

Estudio comparativo clínico y biológico entre la melancolía con y sin delirio

Fernando Contreras Fernández

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Centre de Documentació, Espai d'Arxivatge
i la Investigació

Biblioteca de Medicina

Fernando Contreras Fernández.

ESTUDIO COMPARATIVO CLINICOBIOLOGICO ENTRE LA
MELANCOLIA CON Y SIN DELIRIO.

Tesis Doctoral dirigida por el Prof. Julio Vallejo
Ruiloba.

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica.

Facultat de Medicina. Divisió de Ciències de la Salut.

Universitat de Barcelona.

Año 1995.

A mi esposa, padres y hermanos.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quiero destacar el constante estímulo y trato afable proporcionado por el Director de esta Tesis el Profesor Julio Vallejo Ruiloba.

Asimismo, agradecer el apoyo mostrado por el Doctor M.A. Navarro, Jefe de la Sección de Hormonas del Hospital "Princeps d'Espanya", sin cuya colaboración esta Tesis no habría sido posible. Igualmente, el apoyo proporcionado por la Dra. Rosell y Dra. Bonnin de la misma Sección.

Esta tesis tampoco se habría realizado sin la enseñanza recibida durante mi formación como Psiquiatra del Dr. Serrallonga, Dr. Miró, Dr. Sanz, Dr. Yuguero (e.p.d.) y Dr. Turon. Agradecer, también, la colaboración del personal de enfermería, auxiliares y celadores.

Dolores Nadal colaboró en la presentación e impresión de este trabajo.

Para finalizar, mi más cordial agradecimiento al Doctor J.M. Menchón, por su aportación en el análisis estadístico y su inmensa paciencia para un neófito en esta materia.

INDICE

1.6. Clínica.....	29
1.6.1. Síntomas específicos (Psicóticos).....	29
1.6.2. Proporción de la temática delirante.....	30
1.6.3. Síntomas inespecíficos.....	32
1.6.4. Humor depresivo.....	36
1.6.5. Sentimientos de culpa.....	37
1.6.6. Trastornos de la psicomotricidad.....	38
1.7. Delirio congruente versus incongruente.....	40
1.7.1. Introducción.....	40
1.7.2. Revisión histórica del término.....	41
1.7.3. Estudios comparativos humor congruente y humor incongruente.....	44
1.7.4. Desarrollo de las hipótesis.....	48
1.7.5. Conclusiones.....	50
1.8. Biología de la Melancolía delirante.....	52
1.8.1. Introducción.....	52
1.8.2. Alteraciones enzimáticas.....	56
1.8.3. Alteraciones monoaminérgicas.....	57
1.8.4. Hipótesis de la hipercortisolemia -dopamina-alteraciones enzimáticas.....	63
1.8.5. Actividad MAO plaquetar y depresión delirante.....	66
1.8.6. Alteraciones estructurales.....	66
1.8.7. Alteraciones en los perfiles de sueño (EEG).....	68
1.8.8. Conclusiones.....	69

1.9. Endocrinología de la depresión delirante.	
Generalidades.....	70
1.9.1. Exploración de la función endocrina.....	72
1.9.2. Preliminares anatomofisiológicos.....	73
1.9.3. Hormonas hipotalámicas hipofisotropas.....	80
1.9.4. Otras funciones hipotalámicas.....	82
1.9.5. Hormonas adenohipofisarias.....	83
1.9.6. Estudio diagnóstico de la reserva de secreción de las hormonas adenohipofisarias.....	84
1.9.7. Hormona del crecimiento y melancolía delirante. Introducción.....	85
1.9.7.1. Hormona inhibidora de la secreción de la hormona del crecimiento (somatostatina).....	85
1.9.7.2. Hormona liberadora de la hormona de crecimiento GRF.....	90
1.9.7.3. Hormona de crecimiento (GH).....	92
1.9.7.4. Exploración de la reserva de secreción de GH. Test de estimulación de la hormona de crecimiento con su factor estimulador hipotalámico (GRF) y Psiquiatría.....	96
1.9.7.5. Regulación de la secreción de GH..	100
1.9.7.6. Sistema somatotropinérgico y trastornos psíquicos.....	102
1.9.7.7. GH y depresión.....	103
1.9.8. Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y Psiquiatría. Hormona liberadora de ACTH ó CRF.....	104
1.9.8.1. Hormona corticotropa (ACTH).....	105
1.9.8.2. Test de supresión con Dexametasona y Melancolía delirante.....	107

1.9.9. Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo. Hormona liberadora de Tirotropina ó TRH.....	110
1.9.9.1. Hormona tirotrópica ó TSH.....	115
1.9.9.2. Trastorno depresivo delirante y estimulación de la hormona tirotrópica por el TRH.....	116
1.9.10. TSD y estimulación de la TSH por el TRH en el Trastorno depresivo delirante.....	116
1.10. Psicopatología.....	118
1.10.1. Comorbilidad.....	120
1.11. Historia familiar.....	122
1.11.1. Historia familiar y modelo de transmisión en el trastorno depresivo delirante.....	122
1.11.2. Riesgo de transmisión del trastorno depresivo delirante.....	122
1.11.3. Modelo genético de transmisión del trastorno depresivo delirante.....	125
1.11.4. Revisión de la literatura sobre otras patologías en familiares de pacientes con trastorno depresivo delirante y no delirante.....	125
1.12. Acontecimientos vitales y soporte social en la Depresión delirante.....	129
1.12.1. Acontecimientos vitales en la infancia y Depresión delirante.....	130
1.12.2. Soporte social.....	130
1.12.3. Acontecimientos vitales en adultos.....	130

1.13. Curso clínico.....	131
1.13.1. Consistencia a través del tiempo.....	131
1.13.2. Número de episodios y hospitalizaciones.....	134
1.13.3. Tiempo de hospitalización.....	137
1.14. Suicidio.....	139
1.14.1. Contenido del delirio y suicidio.....	145
1.15. Asociación entre trastorno depresivo delirante y trastorno bipolar.....	147
1.15.1. Argumentos en contra de la asociación.....	151
1.16. Psicometría.....	154
1.16.1. Valoración de la personalidad.....	155
1.17. Modelo psicodinámico, de la depresión.....	158
1.17.1. Modelo psicodinámico de la depresión delirante.....	159
1.17.2. Conclusiones.....	160
1.18. Pronóstico global.....	161
1.18.1. Pronóstico al año.....	161
1.18.2. Pronóstico a largo término.....	163
1.18.3. Pronóstico en la edad avanzada.....	166
1.18.4. Conclusiones.....	167

	<u>Pág.</u>
1.19. Tratamiento.....	169
1.19.1. Respuesta al placebo.....	169
1.19.2. Antidepresivos triciclicos como tratamiento único.....	169
1.19.3. Estudios con buenos resultados a los antidepresivos tricíclicos como tratamiento único.....	173
1.19.4. Tratamiento con IMAOS.....	176
1.19.5. Tratamiento con Amoxapina.....	177
1.19.6. Tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina.....	178
1.19.7. Antidepresivos y antipsicóticos.....	178
1.19.8. Antipsicóticos como tratamiento único.....	182
1.19.9. Litio.....	184
1.19.10. Deprivación de sueño.....	184
1.19.11. Tratamiento electroconvulsivo.....	185
1.19.12. Respuesta al tratamiento y dicotomia severidad/delirio.....	190
1.19.13. Consideraciones finales sobre el tratamiento de la depresión delirante.....	192
2. <u>HIPOTESIS</u>	196
2.1. Hipótesis conceptual.....	197
2.2. Hipótesis parciales.....	198

SUJETOS, MATERIAL, PROCEDIMIENTO, VARIABLES Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS.

3.1. Sujetos.....	202
3.1.1. Introducción.....	202
3.1.2. Criterios de inclusión.....	202
3.1.3. Criterios de exclusión.....	203
3.1.4. Muestra inicial.....	204
3.1.5. Muestra final.....	204
3.1.6. Características sociodemográficas.....	204
3.1.7. Características clínicas.....	205
3.1.8. Estimulación de la GH por el GRF.....	205
3.1.9. Test de supresión con dexametasona.....	206
3.1.10. Estimulación de la TSH con el TRF.....	207
3.1.11. Antecedentes familiares.....	207
3.1.12. Variables psicosociales.....	207
3.1.12.1. Acontecimientos vitales en la infancia. Índices de vulnerabilidad de Brown y Harris.	
3.1.12.2. Escalas de soporte social de Lowenthal-Haven-Kaplan y Medalie-Goldbourt)	
3.1.12.3. Acontecimientos vitales (Escala de Sarason)	
3.1.13. Curso clínico.....	208
3.1.14. Riesgo de suicidio.....	208
3.1.15. Psicometría. Personalidad.....	208

3.2. Material. Instrumentos de evaluación.....	210
3.2.1. Variables sociodemográficas.....	210
3.2.2. Variables clínicas.....	210
3.2.3. Variables biológicas.....	214
3.2.3.1. Estimulación de la GH por el GRF.....	214
3.2.3.2. Test de supresión con dexametasona y Test de estimulación de la TSH por el TRH.....	215
3.2.4. Antecedentes familiares.....	217
3.2.5. Variables psicosociales. Acontecimientos vitales en la infancia. Indices de vulnerabilidad de Brown y Harris. Escala de soporte social de Lowenthal-Haven-Kaplan y Medalie-Goldbourt). Acontecimientos vitales (Escala de Sarason).....	218
3.2.6. Variables de curso y evolución.....	220
3.2.7. Riesgo de suicidio.....	221
3.2.8. Variables de personalidad.....	221
3.3. Procedimiento.....	225
3.3.1. En el momento del ingreso.....	225
3.3.2. En el momento del alta.....	225
3.3.3. En el seguimiento de seis meses.....	226

Pág.

3.4. Variables del estudio.....	227
3.4.1. Variables sociodemográficas.....	227
3.4.2. Variables clínicas.....	227
3.4.3. Variables biológicas.....	229
3.4.4. Antecedentes familiares.....	229
3.4.5. Variables psicosociales.....	230
3.4.6. Variables de curso clínico.....	231
3.4.7. Riesgo de suicidio.....	231
3.4.8. Variables de personalidad.....	231
3.5. Análisis estadístico.....	233

4. RESULTADOS.

4.1. Variables sociodemográficas.....	235
4.1.1. Sexo y edad.....	235
4.1.2. Estado civil.....	236
4.2. Variables clínicas.....	237
4.2.1. Cumplimiento de los criterios de Depresión mayor.....	237
4.2.2. Cumplimiento de los criterios de Trastorno depresivo mayor, tipo melancólico.....	238
4.2.3. Gravedad del episodio.....	238
4.2.4. Comparación de los criterios de depresión mayor.....	239
4.2.5. Comparación del tipo melancólico.....	239
4.2.6. Escala de Hamilton para la depresión en la muestra global.....	239
4.2.7. Comparación de las escalas de Hamilton (ansiedad y depresión).....	240
4.2.8. Comparación de los items de la escala de Hamilton.....	240
4.2.9. Comparación del SADS.....	243
4.2.10. Escala de valoración global (GAS).....	247
4.2.11. Escala de evaluación del retardo depresivo de Widlöcher.....	247
4.2.12. Tipo de delirio.....	248
4.2.13. Alucinaciones.....	248

4.3. Variables biológicas.....	249
4.3.1. Estimulación de la GH por el GRF.....	249
4.3.2. Test de supresión con dexametasona.....	256
4.3.3. Test de estimulación de la TSH por el TRH.....	258
4.4. Antecedentes familiares.....	261
4.5. Variables psicosociales.....	262
4.5.1. Acontecimientos vitales en la infancia. Indices de vulnerabilidad de Brown y Harris.....	262
4.5.2. Escalas de soporte social de Lowenthal-Haven-Kaplan y Medalie-Goldbourn).....	263
4.5.3. Acontecimientos vitales (Escala de Sarason).....	266
4.6. Variables de curso y evolución.....	268
4.7. Riesgo de suicidio.....	268
4.8. Variables de personalidad.....	272

5. DISCUSIÓN.

5.1. Variables sociodemográficas.....	280
5.2. Variables clínicas.....	284
5.3. Variables biológicas.....	291
3.2.3.1. Estimulación de la GH por el GRF.....	291
3.2.3.2. Test de supresión con dexametasona.....	298
3.2.3.3. Test de estimulación de la TSH por el TRH.....	305
5.4. Antecedentes familiares.....	307
5.5. Variables psicosociales.....	310
5.6. Variables de curso y evolución.....	316
5.7. Riesgo de suicidio.....	325
5.8. Variables de personalidad.....	330

6. <u>CONCLUSIONES</u>	338
6.1. Conclusiones sobre datos sociodemográficos.....	339
6.2. Conclusiones sobre datos clínicos.....	339
6.3. Conclusiones sobre la estimulación de la GH por el GRF.....	339
6.4. Conclusiones del test de supresión a la Dexametasona.....	340
6.5. Conclusiones sobre el test de estimulación de la TSH.....	341
6.6. Conclusiones sobre antecedentes familiares.....	341
6.7. Conclusiones sobre variables psicosociales.....	342
6.8. Conclusiones sobre curso clínico.....	342
6.9. Conclusiones sobre suicidio.....	343
6.10. Conclusiones sobre personalidad.....	343
6.11. Conclusiones finales.....	345
7. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	346
8. <u>APENDICE</u>	388

I. INTRODUCCION

" Algunos de entre ellos piensan que son bestias, cuya voz y actitudes imitan. Algunos piensan que son vasos de vidrio, y por esta razón evitan a los paseantes, pues tienen miedo de que los rompan; otros temen a la muerte, la cual, sin embargo, se dan a menudo a sí mismos. Otros imaginan que son culpables de algún crimen y por lo mismo tiemblan y tienen miedo desde el momento en que ven a alguien acercarse a ellos pensando que desean cogerlos del cuello y llevarlos prisioneros para hacerles morir en manos de la justicia ".

(De praestigiis daemonum. Weyer, J.)

1.1. DEFINICION Y CONCEPTO.

La definición clínica y la categoría clasificatoria de depresión psicótica permanece poco clara (Parker, 1991).

La importancia de una clara conceptualización del término de depresión delirante es básica pues en este momentos se plantea su posible inclusión como síndrome distinto en el DSM-IV (Johnson, 1991; Schatzberg, 1992).

Según De la Cuba y Vallejo (1990) en la literatura europea Depresión psicótica y endógena han sido consideradas equivalentes por algunos autores (Paykel, 1972; Wittenborn y Kiremikci, 1975), y así se expresó también en el DSM-II.

Sabemos, sin embargo, que pacientes con síntoma "endogenos" (poca reactividad al ambiente, variación diurna del humor, insomnio terminal, trastornos del apetito y de la libido) no necesariamente presentan síntomas "psicoticos" (ideas delirantes, alucinaciones).

Los criterios diagnósticos de investigación RDC (Spitzer, 1978) reconoce dos subcategorías:

- Trastorno psicótico cuando se trata de una gran depresión junto a delirios o alucinaciones.
- Trastorno depresivo incapacitatorio con disfunción de extrema gravedad.

Distinguen además, dentro del grupo de los trastornos depresivos mayores, 10 subgrupos, dentro de los cuales el trastorno depresivo mayor endógeno y el trastorno depresivo mayor psicótico aparecen claramente diferenciados por la

presencia de ideas delirantes, alucinaciones o estupor en este último subgrupo.

El ICD-9 exige, para una psicosis afectiva, un trastorno grave del estado de ánimo, acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: delirios, confusión, actitud alterada hacia sí mismo, trastorno de la percepción y de la conducta.

El ICD-10 (OMS, 1992) ubica los cuadros depresivos delirantes dentro de los Episodios depresivos y el Trastorno depresivo recurrente. Dentro de estos dos diagnósticos se encontraría en el subtipo Episodio actual grave con síntomas psicóticos. Estos incluirían delirios, alucinaciones o estupor depresivo. También diferencia el humor congruente del humor incongruente.

El DSM-III (1980) define esencialmente a la depresión psicótica cuando está presente una gran depresión acompañada de " gran desajuste en verificar la realidad ", demostrada por delirios, alucinaciones y estupor depresivo.

El DSM-III-R (1987) subdivide a la Depresión delirante dentro del Trastorno bipolar y el Trastorno depresivo mayor. Distingue entre severidad y psicosis al subclasificar los episodios depresivos mayores, teniendo un subgrupo severo sin características psicóticas y otro con características psicóticas. Los dos grupos se diferencian básicamente por la presencia de delirios o alucinaciones y estos pueden ser humor congruente o incongruente.

Sin embargo, en estos dos últimos sistemas clasificatorios sigue implícito que se trata de una forma especialmente severa de trastorno depresivo mayor y no como una entidad clínica diferente.

En la bibliografía reciente se observa la preferencia por el término depresión delirante (delusional depression) para señalar de forma menos equívoca la presencia de síntomas psicóticos dentro del cuadro depresivo (delirio y/o alucinaciones).

Sin embargo, esta tendencia actual a valorar sólo la presencia de delirios y alucinaciones ha sido criticada por Parker (1991) recientemente. En un intento de definir fenomenológicamente la depresión delirante aporta un estudio con 137 depresivos endógenos (DSM-III, RDC) de los cuales 35 presentaban los síntomas típicos como son delirios y alucinaciones. Sometidos a análisis uni y multivariados y a análisis de tipo latente encuentra que los pacientes psicóticos podían ser distinguidos también por graves trastornos psicomotores, por un contenido depresivo continuo e invariable, la ausencia de cambios diurnos y por el estreñimiento. Su conclusión es que los delirios y alucinaciones son condición suficiente pero no necesaria para catalogar a un paciente de psicótico y que la confianza clínica en los delirios o alucinaciones puede resultar en un número de depresivos psicóticos enmascarados que se escapa a un diagnóstico y un tratamiento válido.

Así pues, varios sistemas clasificatorios admiten un diagnóstico de depresión psicótica que ha de ser realizado en base a un número amplio de términos descriptivos (delirios, percepción trastornada, desajuste funcional, alteraciones psicomotoras y conducta trastornada) los cuales pueden dificultar establecer categorías tanto presentes como ausentes (Parker, 1991).

1.2. MODELOS.

Según De la Cuba y Vallejo (1990) hay desacuerdo en subdividir las depresiones en delirantes y no delirantes.

Una entidad diagnóstica separada debe ser distinguida por un patrón demográfico y sintomático diferente, historia familiar, curso, respuesta al tratamiento y un perfil bioquímico y fisiológico propio (Feighner, 1972; Frances (1981).

Sin embargo, como señala Parker (1991b) la mayoría de autores que han comparado estos dos subgrupos diagnósticos lo han hecho usando el concepto de Depresión mayor. Esto puede contribuir a la confusión entre categoría diagnóstica y severidad de la enfermedad. Los autores proponen usar criterios de inclusión de melancolía o depresión endógena. Incluso autores unitarios como Kendell o categoriales como Kiloh tratan los términos de depresión endógena y psicótica como similares.

1.2.1. MODELO CATEGORIAL.

Hay autores que consideran que la depresión delirante es una entidad clínica diferenciada, decantándose por un modelo categorial (Nelson y Bowers, 1978; Glassman y Roose, 1981; Charney y Nelson, 1981; Helms y Smith, 1983; Leckman, 1984; Coryell, 1986; Thase, 1986; Baldwin, 1988). Este último autor específicamente estudió pacientes delirantes de edad avanzada y sus resultados apoyan esta distinción.

Este modelo cuenta en la actualidad con una prueba experimental sólida, en relación a los puntos siguientes, que serán objeto de mayor atención más adelante en este trabajo: 1) síntomas psicóticos (psicopatología); 2) diferente perfil

bioquímico (biología); 3) diferente respuesta al tratamiento farmacológico, 4) consistencia a través del tiempo y 5) estudios epidemiológicos (Johnson, 1991).

Estos autores reclaman un lugar diferenciado para la depresión delirante dentro de las nuevas clasificaciones como el DSM-IV (Johnson, 1991, Schatzberg, 1992). Sin embargo, en el DSM-IV (1994) podemos observar que prácticamente se ha conservado la misma estructura que en el DSM-III-R.

Este último autor plantea varias cuestiones importantes en este sentido:

1º) ¿ Son las diferencias encontradas entre los depresivos delirantes y no delirantes debidas solamente a la severidad ?. La constatación de que los enfermos depresivos delirantes puntúan con mayor severidad en el test de Hamilton parecería indicar que la depresión delirante emergería sólo cuando la depresión se hace más grave. Sin embargo, la severidad sólo no parece ser la causa de las diferencias entre la depresión delirante y la no delirante.

El trabajo de Coryell (1984a) encuentra mayor puntuación en el test de Hamilton entre los depresivos delirantes pero estas diferencias sólo eran debidas a los items relacionados con los síntomas psicóticos. Sólo las alteraciones psicomotoras los distinguían y no había diferencias en el resto de síntomas neurovegetativos.

Por otro lado, se ha constatado que pacientes depresivos no delirantes pueden presentar depresiones con una puntuación similar a los delirantes sin que en ellos se presenten síntomas psicóticos (Glassman, 1981).

Las diferencias encontradas en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Brown, 1988), sueño (Thase, 1986) y respuesta al tratamiento (Glassman, 1977; Chan, 1987) entre pacientes psicóticos y no psicóticos no eran debidas a la mayor gravedad. Sin embargo, son necesarios más estudios en cuanto al tratamiento pues hay trabajos que señalan más pobre respuesta en pacientes no delirantes severamente deprimidos (Avery, 1979; Kocsis, 1990).

2º) ¿ Son debidas las diferencias a la dicotomía endogeneidad/no endogeneidad ?. Esto es importante, ya que síntomas claramente psicóticos como las ideas de culpa y el trastorno psicomotor lo son también de endogeneidad. Los autores que han usado muestras con criterios de endogeneidad (Parker, 1991), estudios de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Brown, 1988) y respuesta al tratamiento (Chan, 1987; Avery, 1979) no han encontrado que las diferencias entre pacientes delirantes y no delirantes fueran debidas a esta dicotomía.

1.2.2. MODELO DIMENSIONAL.

Otros, en la línea de los modelos dimensionales, piensan que simplemente se trataría de una forma más grave de depresión endógena y sostienen que los síntomas psicóticos indicarían mayor gravedad y no una entidad clínica diferente.

Guzé y cols (1975) estudiaron 115 variables demográficas, sintomatológicas y de historia familiar en 253 pacientes con trastorno afectivo primario y secundario de los cuales el 20 % eran psicóticos. Encontraron que ninguna variable, salvo una mayor frecuencia de hospitalizaciones psiquiátricas en depresivos unipolares delirantes, ayudaba a distinguir a éstos de los no delirantes. Sin embargo, no se tomaron en cuenta la respuesta al tratamiento ni el perfil bioquímico.

Frances y cols. (1981), en un estudio retrospectivo con 30 pacientes depresivos delirantes y 34 no delirantes, tampoco encontraron datos demográficos que distinguieran estos dos subgrupos entre sí. Concluyen afirmando que, si bien los síntomas psicóticos, la respuesta al tratamiento y el perfil bioquímico sugieren que la depresión psicótica es una entidad nosológica separada, la similitud en el perfil sintomatológico, variables demográficas e historia natural sugieren una conceptualización alternativa de la depresión psicótica como una variante grave de depresión mayor.

En la misma línea está el trabajo de Fährndric (1988) que piensa que no es una enfermedad distinta sino un subtipo de depresión endógena.

Confirma estos resultados el trabajo de Maj (1990) que estudio 36 depresivos unipolares delirantes humor congruente y 36 no delirantes no encontrando diferencias en la edad, sexo, estado civil, edad de inicio, historia familiar de trastorno afectivo o esquizofrenia, test de supresión con dexametasona, control a los seis meses del alta y un seguimiento de 7 años.

Otros autores partidarios del modelo dimensional serían Frangos (1983), Kocsis (1986), Lykouras (1986a, 1986b) y Bellini (1992).

1.2.3. HIPOTESIS INTERMEDIA.

Una tercera hipótesis sería la que contemplaría la depresión delirante como un rasgo dependiente de una susceptibilidad intrínseca individual, pero influenciada en su expresión por otros factores, incluyendo la severidad de la depresión, presencia de acontecimientos vitales estresantes o la personalidad del paciente (Popescu, 1989). Este autor basa su hipótesis en la variabilidad de la

presencia de los delirios en los episodios depresivos de su muestra de pacientes.

Sin embargo, habría una tendencia actual (Cassano, 1994) a volver a un modelo unitario Kraepeliniano de "espectrum maniaco-depresivo", en el cual varias formas del trastorno están distribuidas a lo largo de un continuum (depresiones recurrentes, depresiones en sujetos con un temperamento hipertímico, estados mixtos, depresión psicótica y trastornos bipolares). En este modelo no se tendrían en cuenta solo los síntomas sino la historia familiar, el temperamento antes de inicio de la enfermedad, la naturaleza del inicio, el curso de la enfermedad y los intervalos entre episodios.

La distinción entre estos dos tipos de depresión no es sólo un ejercicio académico sino que como iremos viendo a lo largo de la literatura tiene importantes implicaciones de cara al tratamiento y evolución (Maj, 1990). Igualmente la presencia de delirios discrimina entre depresión endógena y neurótica, implica mayor riesgo de suicidio y diferentes estrategias terapéuticas (Fähndrich, 1988).

1.3. HIPOTESIS ACTUALES SOBRE LA MELANCOLIA DELIRANTE.

Según Roose y Glassman (1988) el nuevo interés sobre la depresión delirante converge ante todo en el tratamiento. Estudios retrospectivos y prospectivos establecen claramente que el tratamiento adecuado es la combinación ADT + AP o bien la TEC. Pero aun no queda claro cual es el tratamiento adecuado para las recaídas y las recurrencias.

Las hipótesis más importantes sobre la conceptualización de la relación entre depresión delirante y no delirante serían las siguientes:

1º) El delirio es un indicador de severidad, esto es, cuando una depresión se hace severa, emerge el delirio (Maj, 1990). El pensamiento delirante es una señal de severidad, pero como síntoma no es más significativo que la pérdida de peso o la alteración del sueño. Cualquiera con una enfermedad depresiva severa podría tener un desarrollo delirante, ya que el delirio sería función de la severidad y no una especial vulnerabilidad de la persona. Frente a esto Glassman (1975) señala que pacientes severamente deprimidos no necesariamente son delirantes. Johnson (1991) encuentra que ambos grupos tienen el mismo número de síntomas y que la única variable que los distingue y explica las diferencias clínicas es la presencia de síntomas psicóticos, lo cual lo lleva a apoyar la siguiente hipótesis:

2º) El delirio representa una patología separada característica del paciente y no de la enfermedad. Es un proceso concomitante que ocurre en pacientes vulnerables, haciendo la depresión más severa. Es manifestación de una característica intrínseca del paciente y representa una complicación que el paciente lleva a la enfermedad. Soporta este modelo el hecho de que los delirantes con episodio

previo en un 95 % tenían episodios previos delirantes, mientras que los no delirantes sólo habían tenido antes delirios en un 8 %. Estos autores propondrían su inclusión en el DSM-IV como entidad clínica diferenciada (Johnson, 1991; Schatzberg (1992)).

3º) Una hipótesis alternativa sería la que contempla la depresión delirante como un rasgo dependiente de una susceptibilidad intrínseca individual, pero influenciada en su expresión por otros factores, incluyendo la severidad de la depresión, presencia de acontecimientos vitales estresantes o la personalidad del paciente (Popescu, 1989). Este autor basa su hipótesis en la variabilidad de la presencia de los delirios en los episodios depresivos de su muestra de pacientes. Los pacientes delirantes recurrentes con persistencia de los cuadros psicóticos serían una entidad diferente, definida estructural o bioquímicamente, mientras que en los pacientes en los cuales no se manifiesta esta consistencia dependerían más de la severidad, factores psicológicos, acontecimientos vitales o factores religiosoculturales (Sinha, 1990).

4º) Healy y cols. (1986) en base a sus diferentes resultados sobre la serotonina plasmática en pacientes delirantes y no delirantes, hipotetiza sobre la posible pertenencia de la depresión delirante a las psicosis afectivas mixtas (Kraepelin 1921) en las cuales en un estado de inestabilidad dinámica, disforia y hostilidad sería fácil la elaboración del delirio.

5º) La depresión delirante sería una forma de trastorno bipolar. Los hallazgos de la historia familiar de los pacientes delirantes (Weissman, 1984) junto a la mayor evolución a trastorno bipolar de pacientes jóvenes con depresión psicótica (Akiskal, 1983) podría sugerir que la depresión delirante sería una forma de trastorno bipolar. Sin

embargo, hay una serie de argumentos en contra de esto (Schatzberg, 1992):

- Por un lado, el relativo alto riesgo de virage en mania ha sido descrito en adolescentes pero no en otro tipo de pacientes, por lo que sería sólo en aquellos en los que podría ser el primer episodio de un trastorno bipolar.

- Aunque la prevalencia de depresión delirante es mayor entre el trastorno bipolar que en el unipolar (Coryell, 1984a), esta observación no niega que la depresión delirante y no delirante puedan ser diferenciadas.

- Hay diferencias biológicas entre la depresión delirante unipolar y bipolar en cifras de cortisol (Schatzberg, 1983) y actividad dopamina-beta-hidroxiilasa (Mod, 1986; Rihmer, 1984).

6º) La depresión delirante puede surgir como cuadro secundario a otra patología psiquiátrica o somática. Campbell (1981) presentó un cuadro de Síndrome de Cotard en el contexto de una fiebre tifoidea.

7º) Otra hipótesis que va tomando fuerza sería la de que pueden existir diferentes subtipos de depresión delirante (Popescu, 1989) según la polaridad afectiva, edad de inicio (Aronson, 1988) o tipo de anormalidad bioquímica.

1.4. HISTORIA.

1.4.1. ANTIGÜEDAD.

Siguiendo a De la Cuba y Vallejo (1990) ya desde tiempos de Hipócrates se sabe que los pacientes deprimidos pueden delirar.

1.4.2. EDAD MEDIA Y MODERNA.

En las descripciones de la melancolía clásica de Galeno, Burton, Sydenham y Willis figuran las ideas delirantes somáticas, nihilistas y de pecado.

Foucault (1967), hablando del concepto de melancolía en el siglo XVI, dice: "...desde el punto de vista de los síntomas, encontramos todas las ideas delirantes que un individuo puede formarse de sí mismo". Hace referencia, luego, a la distinción entre melancolía delirante y no delirante: " A finales del siglo XVIII se clasificaron fácilmente como melancolías las locuras sin delirio, caracterizadas por la inercia, por la desesperación y una especie de estupor sombrío ", "...en el diccionario de James, se habla ya de una melancolía apoplética sin idea delirante".

1.4.3. SIGLO XIX.

Fué en la segunda mitad del siglo pasado que se puso el interés en la sintomatología, lo que llevó al descubrimiento de estados atípicos dentro de los cuadros clásicos. Así, Seglas, sobre la base de estructuras delirantes persecutorias en psicosis melancólicas, creó una nueva entidad que llamó melancolía persecutoria.

El psiquiatra británico Maudsley (1879), en la edición de 1879 de su tratado de Psiquiatría ya subdividía la melancolía según la presencia o ausencia de delirios.

En 1880, Jules Cotard (Bourgeois, 1980) describe el síndrome que lleva su nombre y que fuera de la nosología francesa equivaldría a una forma grave de depresión delirante. El delirio de negación de Cotard nació de la clínica francesa del siglo pasado, de orientación analítica-descriptiva, que desde la obra de Esquirol daba gran valor a los caracteres formales, semióticos, genéticos y de gravedad de la sintomatología, más que del tipo de evolución como hacia la psiquiatría alemana. Se caracteriza, entre otros síntomas, por " ideas de posesión, ansiedad melancólica, propensión al suicidio y/o mutilaciones voluntarias, analgesia, ideas hipocondríacas de no existencia o destrucción de diversos órganos e ideas de ser inmortal ". Según Bleeker (1983) la literatura no mantiene en la actualidad este síndrome como una entidad nosológica distinta.

1.4.4. SIGLO XX.

Mención aparte supone la llamada Melancolía involutiva que ha tenido siempre una posición anómala en Psiquiatría. Siguiendo a Rosenthal (1974) uno de sus síntomas característicos era el delirio.

Kraepelin (1907), en la quinta edición de su Tratado de Psiquiatría considera la melancolía involutiva como entidad clínica separada, y menciona las "ideas delirantes de autoacusación, persecución y de naturaleza hipocondríaca" que se presentaban en esta entidad. Será su discípulo Dreyfus (1907) quien demuestre la invalidez de esta clasificación y en la octava edición Kraepelin cambia de opinión e incluye la melancolía involutiva dentro de la amplia categoría de la

enfermedad maniaco-depresiva, refiriendo, sin embargo, que las ideas delirantes son muy frecuentes en esta enfermedad, sobre todo en la fase depresiva, y que una resolución del cuadro afectivo con persistencia de las ideas delirantes implicaba un mal pronóstico. Este cambio nosológico no influyó en los países angloparlantes que siguieron hablando de Melancolía involutiva. Sin embargo, en las clasificaciones actuales (DSM-III-R) no se contempla esta entidad.

Kraepelin (1921) presentó una muestra de 800 maniaco-depresivos en los cuales era frecuente la presencia de síntomas psicóticos tales como delirios y alucinaciones. Kraepelin (Kendler, 1991) describió que "estados emocionales tales como miedo, pena, cólera, alegría y entusiasmo eran importantes factores en el origen de los delirios". Los delirios que se "originaran" en el humor alterado, escribía, desaparecían con el "disturbio emocional". En su discusión diagnóstica entre la "demencia precoz" y la "enfermedad maniaco depresiva" señalaba que el "delirio de influencia" indicaba esquizofrenia. Si las alucinaciones estaban presentes en los pacientes depresivos, su contenido estaba "relacionado con las ideas depresivas". El concluye:

"El contenido de los delirios ofrece poco en la diferenciación de las dos enfermedades aquí discutidas".

La distinción del DSM-III entre humor congruente e incongruente se basa en la distinción del filósofo-psiquiatra Karl Jaspers. En su *Psicopatología General* (Jaspers, 1946/1963) distingue dos tipos de delirios. En el primero de los casos, denominado ideas deliroides, la creencia "emerge comprensiblemente" de varias causas potenciales, incluyendo "afectos". En las ideas deliroides:

"el delirio emerge comprensiblemente de otros acontecimientos psíquicos...puede estar relacionado con sentimientos, impulsos, deseos o miedos...entre estas ideas deliroides colocamos los delirios de la manía y de la depresión".

Según Roose y Glassman (1988) antes de 1920 la existencia de delirios en enfermos severamente deprimidos fue un fenómeno aceptado sin especial relevancia.

Continúa el interés en el tema durante los primeros años de este siglo. Según Kantor y Glassman (1977), el trabajo de Hoch y MacCurdy, de 1922, es de los primeros en estudiar con método científico la importancia pronóstica de los síntomas psicóticos en la melancolía involutiva. Según su experiencia clínica ellos concluyen que indican un peor pronóstico. Por esta época, las depresiones delirantes eran diagnosticadas como melancolías involutivas si el episodio se presentaba por primera vez en edad avanzada, o como psicosis maniaco-depresiva si había antecedentes de enfermedad afectiva en edad temprana.

Posteriormente, entre 1922 y 1935, otro número de autores estudiaron la relevancia de los delirios y sus observaciones son de particular interés ya que el curso natural de la enfermedad no estaba perturbado por los tratamientos biológicos. El más importante de estos trabajos fue el de Lewis. En su famosa monografía, Lewis (1934a, 1934b, 1936) describió los síntomas de 61 pacientes ingresados por depresión entre 1928 y 1929. En particular, él examinó los delirios de referencia o persecución (43 de los 61 casos), este material clínico fue revisado por Kantor y Glassman (1977), quienes fueron capaces de clasificar los pacientes de acuerdo a criterios diagnósticos actuales. En la gran población de pacientes de Lewis con depresión mayor no tratada, la no recuperación fue un raro acontecimiento, pero

cuando esto ocurría, era entre mujeres con delirios. Kantor y Glassman (1977) critican el trabajo de Lewis por encontrar esquizofrénicos y esquizoafectivos, mientras que la muestra de Hoch y MacCurdy tendría enfermos orgánicos.

En 1938, se introduce la terapia electroconvulsiva y la buena respuesta a este tratamiento de las depresiones, tanto delirantes como no delirantes, disminuye la importancia de esta distinción clínica. La introducción de la TEC dejó sin sentido la relevancia pronóstica de los delirios. Múltiples estudios encontraron que los pacientes con síntomas melancólicos respondían favorablemente a la TEC sin tener en cuenta su severidad o la presencia de delirios (Huston y Locher 1948a, 1948b). Sólo pacientes con síntomas paranoides en ausencia de un componente afectivo parecieron no responder bien a la TEC (Kalinowsky, 1948).

1.4.5. ETAPA DE LA TERAPEUTICA ANTIDEPRESIVA.

Así, en el tiempo en el que los antidepresivos fueron introducidos, dos décadas de la TEC habían llevado a los psiquiatras a suponer que los pacientes depresivos delirantes y no delirantes podrían responder igualmente bien a los tratamientos somáticos. El interés se ve reactivado a partir de 1975 con el trabajo de Glassman en el que demuestra la pobre respuesta de los pacientes delirantes a los antidepresivos sólo.

Desarrollados en los años setenta los Criterios diagnósticos de investigación (RDC) (Spitzer, 1978) introdujeron una nueva aproximación a la nosología de los trastornos psicóticos que ha sido ampliada en los actuales sistemas diagnósticos (ICD-10, DSM-III-R y DSM-IV).

En los últimos años aumenta el interés por el tema, tanto en sus dimensiones nosológicas como terapéuticas, ya que la

posibilidad de tratar estos cuadros con antidepresivos o asociación de éstos con neurolépticos abre caminos a la investigación, que en estos momentos se encuentra en un momento fructífero a juzgar por la bibliografía.

La importancia de una clara conceptualización del término de depresión delirante es básica pues en este momento se plantea su posible inclusión como una entidad clínica distinta en el DSM-IV (Johnson, 1991; Schatzberg, 1992). Sin embargo, el DSM-IV (1994) no ha introducido cambios respecto a la depresión delirante respecto al DSM-III-R.

1.5. ESTUDIOS SOCIODEMOGRAFICOS.

1.5.1. INTRODUCCION.

Según De la Cuba y Vallejo (1990) no ayudan especialmente a distinguir entre depresivos delirantes y no delirantes. La mayoría de autores se agrupa en esta línea (Guze, 1975; Nelson, 1978; Coryell, 1985; Charney, 1981; Frances, 1981; Glassman, 1981; Winokur, 1985; Lykouras, 1986a; Baldwin, 1988; Parker, 1991). Hay, sin embargo, algunos hallazgos aislados.

1.5.2. ESTUDIOS COMUNITARIOS Y DE PREVALENCIA.

Kivela (1989) en población finlandesa mayor de 60 años (618 hombres y 911 mujeres) encuentra una prevalencia de 6 por 1000 en hombres, 12 por 1000 en mujeres con una media de 10 por 1000 en general.

Johnson (1991) realizó uno de los pocos estudios comunitarios en población norteamericana y sus resultados apoyan la distinción de la depresión delirante como una entidad diferente y proponen su inclusión en el DSM-IV. Encuentran un 4.4 % de depresión unipolar en la comunidad. De los cuales 3.8 % eran no delirantes y 0.6 % eran psicóticos. Lo cual concuerda con los hallazgos de Kivela (1989).

1.5.3. TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y SEXO.

En general las depresiones son más frecuentes en el sexo femenino.

Meyers y Greemberg (1986) encuentran relación estadísticamente significativa entre depresión delirante en

mujeres e inicio del episodio después de los 59 años (no así en varones).

Aronson (1988), en 52 pacientes depresivos delirantes, encuentra 14 (26,9%) de sexo masculino y 38 (73,1%) de sexo femenino. El estudio comunitario señalado anteriormente (Kivela, 1989) estaría en esta línea. Igualmente el trabajo del equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) encuentra una proporción mayor de mujeres con depresión delirante estadísticamente significativa.

Sin embargo, otra importante proporción de investigadores no han encontrado diferencias en el sexo, raza y edad de inicio entre depresiones delirantes y no delirantes hospitalizados (Glassman y Roose 1981; Charney y Nelson 1981; Coryell y cols. 1982, 1985; Frangos, Athanassenas, Tsitourides, Psilolignos y Katsanou 1983; Breslau y Meltzer 1988; Fährndrich, 1988; Nelson 1989; Maj, 1990).

El único autor que encuentra mayor proporción de hombres en pacientes delirantes es Lykouras (1986b).

Fenning (1993) encontró diferencias sintomatológicas entre hombres y mujeres. Presentando estas últimas más fatiga, agitación psicomotora y delirio humor incongruente. Los hombres presentaban más sentimientos de ser despreciables. En el resto de características se comportaban de manera similar.

1.5.4. TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y EDAD DE INICIO.

Varios estudios indican que las depresiones delirantes son más frecuentes en los pacientes de mayor edad (Hordern y cols., 1963; Ayuso y Saiz, 1981; Meyers y Greenberg, 1986).

Meyers y cols. (1986) realizó un estudio retrospectivo con 161 pacientes de edad avanzada de los cuales el 45% eran

delirantes, siendo los delirantes y en especial las mujeres las que iniciaban la enfermedad de una manera más tardía. Esto les lleva a apoyar una variante de enfermedad depresiva delirante de inicio tardío, aunque ellos especifican que su trabajo se realizó sobre una muestra de pacientes ingresados y no en población general, no fue ciego y era retrospectivo.

Señalan también (Meyers, 1987) que los estudios realizados por otros autores incluyen muestras en la edad media de la vida con lo cual pueden estar incluyendo posibles pacientes bipolares que aún no han tenido su primer episodio maniaco. Por lo tanto, sus hallazgos no son extrapolables a la población anciana.

En esta línea estaría el trabajo de Parker (1991a,b) con 137 sujetos melancólicos de los cuales 35 eran delirantes. Estos últimos empezarían la enfermedad 12 años más tarde.

Estos resultados tienen implicaciones importantes de tipo clasificatorio, la edad podría influir en la presentación de la depresión y que esta podría estar asociada con cambios degenerativos en SNC, por ejemplo, enfermedad de Binswanger, tumores, enfermedad de Alzheimer (Ruegg, 1988). Estos autores además presentan una interesante revisión de la depresión en la ancianidad.

En cambio, la mayoría de autores con muestras en la edad media de la vida no encuentran diferencias en la edad de inicio (Guze, 1975; Charney y cols. 1981; Brown 1984; Angst 1986; Lykouras, 1986a).

Frangos (1983) comparó 145 pacientes delirantes con 119 no delirantes sin encontrar diferencias en la edad de inicio. Es importante por la gran muestra del estudio.

Brown (1984) revisando el concepto de melancolía involutiva estudió 91 paciente depresivos y los dividió en dos subgrupos con un punto de corte situado en los 50 años y no encontró diferencias en cuanto al número de pacientes delirantes entre los dos subgrupos. Otro autor en la misma línea sería Maj (1990).

Angst (1986) realizó un estudio de seguimiento de 20 años sobre un total de 388 pacientes afectivos de los cuales 100 eran melancólicos sin delirio, 25 eran delirantes humor congruente y 48 delirantes humor incongruente y no encontró diferencias significativas en la edad de inicio.

Miller (1986) estudió 70 pacientes ingresados con diagnóstico de depresión mayor unipolar recurrente (DSM-III) de los cuales el 50 % eran delirantes sin encontrar diferencias en la edad de inicio.

Fähndrich y cols. (1988) estudiando 93 pacientes delirantes y 113 no delirantes no encontró diferencias estadísticamente significativas en la edad de inicio que eran 53,4 y 47,9 años respectivamente.

Nelson (1989) encontró que la edad de inicio no fue diferente entre 39 depresivos delirantes (51.1 años) y 70 depresivos unipolares no delirantes (55.2 años) mayores de 60 años, sin estar influido por sexo, diagnóstico posterior de demencia o enfermedad física. Estos resultados son confirmados en otro trabajo por su mismo equipo (Conwell, 1989) que no encuentra diferencias en la actividad delirante según sean depresiones de inicio precoz o tardío. Las características de su muestra son similares a las de Meyers (1986) pero no coinciden en los resultados.

Sólo existe un trabajo comunitario. Se trata del equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) que no encontró diferencias en la edad de inicio entre 662 depresivos no delirantes y 114

delirantes, si bien hay que señalar que todos eran humor incongruente.

Como señala Blumenthal (1987) en el inicio precoz de la enfermedad afectiva influye más la polaridad que no la presencia de síntomas psicóticos, por lo que es importante para los clínicos e investigadores tener esto en cuenta para ubicar sus pacientes en los trastornos unipolares o bipolares.

1.5.5. INICIO JUVENIL.

Algunos trabajos han llamado la atención sobre cuadros depresivos delirantes en adolescentes (Strober y cols., 1981; Dugas y cols., 1985).

Strober (1981) evaluó una muestra de 40 adolescentes (12-17 años) hospitalizados con criterios DSM-III de trastorno depresivo mayor, estudiados por The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) (Spitzer and Endicott 1978) y encontró 5 pacientes claramente delirantes humor congruente.

Chambers y cols. (1982) presenta una muestra de 58 niños prepúberes con criterios RDC de desorden depresivo mayor y encuentra que un tercio de ellos presentaba síntomas psicóticos en especial alucinaciones. Estos síntomas eran similares en forma y contenido a los del adulto y añaden que las implicaciones psicopatológicas de estos síntomas en los niños son inciertas a causa del desarrollo cognitivo y social inmaduro de los niños.

Dugas y cols. (1985) describe 3 casos de síndrome de Cotard en adolescentes y llama la atención sobre su presentación y posible confusión con la esquizofrenia.

El único trabajo realizado para estudiar los niveles plasmáticos de antidepresivos en adolescentes depresivos delirantes es el de Geller (1985). Trató a 8 adolescentes depresivos con Nortriptilina y a 6 adolescentes con depresión delirante con nortriptilina y clorpromacina. Estos últimos necesitaron menos dosis de antidepresivo para obtener los mismos niveles plasmáticos como sucede en los adultos.

Kashani (1987) presentan un caso de depresión delirante un un niño de 5 años.

Por su parte, Aronson y cols. (1988) han aislado tres subtipos de depresiones delirantes: bipolar, unipolar de inicio precoz y unipolar de inicio tardío. Esta última se caracteriza por la refractariedad terapéutica, las recurrencias y su presentación pseudodemencial.

Estos casos, aunque poco frecuentes, son importantes, pues pueden corresponder a esquizofrenias mal diagnosticadas y por esto los autores llaman la atención sobre su diagnóstico precoz (Vallejo, 1990).

1.5.6. FRECUENCIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Los estudios de frecuencia se pueden clasificar en:

1) Habría que distinguir los que estudian la proporción de depresivos delirantes entre sus muestras de depresivos generales:

Guze (1975) encuentra un 17 % de delirantes en su muestra de depresivos. Murphy (1983) en su muestra de 124 pacientes depresivos ancianos encontró un 23 % de delirantes y estos tenían un peor pronóstico. Coryell (1984a) encuentra en una muestra de 257 unipolares un 25,3 % de síntomas psicóticos (DSM-III).

Meyers (1986) en un estudio retrospectivo de 161 pacientes depresivos ancianos encontró un 45 % de delirantes. Tölle (1987) encuentra una proporción de 20,9 % de delirantes en su muestra de 420 pacientes depresivos endógenos (ICD-9).

Entre nosotros, Bulbena (1987) encuentra en pacientes afectivos, unipolares o bipolares, un 33% con síntomas psicóticos (ideas delirantes y/o alucinaciones).

Siguiendo la revisión del tema de Roose y Glassman (1988) dentro de las depresiones unipolares hospitalizadas, en general, el 25 % son delirantes.

Kuhs (1991) encuentra una proporción de 14,4 % depresivos delirantes en su muestra de 160 depresivos endógenos según criterios ICD-9 y DSM-III.

Johnson (1991) en el estudio comunitario sobre este tipo de pacientes encuentra una proporción del 14.7 % de depresivos delirantes entre su muestra de depresivos mayores.

2) Autores que hablan de frecuencia en países concretos como es el caso de Spiker (1985) en USA que refiere que los depresivos delirantes constituyen el 20-30% de los depresivos hospitalizados y el 5% de todos los ingresos en hospitales psiquiátricos de agudos en Estados Unidos.

Los resultados obtenidos hasta ahora se pueden resumir en la tabla 1.

Depresión		
Autor	Depresivos N	Delirantes. %
Lewis (1934)	61	20
Guze (1975)	253*	17
Murphy (1983)	124	23
Coryell (1984a)	257	25,3
Spiker (1985)	-	20-30
Meyers (1986)	161	45
Tölle (1987)	420	20,9
Bulbena (1987)	-	33
Kuhs (1991)	160	14,4
Johnson (1991)	776	14,7

Tabla 1. Revisión de la literatura sobre proporción de pacientes depresivos delirantes en muestras pacientes ingresados con trastorno depresivo mayor.

1.5.7. TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE, ESTADO CIVIL Y FERTILIDAD.

En general no se encuentran diferencias en cuanto al estado civil (Calzeroni, 1990; Maj, 1990; Parker, 1991; Johnson, 1991). Kivela (1989) encuentra una mayor proporción en los delirantes de vivir solos.

Calzeroni (1990) presenta un estudio con 186 depresivos mayores de los cuales 30 eran delirantes en los que no encuentra diferencias en cuanto al estado civil (soltería) pero si encontró que los delirantes tenían un menor número de hijos. La diferencia no era atribuible a la longitud del periodo de fertilidad o al tiempo gastado en la enfermedad. Las explicaciones posibles son que este patron procreativo sea consecuencia de la enfermedad o bien que sea debido a un estilo determinado de personalidad o a variables biológicas.

1.5.8. TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y ESTRATO SOCIAL.

Hasta el trabajo de Johnson (1991) no se habían encontrado diferencias importantes en este sentido. Fähndrich (1988) no encontró diferencias en su muestra.

Hasta ahora han sido pocos los que ha introducido esta variable en sus estudios. El equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) ha realizado un estudio comunitario encontrando más bajo nivel social entre los pacientes depresivos delirantes si bien hay que señalar que todos eran humor incongruente y los problemas que entraña su límite con los trastornos esquizoafectivos y la esquizofrenia. Sin embargo, otro estudio comunitario (Kivela, 1989) no encuentra diferencias significativas en estrato social.

1.6. CLINICA.

Siguiendo a De la Cúba y Vallejo (1990) muy esquemáticamente, señalamos que la depresión delirante presenta síntomas clínicos distintivos (ideas delirantes y alucinaciones) y síntomas clínicos inespecíficos propios del cuadro depresivo endógeno (ánimo depresivo, trastornos de la motricidad, trastornos vegetativos).

1.6.1. SINTOMAS ESPECIFICOS (PSICOTICOS).

1. Ideas delirantes: pueden dividirse como sigue:

1.1. Ideas delirantes propiamente depresivas o humor congruente (culpa, ruina, hipocondríacas, nihilistas, paranoides secundarias a la culpa).

1.2. Ideas delirantes paranoides de caracter incongruente.

El DSM-III-R considera la división en episodio mayor con síntomas psicóticos congruentes o incongruentes con el estado de ánimo. Algunos autores confieren peor pronóstico a estas últimas (Coryell y Tsuang, 1985).

2. Alucinaciones: En general, son menos frecuentes y han sido menos estudiadas que las ideas delirantes. Lykouras (1986a, 1986b) las encuentra en un 29-50 % auditivas en sus muestras. Popescu (1989) las encuentra en un 15 % de su muestra. Requieren también antidepresivos más neurolépticos o terapia electroconvulsiva (Minter y Mendel, 1979).

1.6.2. PROPORCION DE LA TEMATICA DELIRANTE.

Un esquema general se puede observar en la tabla 2.

Autor	Criterio	n	tipo de delirio %			
			culpa	castigo/ persecu	hipocon	pobreza
Miller (1988)	DSM-III	45	66,7	68,9	31,1	-
Nelson (1978)	RDC	14	64,3	21,4	35,7	-
Frangos (1983)	RDC	145	43,1	21,4	35,7	6,6
Charney (1981)	RDC	54	50,0	53,7	29,6	-
Lykouras (1986)	DSM-III	55	43,6	50,9	12,7	-
Tölle (1987)	ICD-9	88	47,7	29,5	11,4	11,4
Popescu (1989)	RDC	46	54-71	21,0	15,0	-
Kuhs (1991)	DSM-III	23	82,5	30,4	39,1	52,2

Tabla 2. Tipo de delirios en 8 estudios retrospectivos. Modificado de Kuhs (1991).

Como se observa en la tabla 2 el delirio de culpa se encuentra aproximadamente en un 50 % de los depresivos delirantes, mientras que el delirio paranoide/castigo es muy divergente en los diversos estudios debido seguramente a los

diferentes criterios diagnósticos. Hipocondría y ruina son recogidos menos frecuentemente. El delirio nihilista se encuentra entre un 13-43 % según los autores, aunque probablemente no se refieran en sentido estricto al delirio nihilista del Síndrome de Cotard sino a experiencias delirantes de despersonalización y desrealización. La mayoría de los autores señalan que los delirios suelen ir combinados y raramente solos (30 % según Kuhs, 1991).

Los diferentes autores describen variadas proporciones de estos síntomas en sus estudios.

Charney y Nelson (1981), en 54 pacientes depresivos unipolares delirantes, calcularon la frecuencia de síntomas psicóticos: a) ideas delirantes: paranoides 53.7%, culpa 50%, somáticas 29.6% y nihilistas 7% b) alucinaciones: auditivas 20%, visuales 7% y olfatorias 4%.

Meyers y cols. (1986) encuentran en 72 pacientes delirantes de edad avanzada que la mayor proporción de delirios se centra en los delirios somáticos, persecutorios y culpa.

Popescu (1989) encuentra en su muestra de 46 pacientes depresivos delirantes que el delirio más frecuente fue el de incapacidad personal (71 %), seguido del de culpa (54 %), castigo (21 %), persecución (21 %) e hipocondriaco (15 %). Un 15 % presentaba alucinaciones auditivas.

Kuhs (1991) encuentra el delirio de culpa (82.5 %) como el más frecuente en su muestra de 23 pacientes delirantes. Además remarca la presencia constante de ansiedad en la sintomatología de la depresión delirante.

Estos dos últimos trabajos son importantes pues se trata de estudios prospectivos que permiten un mejor estudio psicopatológico de los pacientes.

Sin embargo, recientemente Parker (1991a,b) aporta un estudio con 137 depresivos endógenos (DSM-III, RDC) de los cuales 35 presentaban los síntomas típicos como son delirios y alucinaciones. Sometidos a análisis uni y multivariados y a análisis de tipo latente encuentra que los pacientes psicóticos podían ser distinguidos también por graves trastornos psicomotores, por un contenido depresivo continuo e invariable, la ausencia de cambios diurnos (este punto estaría en desacuerdo con Charney, 1981) y por el estreñimiento. Su conclusión es que los delirios y alucinaciones son condición suficiente pero no necesaria para catalogar a un paciente de psicótico y que la confianza clínica en los delirios o alucinaciones puede resultar en un número de depresivos psicóticos enmascarados que se escapa a un diagnóstico válido. Estos resultados evidentemente apuntan hacia una mayor validez de los criterios operativos del DSM-III sobre el DSM-III-R. Además este estudio al reunir una muestra de pacientes endógenos tanto delirantes como no delirantes y hallar diferencias significativas entre ellos demuestra que las diferencias no son debidas a la dicotomía endógeno/no endógeno sino a la dicotomía delirante/no delirante (Schatzberg, 1992).

1.6.3. SINTOMAS INESPECIFICOS.

Según Roose y Glassman (1988) como las características demográficas no encontraban importantes diferencias, el foco de atención se dirigió a la clínica fenomenológica buscando otras variables que la sola presencia de delirios o no.

Siguiendo a De la Cuba y Vallejo (1990) varios estudios encuentran que entre depresivos delirantes y no delirantes

no existen diferencias significativas en muchos síntomas depresivos inespecíficos (tabla 3).

 Aspectos clínicos de las depresiones delirantes.

Autor	Estudio	Delirantes	No delirantes	diferencias
Nelson y Bowers (1978)	Retrospectivo	14	13	Sueño, apetito, desinterés, concentración, memoria, autorreproche, suicidio.
Charney y Nelson (1981)	Retrospectivo	54	66	suicidio, concentración, desinterés, sueño, apetito, ritmo circadiano, hipocondría, libido, cólera.
Coryell y cols. (1984)	Prospectivo	55	180	suicidio, sueño, trabajo, agitación, ansiedad psíquica, síntomas somáticos, intestinales y genitales, hipocondría, pérdida de peso.

 Tabla 3. Falta de diferencias entre los dos tipos de depresión. (Tomado de Vallejo y cols. 1990).

Otros síntomas inespecíficos que se encuentran más alterados en los depresivos delirantes y que es interesante destacar serían (Schatzberg, 1992):

1.6.4. HUMOR DEPRESIVO.

El humor depresivo (Glassman, 1981; Coryell, 1984; Lykouras, 1986; Bulbena, 1987; Baldwin 1988; Fährdric, 1988; Parker, 1991; Johnson, 1991):

Charney y Nelson (1981), aparte los síntomas no significativos ya mencionados en la tabla 3, encuentran que los depresivos delirantes presentan significativamente más humor depresivo, culpa, rumiaciones, agitación y autorreferencias y menos retardo, anergia y ansiedad que los depresivos no delirantes. Se trata de un estudio retrospectivo con 54 pacientes delirantes y 66 no delirantes ingresados. También estudian variables de personalidad sin encontrar diferencias entre ellas. Uno de los hallazgos más interesantes de este trabajo es la consistencia de la sintomatología a través del tiempo, encontrando que de los depresivos delirantes con episodio previo el 95 % de estos episodios había sido delirante, mientras que en los no delirantes esta proporción era del 8 % y además los delirios eran iguales en forma y contenido. Esto hace pensar a los autores que se trata de dos entidades clínicas separadas. También sus resultados terapéuticos encuentran una baja respuesta a AD solos (22%) y buena respuesta asociados a AP o a la TEC en los pacientes delirantes, mientras que el 80% de los no delirantes respondieron a AD sólo. Ellos proponen la TEC siempre que el tratamiento AD+AP no resulte, pues al tratarse de una enfermedad recurrente es necesario identificar un regimen profilactico farmacológico.

Bulbena (1987), en su tesis doctoral sobre pseudodemencia, revisa el tema de las depresiones delirantes y encuentra los siguientes síntomas diferenciales: agitación psicomotriz (el más significativo), culpa, expectativas negativas, ansiedad, baja autoestima, humor depresivo, peor apariencia personal,

más dificultades en el funcionamiento cotidiano. Plantea, además, la posibilidad de que la seudodemencia depresiva aparezca con especial frecuencia en las depresiones delirantes.

Por su parte, Baldwin (1988) constata en depresiones tardías que los pacientes delirantes están significativamente más deprimidos y tienen estancias hospitalarias más prolongadas.

Igualmente, Fährdric (1988) encuentra que sus pacientes delirantes están más deprimidos, hostiles, tienen mayor síndrome autonómico y apatía.

Sin embargo, Parker (1991) señala que si bien no hay diferencias en los síntomas vegetativos en su muestra los pacientes psicóticos podrían ser clasificados también por la presencia de más trastorno psicomotor, por presentar un episodio depresivo severo y mantenido, menos insight, no tendrían alteración del ritmo circadiano y tendrían mayor tendencia al estreñimiento.

En el único estudio comunitario realizado hasta el momento se constata una mayor gravedad de los depresivos delirantes respecto a los no delirantes (Johnson, 1991).

1.6.5. SENTIMIENTOS DE CULPA.

Hay autores que encuentran más sentimientos de culpa entre los depresivos delirantes (Frances, 1981; Glassman, 1981; Charney, 1981; Coryell, 1984; Lykouras, 1986) aunque hay un estudio que no lo confirma (Frangos, 1983).

En este sentido la reciente aportación de un escala de medición de la culpabilidad en pacientes depresivos sería una interesante aportación (Berrios, 1992). El autor diferencia un tipo de culpa delirante y otra afectiva que estarían

relacionados con dos sustratos neurobiológicos diferentes. Se trata de una escala de 7 items mediante la cual se aislaron dos factores relacionados con la culpa: "cognitivo-actitud" (delirante) y "estado de ánimo-sentimiento" (no delirante). El primero estaría relacionado con un trastorno dopaminérgico. Se sugiere que los sentimientos de culpa deberían considerarse como un marcador conductual de un subtipo de depresión.

1.6.6. TRASTORNOS DE LA PSICOMOTRICIDAD.

Mención aparte merecen los trastornos de la motricidad en los que aunque todos los autores señalan su alteración (Parker, 1991), hay hallazgos muy contradictorios, por lo que analizaremos con más detalle los trabajos:

1º) Encuentran mayor agitación en depresión delirante (Frances, 1981; Nelson, 1978; Charney, 1981; Bulbena, 1987) lo cual concuerda con las descripciones clásicas de la melancolía.

Nelson y Bowers (1978) encuentran más agitación en depresivos delirantes, pero sin alcanzar una diferencia significativa. Sin embargo, al considerar los trastornos psicomotores en forma global (agitación + retardo) la diferencia se hace significativa.

2º) Encuentran mayor retardo en depresión delirante (Glassman, 1981; Coryell, 1984; Lykouras, 1986a).

Glassman y Roose (1981) comparan delirantes y no delirantes con el test de Hamilton antes del tratamiento. Estudian 21 pacientes delirantes y 42 pacientes no delirantes ingresados en variables demográficas y fenomenológicas pretratamiento. No había diferencias en los síntomas vegetativos: anorexia, alteración del sueño,

disminución de la libido. La excepción fue el retardo psicomotor que era mayor en delirantes, y también, aunque menos significativos, una menor autoestima, peores expectativas, dificultades en el funcionamiento, culpabilidad, hipocondría, ansiedad, humor depresivo y en el Hamilton total. Después realizaron un apareamiento de 14 pacientes delirantes y 14 no delirantes con la misma puntuación total de Hamilton, edad y sexo, y continuaba emergiendo el retardo psicomotor como la diferencia más significativa.

3º) Encuentran mayor retardo y mayor agitación combinada en depresión delirante (Charney, 1981).

A pesar de la aparente contradicción de datos como señala Charney (1981) la presencia de retardo no excluye la presencia concurrente de agitación, por ejemplo, observan pacientes delirantes que andan lentamente, hablando monótonamente, mientras retorcian sus manos y mostraban gran agitación interna.

La agitación y el delirio han sido asociados entre sí en la patología depresiva a través de la alteración del metabolismo de la dopamina y la hipercortisolemia (Linnoila, 1983; Schatzberg y cols., 1984). Este último autor (Schatzberg, 1988) encontró correlación entre los niveles plásmaticos de dopamina, cortisol y retardo psicomotor.

1.7. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON DELIRIO CONGRUENTE VERSUS INCONGRUENTE.

1.7.1. INTRODUCCIÓN.

El trastorno afectivo psicótico humor incongruente ha representado siempre un problema para categorizar, tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Siguiendo a Kendler (1991) se pueden clasificar en cuatro puntos de vistas las diferentes interpretaciones sobre la ubicación del los trastornos afectivos delirantes con humor incongruente:

- Son inseparables del trastorno afectivo típico.
- Es un distinto subtipo de enfermedad afectiva.
- Es una forma de trastorno esquizoafectivo.
- Es una forma de esquizofrenia.

Actualmente, tendríamos que añadir una posibilidad más. Toda una línea de investigación que arranca de Kantor y Glassman (1977) y llega hasta nuestros días (Schatzberg, 1992) intenta encontrar evidencias de que la depresión delirante, tanto humor congruente como incongruente, debería ser vista como una entidad independiente y separada en el DSM-IV.

La intención del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura que contribuya a aclarar la confusión sobre este tipo de pacientes difíciles de catalogar.

1.7.2. REVISIÓN HISTORICA DEL TÉRMINO.

Siguiendo a Kendler (1991), Kraepelin (1921) describió una categoría de trastorno maniaco depresivo que llamó Melancolia paranoica, en la que los pacientes presentaban delirios persecutorios y referenciales no relacionados con delirio de castigo merecido. En esta categoría de "melancolía fantástica" describe un caso:

" El paciente era electrocutado por el teléfono, iluminado por la noche por los rayos Rontgen, arrastrado por el cabello; alguien esta estirado en su cama; su comida sabe a agua jabonosa o excrementos, a cadáver o moho "

Aunque su concepto de esquizofrenia estaba basado en el trabajo de Kraepelin, Bleuler (1911/1950) amplió los límites de la esquizofrenia a expensas de los trastornos afectivos. El escribió en su famosa monografía:

"Cuando hay combinación de síntomas maniaco-depresivos con síntomas esquizofrénicos, designaremos la enfermedad como demencia precoz...muchos...casos de melancolía o manía...pertenecen a la esquizofrenia. Muy pocos casos de delirios agudos melancólicos o maníacos pertenecen a la enfermedad maniaco-depresiva según nuestras ideas".

La distinción del DSM-III entre humor congruente e incongruente se basa en la distinción del filósofo-psiquiatra Karl Jaspers. En su Psicopatología General (Jaspers, 1946/1963) distingue dos tipos de delirios. En el primero de los casos, denominado ideas deliroides, la creencia "emerge comprensiblemente". Sin embargo, el llama verdaderos delirios a los "psicologicamente

acercarían a lo que actualmente llamamos humor incongruente.

En su famosa monografía, Lewis (1934a, 1934b, 1936) describió los síntomas de 61 pacientes ingresados por depresión entre 1928 y 1929. En particular, él examinó si los delirios de referencia o persecución (43 de los 61 casos) eran considerados por el paciente ser "merecidos" y por lo tanto reunir criterios de humor congruente del DSM-III. La tolerancia de Lewis para los delirios humor incongruente ha sido demostrada por Kantor y Glassman (1977) que han rediagnosticado al 50 % de sus pacientes como esquizofrenicos o esquizoafectivos. De cualquier manera, Lewis describe varios casos de delirios humor incongruente (ej: el paciente 27 estaba convencido que las cartas de su hermana eran realmente de un impostor).

El DSM-I y DSM-II separaban a los depresivos humor incongruente del trastorno depresivo y lo clasificaban entre los trastornos esquizoafectivos como un subtipo de esquizofrenia siguiendo los conceptos teóricos de Bleuler.

Desarrollados en los años setenta los Criterios diagnósticos de investigación (RDC) (Spitzer, 1978) introdujeron una nueva aproximación a la nosología de los trastornos psicóticos. El estatuto de trastorno esquizoafectivo cambió de ser un tipo de esquizofrenia a ser una entidad independiente y se introdujo la subdivisión "principalmente afectivo" y "principalmente esquizofrénico". Para el subtipo "principalmente afectivo" los síntomas esquizofreniformes debían ocurrir durante periodos de un prominente cuadro afectivo. Sería el subgrupo que posteriormente pasaría a formar parte

del trastorno depresivo mayor humor incongruente del DSM-III.

Los trabajos iniciales del DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) seguían la línea de los RDC pero finalmente fué cambiada en respuesta al influyente artículo de Pope and Lipinski (1978). Ellos propusieron, a la luz de las últimas investigaciones, que la aproximación de Bleuler debía de ser invertida. En definitiva, la esquizofrenia debía de ser diagnosticada sólo después de la exclusión de una enfermedad afectiva. Uno de los más importantes cambios en el DSM-III fué la ampliación del concepto de trastorno afectivo al incluir síntomas humor incongruente y por lo tanto limita el de esquizofrenia. Tales pacientes, que habían sido considerados esquizoafectivos o esquizofrenicos en otros sistemas diagnósticos, presentan un cuadro completo afectivo (maníaco o depresivo) y delirios o alucinaciones no relacionados con grandiosidad o temas clásicos depresivos y que a menudo son bizarros y esquizofreniformes (ej: inserción del pensamiento o delirio de control). Esto, por otro lado, hace que aumente la heterogeneidad de los trastornos afectivos. Para reunir criterios de trastorno afectivo en el DSM-III, estos síntomas humor incongruente deben estar restringidos a un periodo en el cual el paciente presente un cuadro afectivo (Kendler, 1991) sino es así sería diagnosticado de trastorno esquizoafectivo. Este trastorno fué relegado a una categoría "residual" sin criterios.

El DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) considera la división en episodio mayor con síntomas psicóticos congruentes o incongruentes con el estado de ánimo. Señala la dificultad de esta distinción y

recomienda que sea hecha " si es posible". El Trastorno esquizoafectivo obtuvo criterios propios que recuerdan a la categoría RDC de trastorno esquizoafectivo principalmente esquizofrénico. Estos criterios requieren la coocurrencia de síntomas esquizofrénicos y afectivos y, en otro momento del curso de la enfermedad, la presencia de síntomas psicóticos in ausencia de síntomas afectivos.

El ICD-10 (OMS, 1992) sigue en la misma línea y en su Episodio actual grave con síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones o estupor depresivo) también diferencia el humor congruente del humor incongruente.

Como hemos señalado al inicio del presente trabajo hay autores que consideran la depresión delirante una entidad independiente y como tal debería ser contemplada en el DSM-IV (Schatzberg, 1992).

1.7.3. ESTUDIOS COMPARATIVOS HUMOR CONGRUENTE-HUMOR INCONGRUENTE.

En la controversia sobre esta distinción Abrams y Taylor (1983) compararon depresivos no delirantes, depresivos delirantes humor incongruente y un grupo control de esquizofrénicos y encuentran que no hay diferencias entre los dos grupos de depresivos para ninguna de las variables (edad de inicio, frecuencia de episodios, severidad, mejoría), si había diferencias entre los dos grupos de depresivos con los esquizofrénicos y concluyen que el humor incongruente no distingue subgrupos de melancólicos.

Coryell y Tsuang (1982) realizaron un estudio con enfermos ingresados cuarenta años antes, cuando los tratamientos biológicos no se habían iniciado,

analizando un total de 117 pacientes delirantes (humor congruente y humor incongruente) 108 no delirantes, en diferentes áreas como estado marital, residencial o ocupacional, síntomas psiquiátricos. Presenta también un grupo control de 186 esquizofrénicos y esquizofrénicos. La impresión fue que los depresivos humor incongruente no fueron tan bien como los otros dos grupos de depresivos, aunque fueron mejor que los esquizofrénicos. En este estudio hay problemas metodológicos, como que el porcentaje de la muestra original de pacientes que varía de diagnóstico en el seguimiento es significativa y la influencia de esta variable en las conclusiones es desconocida.

Posteriormente Coryell (1985b) en un estudio de 40 años de seguimiento (113 pacientes depresivos no delirantes, 108 depresivos delirantes humor congruente, 95 depresivos delirantes humor incongruente y 235 esquizofrénicos) sitúa a los depresivos delirantes humor incongruente con un pronóstico ligeramente peor que los depresivos no delirantes y los delirantes humor congruente y mejor que los Esquizofrénicos.

Revisando estos trabajos referentes al curso y pronóstico en depresiones delirantes, publicados por Coryell y cols. entre 1982 y 1985, observamos que comparando pacientes depresivos con ideas delirantes congruentes e incongruentes con el estado de ánimo, estos últimos tienen peor pronóstico a corto y largo plazo. El autor pone énfasis en que el concepto de humor incongruente no está bien ubicado y muchos de ellos con el paso del tiempo cambian de diagnóstico, siendo un grupo diagnóstico más heterogéneo y que cambia según los sistemas diagnósticos (DSM II, DSM III etc). De todas maneras aconseja tratarlos como pacientes afectivos sin perder de vista su pronóstico diferente.

La mayor evolución a Esquizofrenia de los pacientes afectos de trastornos depresivo humor incongruente es señalada por Johnson (1991) en un trabajo prospectivo comunitario que en su estudio inicial y control al año encuentran en 92 depresivos delirantes humor incongruente una evolución de un 10 % a esquizofrenia frente a un 1,5 % en los no delirantes.

Angst (1986) hizo un seguimiento de 20 años de un total de 388 pacientes que habían requerido ingreso y estaban diagnosticados de trastorno afectivo y concluye que es muy importante la distinción entre depresión unipolar y bipolar, la presencia de síntomas delirantes y si estos eran congruentes o no congruentes con el estado de ánimo. Estos últimos los encontró significativamente más frecuentemente en los pacientes bipolares, que presentaban menor grado de remisión y habían empezado la enfermedad 10 años antes que los otros trastornos afectivos y tenían una mayor tendencia a la cronicidad. El autor se autocritica por haber realizado el estudio sólo en pacientes graves e ingresados y no sobre formas ligeras ambulatorias. Propone estudios prospectivos que valoren la influencia de la personalidad, acontecimientos vitales, soporte social e influencia del tratamiento.

Black y cols.(1987) realizaron un estudio retrospectivo con 1495 pacientes depresivos, comparando los resultados terapéuticos con TEC, antidepresivos y sin tratamiento. Encontraron que los delirantes incongruentes respondían mejor a la TEC, mientras que los delirantes congruentes no se diferenciaban entre los grupos terapéuticos, por lo que concluye que el delirio per se no predice buena respuesta a la TEC, aunque si la categoría incongruente/congruente.

Aronson (1988) en su estudio retrospectivo de 52 pacientes depresivos delirantes (20 humor congruente y 32 humor incongruente) encontró que el 80 % recaían una media de 2 veces en un periodo de seguimiento de 3 años, sin encontrar diferencias entre ellos.

Breslau y Meltzer (1988) realizaron un estudio fenomenológico y sociodemográfico con 34 pacientes esquizoafectivos tipo depresivo, 38 bipolares tipo depresivo y 39 unipolares psicóticos (RDC) sin encontrar ninguna variable que los diferenciara, por lo que proponen que sean estudiados como un grupo homogéneo en investigación y se inicien estudios de respuesta terapéutica y diferencias biológicas.

La consistencia del trastorno depresivo humor incongruente se refuerza con los hallazgos del equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) que hasta el momento es el único trabajo prospectivo realizado en la comunidad. Sus resultados apoyan la categorización de la depresión delirante como una entidad diferente y proponen su inclusión en el DSM-IV. Sus criterios de inclusión sólo contemplaban la depresión delirante humor incongruente. En su estudio inicial y control al año encuentran en los delirantes humor incongruente un curso más severo, mayor riesgo de recaídas, persistencia al año, intentos de suicidio, hospitalizaciones, comorbilidad y dependencia económica que los depresivos no delirantes. Hay que señalar que toda su muestra fue de depresivos delirantes humor incongruente lo cual entraña el problema de sus límites con los trastornos esquizoafectivos y la esquizofrenia. Su mayor evolución a Esquizofrenia es señalada en este estudio inicial y de control al año pues encuentran en 92 depresivos delirantes humor incongruente una evolución de un 10 % a esquizofrenia frente a un 1,5 % en los no delirantes.

1.7.4. DESARROLLO DE LAS HIPÓTESIS.

Cuatro hipótesis pueden ser articuladas de los datos revisados y modificados previamente de Kendler (1991):

1. Siguiendo a Kraepelin, Lewis, DSM-III, y DSM-III-R los trastornos afectivos humor incongruente deben de ser considerados una forma de la enfermedad afectiva. Esta hipótesis admitiría dos subhipótesis:

1.A. Siguiendo a Pope y Lipinski(1978) no sería un subtipo diferente.

1.B. Siguiendo el DSM-III y DSM-III-R sería un subtipo diferente.

2. La línea de investigación más actual (Schatzberg, 1992) señala que la depresión delirante (humor congruente y humor incongruente) globalmente debería ser diferenciada categoricamente del trastorno afectivo típico y así aparecer en el DSM-IV.

3. Siguiendo los RDC, estos casos deberían ser considerados una forma de trastorno esquizoafectivo separable de la esquizofrenia y de los trastornos afectivos (por ejemplo como lo define el DSM-III-R).

4. Siguiendo a Bleuler, DSM-I, y DSM-II debía de ser considerado un subtipo de esquizofrenia.

Los datos de la literatura (Coryell, 1982, 1984a, 1984b, 1985a, 1985b, 1986) sobre la historia familiar apoyan la hipótesis 1 y 2 ya que los familiares de primer grado de los pacientes que sufren delirios humor incongruente tiene más probabilidad de sufrir un trastorno depresivo que esquizoafectivo o esquizofrénico.

Los datos de la literatura (Coryell, 1982, 1985; Abrams y Taylor, 1983; Breslau y Meltzer, 1988) sobre datos demográficos (sexo, edad de inicio de la enfermedad, estado civil) son más consistentes con la hipótesis 1. El inicio más precoz del trastorno depresivo humor incongruente (Angst, 1986) estaría más cerca de la hipótesis 1B y 2 que de la 1A.

Los datos de la literatura (Coryell, 1985) sobre datos clínicos (severidad y criterios de melancolía) encuentran diferencias entre depresivos humor congruente y humor incongruente por lo que se acercaría más a la hipótesis 1B y 2.

La única variable biológica que ha sido estudiada entre depresivos humor congruente y humor incongruente ha sido el TSD (Coryell, 1986) sin que se hallan encontrado diferencias significativas en la proporción de no supresores, lo cual apoyaría la hipótesis 1. Ayuso-Gutierrez (1985) si las encuentra siendo los humor congruente no supresores en un 55 % frente a los humor incongruente en un 12 %; Sin embargo, las diferencias biológicas encontradas entre la depresión delirante y no delirante (Schatzberg, 1992) señalarían la hipótesis 2.

En general, la respuesta al tratamiento apoyaría la hipótesis 1, aunque las ligeras diferencias en respuesta a la TEC (Black, 1987), antidepresivos y antipsicóticos (Minter and Mandel, 1979a, 1979b) o carbonato de litio (Maj, 1985) apuntarían hacia la hipótesis 1B y 2.

El pronóstico, en general, en todos los artículos revisados señala la hipótesis 1B y 2 ya que si bien es similar entre el trastorno depresivo típico y el trastorno humor incongruente este último es peor en el primer año (Johnson, 1991), igualándose en estudios de

seguimiento más prolongados (Coryell, 1982, 1985; Aronson, 1988).

1.7.5. CONCLUSIONES.

Según Roose y Glassman (1988) la interpretación clínica estandar de esta distinción ha sido que el humor congruente era compatible con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor y curaría una vez que el trastorno subyacente afectivo fuera efectivamente tratado (delirio episodio limitado). El humor incongruente en medio de un episodio depresivo ha sido generalmente mantenido como indicador de que cuando el episodio afectivo se resuelva quedarán síntomas residuales, siendo asociado con el trastorno esquizoafectivo o los trastornos esquizofrenicos.

En resumen no está claro que el concepto humor incongruente versus congruente sea significativo, a pesar de su tradición clínica. Otra alternativa sería, independientemente de la dicotomía congruente-incongruente, considerar delirios episodio limitado de cuadros delirantes que persisten después de que el episodio afectivo se ha resuelto, y habría que estudiar su implicación en el tratamiento, diagnóstico y etiología (Roose, 1988).

Actualmente, la línea de investigación más importante (Schatberg, 1992) apunta hacia la distinción de los episodios depresivos delirantes (humor congruente/humor no congruente) de los no delirantes, más que a la diferenciación entre humor congruente y no congruente.

Para finalizar, como señala Kendler (1991) sí parece que se trata de un grupo con cierta homogeneidad aunque requiere diferenciar los subtipos unipolar y bipolar.

Futuros estudios deben seguir en la linea de los actuales sistemas clasificatorios y marcar lineas de investigación para delimitar cada vez más este difícil grupo de pacientes que presentando un síndrome afectivo completo, depresivo o maniaco, presentan síntomas psicóticos que no son congruentes con el humor.

1.8. BIOLOGIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

1.8.1. INTRODUCCION.

La diferente respuesta terapéutica entre los depresivos delirantes y no delirantes planteó las obvias diferencias biológicas entre estas dos poblaciones de pacientes y así fueron surgiendo diversos trabajos que intentaremos analizar en los siguientes párrafos (Schatzberg, 1992a).

A modo de esquema preparatorio de la discusión posterior presentamos el proceso de biosíntesis de las catecolaminas (fig.1).

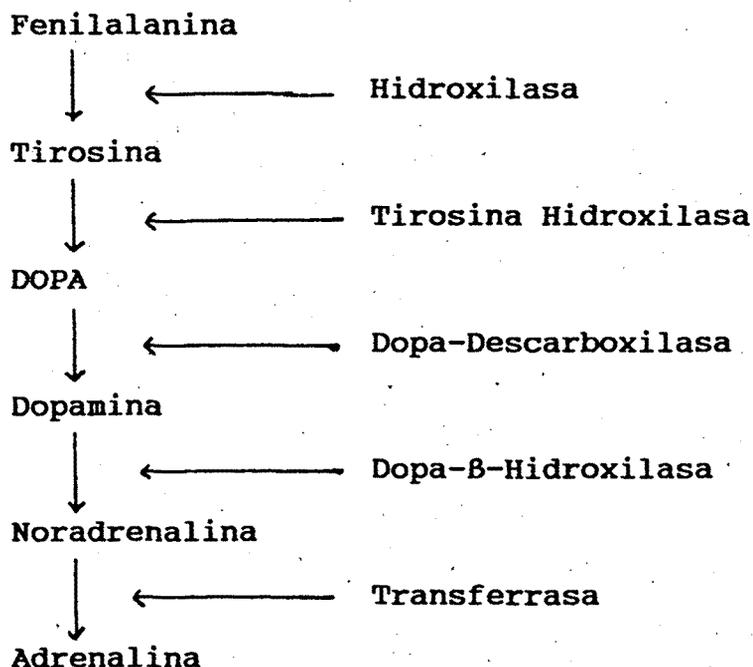


Fig. 1. Representación esquemática de la síntesis de catecolaminas. (Tomado de Vilardell, 1992).

Un esquema general de los distintos hallazgos bioquímicos descritos en los últimos años que diferencian a los pacientes depresivos delirantes de los no delirantes lo presentamos en la Tabla 4.

Hallazgos bioquímicos en depresiones delirantes.

Autores	Depresiones delirantes	Grupo control
Meltzer y cols.(1976)	<dopamina- β -hidroxilasa (DBH) (marcador de rasgo)	Depresivos no delirantes.
Sweeney, Nelson, Bowers y cols.(1978).	<MHPG en orina de 24 horas >HVA en LCR	Depresivos no delirantes
Coryell y cols.(1984).	>Alteración del eje hipotálamo hipofisario-adrenal	Depresivos no delirantes
Waziri y cols.(1985).	>Serina plasmática <Actividad hidroximetiltransferasa	Depresivos no delirantes
Schatzberg y cols.(1985).	>Actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suparrenal.	Depresivos no delirantes
Rothschild, Schatzberg, Langlais y cols.(1986).	Dopamina plasmática: >antes y después de dexametasona Cortisol plasmático: >antes y después de dexametasona. Noradrenalina plasmática: < posdexametasona.	Depresivos no del. y controles.
Schatzberg, Rothschild, Langlais y cols.(1987).	>Actividad de MAO plaquetaria.	Depresiones no del.
Healy y cols. (1986).	No < serotonina plaquetaria.	Depresiones no del.

Tabla 4. Diferencias biológicas entre depresivos delirantes y no delirantes. (Tomado de Vallejo y cols. 1990).

Como posible hipótesis etiológica más sólida se ha sugerido que el aumento de corticoides en el marco de una depresión endógena favorecería el aumento de la síntesis de dopamina. En pacientes con disminución de la actividad de la dopamina- β -hidroxilasa (DBH) (enzima que cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina) aumentarían los niveles plasmáticos de dopamina produciéndose los síntomas psicóticos (Meltzer y cols., 1976; Schatzberg y cols., 1984) (Figura 2).

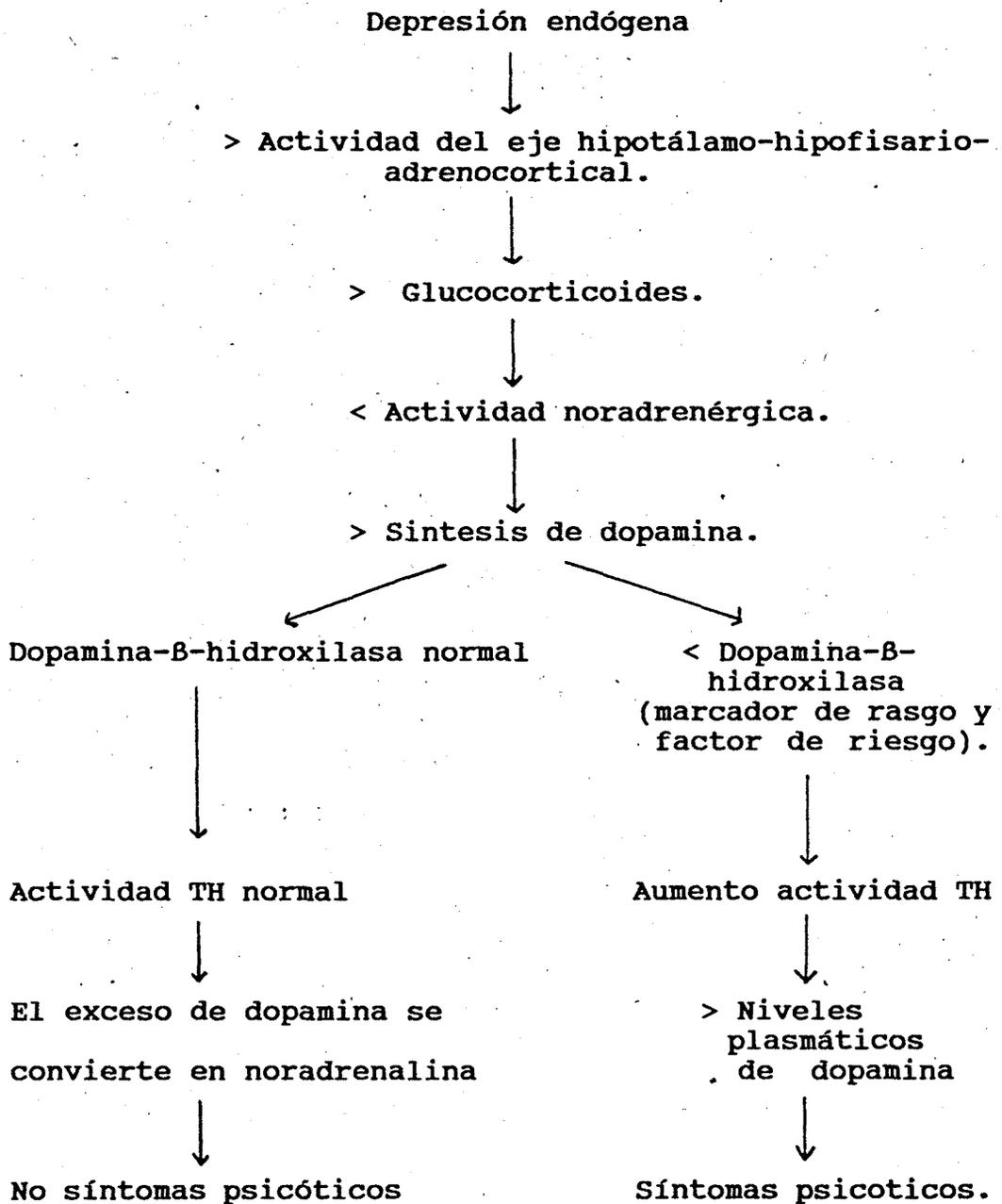


Figura 2. Hipótesis etiológica de las depresiones delirantes. (Adaptado de Meltzer y cols., 1976, Sweeney y cols., 1978, Schatzberg y cols., 1984, 1992a).

Pasamos, ahora, a detallar todo el conjunto de alteraciones que se han descrito en la depresión delirante frente a la no delirante.

1.8.2. ALTERACIONES ENZIMATICAS.

Meltzer, Cho, Carroll y Russo (1976) encontraron accidentalmente que la dopamina- β -hidroxilasa sérica era significativamente más baja en depresivos delirantes. Estudiaron 22 depresivos delirantes que fueron comparados con 35 esquizofrénicos, 24 maníacos, 19 depresivos bipolares, 14 neuroticos, 11 unipolares no delirantes y 73 sujetos control. El grupo unipolar delirante era el único que tenía más baja actividad de la dopamina- β -hidroxilasa sérica que el grupo control y no aumentaba después de la recuperación clínica, sugiriendo un marcador de rasgo. Posteriormente se ha sugerido la alteración de la Tiroxina-hidroxilasa (TH) como veremos más adelante (Schatzberg, Rothschild 1984, 1985).

Otro hallazgo aislado es la anormalidad en el metabolismo de la serina encontrado por Waziri (1985). Este autor estudió 18 pacientes depresivos delirantes ingresados y recuperados frente a 22 no delirantes y 22 controles. Los niveles de serina plasmática en ayunas estaban significativamente elevados en los delirantes respecto a los no delirantes que lo tenían igual que los controles. Igualmente la actividad de la Serina-hidroximetiltransferasa (responsable del paso de serina a glicina) estaba significativamente disminuida en los delirantes. El autor señala que sería un marcador de rasgo ya que se trataba de pacientes recuperados y que sería inespecífico de la psicosis en general pues se puede hallar en la depresión, manía, esquizofrenia etc.

1.8.3. ALTERACIONES EN LAS MONOAMINAS.

Se pueden, a su vez, subclasificar en:

1º) Estudios sobre actividad dopaminérgica:

Los estudios sobre la actividad dopaminérgica se dividen en estudios que han realizado las mediciones en plasma, LCR, orina y estudios indirectos. En general, apuntan hacia un aumento de su actividad. Los analizaremos seguidamente:

1º) Análisis de la actividad dopaminérgica en plasma:

Los trabajos de Schatzberg y Rothschild (1983,1984,1985,1986,1992a) han encontrado evidencias de una mayor concentración de dopamina plasmática en depresivos delirantes pre y postdexametasona. Sus hipótesis son más adelante desarrolladas como seguidamente veremos.

Devanand (1985) encontró niveles más altos de HVA plasmática en mujeres con depresión psicótica que en mujeres con depresión no psicótica.

Mazure (1987) encontró niveles más elevados de HVA plasmática en orden decreciente en pacientes depresivos psicóticos, melancólicos con depresión no psicótica y en no-melancólicos con depresión no psicótica. Este trabajo indicaría que la mayor elevación se debe a la dicotomía delirante/no delirante y no a la endogeneidad.

2º) Análisis de la actividad dopaminérgica en LCR:

Sweeney, Nelson, Bowers, Maas y Heninger (1978) encuentran que los niveles de HVA (ácido homovalínico, metabolito de la dopamina) están incrementados en LCR y de MHPG (3- Metoxihidroxifenilglicol, metabolito de la noradrenalina) disminuidos en orina en pacientes delirantes respecto a no delirantes. Presentan una pequeña muestra de 15 mujeres con depresión mayor primaria (25-62 años), de las cuales 7 fueron delirantes. El pequeño tamaño de la muestra sería uno de sus inconvenientes.

Asberg, Wistedt y Bertilsson (1985) en Suecia replican estos estudios y lo asocian con aumento de 5 HIAA (5-hidroxiindolacético, metabolito de la serotonina) en LCR. Su muestra consistía en 50 pacientes depresivos endógenos con criterios RDC de los cuales 8 fueron delirantes.

Sin embargo, Kocsis (1986) no replica estos hallazgos sobre aumento de HVA pero sí el aumento de 5 HIAA, aunque presenta el problema de la mezcla con pacientes bipolares. Los datos de Sweeney y los de Asberg-Wistedt provienen sólo de pacientes unipolares y sugieren que por lo menos estos pacientes tienen anomalías en la dopamina.

3º) Análisis de la actividad dopaminérgica en orina:

Linnoila (1983) encuentra aumento del HVA en orina en pacientes que desarrollaron psicosis con agitación y delirio al ser tratados con antidepresivos y que la mejoría con tratamiento con Litio fue acompañada de disminución del HVA. Estudió 22 pacientes depresivos que siguieron diferentes tratamientos antidepresivos. Controló la dopamina (DA), el ácido

dihidroxifenilacético (DOPAC) y el ácido homovalínico (HVA). Sus hallazgos de que los diferentes tratamientos influían sobre el metabolismo de la dopamina le lleva a apoyar la hipótesis de la influencia de la dopamina en la aparición del delirio en la depresión.

Hasta el momento sólo hay un estudio que no ha encontrado diferencias en los niveles urinarios de HVA en pacientes delirantes respecto a los no delirantes (Lykouras, 1988).

4º) Estudios indirectos:

Keshavan (1988) describió tres casos de severa depresión delirante tras la retirada de tratamiento prolongado con benzodiazepinas. Su hipótesis es que la emergencia de estos cuadros estaría en relación con cambios en los neurotransmisores provocados por la retirada de benzodiazepinas. Estas aumentan el turnover de GABA y disminuyen el de dopamina (Guidotti, 1978). Al retirar las benzodiazepinas se produciría una reducción de GABA y un incremento de la función dopaminérgica que está implicada en la patogénesis de la depresión delirante (Schatzberg, 1985).

2º) Estudios sobre actividad noradrenérgica:

Deleon-Jones (1975) encuentra disminución de la excreción de MHPG en orina en delirantes frente a no delirantes.

Sweeney, Nelson, Bowers, Maas y Heninger (1978) en su trabajo anteriormente señalado encuentran también que los niveles de MHPG (3-Metoxihidroxifenilglicol, metabolito de la noradrenalina) están disminuidos en orina en pacientes delirantes respecto a no delirantes.

Sugieren con estos datos que la alteración en los delirantes estaría en el sistema dopaminérgico y noradrenérgico, y esto sería la base para el tratamiento combinado de ADT + AP. Estos datos apoyan la hipótesis sobre la interacción entre dopamina y noradrenalina, así la disminución funcional de la actividad noradrenérgica facilitaría la conducta mediada por la dopamina, por lo que proponen estudios sobre la interacción entre monoaminas, que evalúen si realmente hay aumento del tono dopaminérgico y disminución del noradrenérgico. Esta hipótesis tiene implicaciones muy importantes en la estrategia farmacológica, pues la asociación farmacológica ideal sería aquella con un bloqueo dopaminérgico y con un bloqueo en la recaptación de la norepinefrina.

Nelson y Bowers (1979) describen exacerbación de síntomas psicóticos en 3 depresivos delirantes después de recibir antidepresivos tricíclicos. Esto les lleva a hipotetizar junto a Sweeney (1978) alteraciones en los sistemas de la dopamina y norepinefrina en los depresivos delirantes. En estas exacerbaciones psicóticas los antidepresivos tricíclicos habrían facilitado el sistema dopaminérgico a través de un efecto intermedio en el sistema de la norepinefrina.

A favor de este aumento del tono dopaminérgico y disminución del noradrenérgico se encuentra también el trabajo de Anton y Sexaver (1983) que mencionan buenos resultados en cuatro pacientes depresivos delirantes ingresados con amoxapina (un derivado del antipsicótico loxapina). Este tricíclico tendría efectos de bloqueo dopaminérgico postsináptico (evidenciado por aumento de prolactina sérica en 3 de los 4 pacientes tratados) y efecto de bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Esto lo haría un fármaco de elección, si se

confirmara la implicación dopaminérgica y noradrenérgica en la depresión delirante. Este trabajo es interesante por sus implicaciones en la patofisiología de la depresión delirante. Esto podría explicar la simultaneidad de sus efectos antidepresivo y antipsicótico. Sin embargo, la escasa casuística del trabajo hace necesario contrastar estos resultados con más evidencias.

3º) Estudios sobre actividad serotoninérgica:

En general, los resultados apuntan hacia un aumento de su actividad, aunque con una importancia menor que la actividad dopaminérgica.

Aberg-Wistedt (1985) en Suecia en su trabajo arriba señalado encuentran también aumento de 5 HIAA (5-hidroxiindolacético) en LCR, correlacionando este fuertemente con el HVA, con una elevada ratio HVA/5-HIAA. Estos autores hipotetizan una alteración primaria de la neurotransmisión dopaminérgica y un efecto secundario sobre la actividad serotoninérgica.

La elevada ratio HVA/5-HIAA en pacientes psicóticos es consistente con los hallazgos de Agren (1985) que encuentra que las alucinaciones en pacientes depresivos se asociaban fuertemente con elevada ratio HVA-5-HIAA.

Kocsis (1986) encuentra aumento de 5-HIAA aunque presenta el problema de la mezcla con pacientes bipolares en su muestra.

Healy y cols. (1986) encuentra diferencias en la recaptación plaquetar de serotonina con alteración del ritmo circadiano entre delirantes y no delirantes. Mientras el grupo control presenta las variaciones

propias de un ritmo circadiano (mayor recaptación a las 6h. y 9h. que a las 12 h.) estas variaciones se pierden en los pacientes depresivos. Sin embargo, los dos grupos de depresivos difieren marcadamente no presentando los delirantes (ligera mayor recaptación que los controles a las 9 h. y a las 12 h.) la típica disminución de la recaptación plaquetar ampliamente descrita en las depresiones endógenas no delirantes (menor recaptación a las 6h. y 9h. que el grupo control). Además, los delirantes y los no delirantes se diferenciaban en los valores absolutos de recaptación de serotonina plaquetar, siendo mayor en los delirantes. Estos hallazgos se mantenían hasta la recuperación clínica, lo cual sugiere que se trataría de un marcador de rasgo. Presenta un grupo de 28 depresivos endógenos de los cuales 8 eran delirantes humor congruente y 20 controles. En base a sus diferentes resultados sobre la serotonina plasmática en pacientes delirantes y no delirantes, hipotetiza sobre la posible pertenencia de la depresión delirante a las psicosis afectivas mixtas (Kraepelin 1921) en las cuales un estado alterado de los ritmos circadianos para la puesta en marcha de las funciones psíquicas provocaría un estado de inestabilidad dinámica, disforia y hostilidad en el que sería fácil la elaboración del delirio.

Leonard (1988) señala que una de las razones comunes para la resistencia al tratamiento farmacológico de los depresivos puede ser la alteración del metabolismo central de la serotonina y pone como ejemplo a la depresión delirante que como es sabido sólo responde positivamente en un 35 % a los antidepressivos triciclicos (Khan, 1991).

Schatzberg (1992b) revisa los datos sobre la actividad serotoninérgica en la depresión delirante que

sugieren su mediatización. La recaptación plaquetar de serotonina esta aumentada en las depresiones delirantes respecto a las no delirantes (Healy, 1986) y los niveles en LCR de 5-HIAA (Aberg-Wistedt, 1985). La amoxapina, un antidepresivo con propiedades de antagonismo 5-HT₂, es util en la depresión delirante. Segun el autor, este aumento de actividad serotoninérgica puede activar al eje hipotálamo-hipofisario y este a su vez activar todo el proceso depresivo.

Rothschild (1993) señala que no esta claro si la alteración de la serotonina en los pacientes depresivos delirantes es o no independiente de las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Llega a esta conclusión tras la buena respuesta de sus depresivos delirantes a la fluoxetina. Por un lado esta podría tener efecto antidopaminérgico o bien llevar a cabo su activación serotoninérgica mediante una inhibición dopaminérgica

Sin embargo, Sweeney (1978) en su estudio arriba señalado, no encontró diferencias en los niveles de 5-HIAA en LCR entre delirantes y no delirantes, aunque la muestra fue pequeña. Tampoco Lykouras (1988) encuentra diferencias en la excreción urinaria de 5-HIAA entre pacientes psicóticos y no psicóticos. En este trabajo los pacientes no tuvieron un periodo libre de medicación.

1.8.4. HIPOTESIS HIPERCORTISOLEMIA-DOPAMINA ALTERACIONES ENZIMATICAS.

Schatzberg (1985, 1988, 1992) y Rothschild (1985) sugieren que la elevada concentración de cortisol observada en la depresión delirante puede contribuir en la etiología del delirio. Ellos citan la evidencia de

que altas concentraciones plasmáticas de cortisol aumentan los niveles de dopamina en plasma humano (Rothschild, 1984) y cerebro de ratas (Rothschild, 1985) y los niveles de ácido homovalínico en cerebro de ratas (Wolkowitz, 1986) como en LCR humano (Banki, 1983) y puede inducir delirios. Esto estaría apoyado en la observación clínica de la alta incidencia de delirios en los pacientes con enfermedad de Cushing.

Recientes estudios (Schatzberg, 1988) muestran que la dopamina sería un modulador de la respuesta al estrés, por lo que los autores hipotetizan que el incremento de dopamina por los corticoides sería el intento del organismo sano para limitar el estrés.

La hipercortisolemia retrasaría el metabolismo del depresivo y la hiperactividad de la dopamina induciría el delirio. Por un lado, tendríamos la disminución de dopa- β -hidroxilasa (Meltzer, 1976) y el aumento de HVA en LCR (Sweeney, 1978) en los depresivos delirantes respecto a los no delirantes. Por otro lado, está ampliamente descrita la mayor no supresión e hipercortisolemia en los depresivos delirantes. La dexametasona aumenta la dopamina en el núcleo accumbens e hipotálamo de ratas (Rothschild, 1983) y disminuye la respuesta de prolactina en la pituitaria anterior (Euker, 1975). También la dexametasona aumenta la actividad de la Tirosina-hidroxilasa (TH) en el puente y locus ceruleus de ratón (Markey, 1982). Todos estos datos apuntarían a un aumento de la actividad dopaminérgica mediada por la hipercortisolemia a través de su acción sobre los enzimas encargados de la síntesis de catecolaminas.

Posteriormente, Rothschild (1985) midió la dopamina con una nueva y difícil técnica y encontró que la

dopamina estaba significativamente elevada en delirantes respecto a los no delirantes; estos hallazgos son consistentes con el aumento de HVA en el LCR de delirantes, y, establece la posible relación entre dopamina y psicosis.

Rothschild (1986) presentó un trabajo con 22 pacientes depresivos de los cuales 4 eran delirantes y un grupo control de 6 individuos. El grupo psicótico y control eran pequeños, 16 eran depresivos mayores sin especificar de que tipo, 3 eran distímicos, incluía 6 pacientes bipolares, ingresados y ambulatorios con una edad muy dispar de 22 a 57 años, por lo que pensamos que la muestra no estaba bien definida. Sus hallazgos más importantes fueron que la concentración de dopamina plasmática era mayor en depresivos delirantes que en no delirantes y controles tanto pre como postdexametasona. También la concentración de cortisol plasmático pre y postdexametasona era mayor en los depresivos delirantes que en los no delirantes o controles. Sólo los pacientes con depresión delirante alcanzaron niveles > 200 pg/ml de dopamina pre y postdexametasona, sin embargo, algunos pacientes del grupo total que tenían niveles altos de cortisol predexametasona no alcanzaron aquellas cifras de dopamina ni presentaron delirio. Por este motivo piensan los autores que debe de haber otros factores de riesgo para el aumento de dopamina a parte del aumento de cortisol. Estos serían el aumento de la tirosina hidroxilasa (TH) y/o la disminución de dopa- β -hidroxilasa. En este sentido apuntarían los trabajos que muestran que tanto la DBH como la TH se encuentran bajo un fuerte control genético (Barchas, 1975).

Según estos autores (Schatzberg, 1988) las implicaciones de su teoría serían importantes para el tratamiento pues reduciendo los niveles plásmaticos de

cortisol o los efectos de este sobre la dopamina disminuirían los síntomas psicóticos. Dos posibles caminos incluirían: a) bloquear la síntesis de cortisol, b) usar bloqueadores específicos del receptor glucocorticoideo.

1.8.5. ACTIVIDAD MAO PLAQUETAR Y DEPRESION DELIRANTE.

Schatzberg (1985) revisando la literatura encuentran que la actividad de la monoamino oxidasa (MAO) plaquetar correlaciona significativamente con el cortisol libre de orina de 24 horas (Agren and Oreland, 1982). También los corticoides aumentan la actividad MAO A en fibroblastos en hombre (Edelstein and Breakefield, 1981) y la infusión de dopamina aumenta la actividad MAO (Tarver, 1973). Estos hallazgos sugieren nuevas relaciones entre la dopamina y el cortisol y la posibilidad de que el aumento de actividad plaquetar MAO refleje un incremento en los corticoides y catecolaminas circulantes. En 1987 los mismos autores presentan un trabajo en el que 4 pacientes delirantes presentaban una actividad MAO plaquetaria más elevada que un grupo control de 15 pacientes depresivos no delirantes señalándolo como un posible factor de riesgo junto a las otras alteraciones apuntadas por ellos. Además existían correlaciones positivas pre y postdexametasona de cortisol, DA, EPI y MAO plaquetar. De cualquier manera la relación entre la elevada actividad MAO y los síntomas psicóticos requieren más estudios.

1.8.6. ALTERACIONES ESTRUCTURALES (TAC).

Se han hallado diferencias en el tamaño ventricular por TAC entre delirantes y no delirantes (Targum, 1983; Jacoby, 1981; Pearlson, 1981). Sin embargo, estos

resultados son discutibles pues hay autores que los encuentran entre depresivos no psicóticos y controles (Van den Bossche, 1991).

Targum (1983) estudió 38 melancólicos unipolares y bipolares ingresados y encontró una tendencia no significativa a una mayor alteración en los pacientes psicóticos midiendo la ratio ventricular (VBR).

Luchins (1983) examinó el VBR en 18 depresivos (9 delirantes y 9 no delirantes) encontrando que el 56 % de los delirantes frente al 11 % de los no delirantes tenían una desviación estandar frente a los sujetos control ($p < 0.05$) aunque no había diferencias entre los grupos.

Schlegel (1987) confirman estos mismos resultados.

Rothschild (1989) encuentran mayor alteración en el VBR y mayor atrofia parietal en los depresivos delirantes y estos datos correlacionaban con mayores niveles de cortisol plasmático. Esto está en contraste con la Esquizofrenia, en la cual, los síntomas delirantes están asociados con disminución del tamaño ventricular.

Recientemente, Rabins (1991) no ha confirmado estos resultados. Realizó resonancia magnética a 21 sujetos con depresión mayor (7 delirantes y 13 no delirantes), 14 sujetos sanos y 16 afectados de enfermedad de Alzheimer, todos mayores de 60 años. Sus resultados confirman que los depresivos tienen más alteraciones estructurales que los controles e iguales que la enfermedad de Alzheimer, pero no encontraron diferencias en la dicotomía delirio/no delirio.

1.8.7. ALTERACIONES EN LOS PERFILES DE SUEÑO (EEG).

Se han encontrado alteraciones en el EEG del sueño con una disminución de las ondas lentas, peor eficacia del sueño y del porcentaje REM en los depresivos psicóticos frente a los no psicóticos.

Thase y Kupfer (1986) en un estudio controlando los efectos de la edad, severidad y agitación en su muestra de depresivos delirantes y no delirantes encuentra que los primeros tenían mayor número de despertares, mayor porcentaje de estadio 1 del sueño, disminución del porcentaje de sueño REM y menor actividad del sueño REM, que los pacientes no delirantes.

Kupfer (1986) examina 186 depresivos (23 delirantes y 163 no delirantes) y 75 controles encontrando una frecuencia aumentada de acortamiento del inicio de los periodos REM en los depresivos delirantes frente a los no delirantes.

Kupfer (1989) encuentra un mayor porcentaje de despertares intermitentes e incremento del estadio 2 en los pacientes psicóticos. Cuando se usó el análisis espectral los pacientes psicóticos tenían mayor poder en las bandas altas de amplitud o microarousal. Estos hallazgos indicarían que el nivel de arousal podría ser una característica diferenciadora entre estos pacientes. Si bien, su muestra esta compuesta sólo por 6 pacientes delirantes, 6 no delirantes y 6 controles todos mayores de 50 años.

Hudson (in press), sin embargo, no encuentra diferencias en los perfiles de sueño entre estos dos tipos de pacientes.

1.8.8. CONCLUSIONES.

En resumen, son necesarios más estudios para determinar si el incremento de la actividad monoaminérgica ocurre en el cerebro de los pacientes depresivos delirantes y el rol específico del cortisol, ACTH y CRF en el aumento de la actividad de la DA en estos pacientes.

Recientemente, en un trabajo señalado más arriba Lykouras (1988) no encuentran diferencias significativas en cuanto a la DBH, la MAO plaquetaria, la prolactinemia, el MHPG, el 5-HIAA, el HVA y el AMPc entre depresivos psicóticos y no psicóticos. Estudian 18 pacientes depresivos delirantes humor congruente ingresados frente a 22 pacientes depresivos no delirantes. Este trabajo es el único que contesta los múltiples hallazgos encontrados a favor de una diferenciación biológica entre la depresión delirante y la no delirante.

Tomados juntos, los datos sugieren que los dos trastornos difieren en algunas variables biológicas; sin embargo, cual de estas observaciones podría ser repetida, que relación tiene con cada una de las otras y si representa una anormalidad primaria inherente al trastorno o son meramente epifenómenos, son cuestiones que aún quedan por aclarar (Schatzberg, 1992).

1.9. ENDOCRINOLOGIA DE LA DEPRESIÓN DELIRANTE. GENERALIDADES.

El sistema endocrino, a través de la síntesis y liberación de mediadores químicos (hormonas), a la circulación, distantes de sus órganos de producción (glándulas endocrinas), constituye uno de los dos mecanismos de que dispone el organismo para conseguir la coordinación y la integración de la función de sus diferentes tejidos y órganos especializados: el otro mecanismo está constituido por el sistema nervioso. Clásicamente se ha definido la Endocrinología como la rama de las ciencias biológicas que estudia las hormonas y sus glándulas de producción, así como la expresividad clínica de sus alteraciones. En la actualidad no puede aceptarse el concepto de sistema endocrino como un sistema cerrado, sino que en base a aspectos funcionales parecidos y a estrechas interrelaciones existentes con los sistemas nerviosos central y periférico, se puede hablar de un sistema neuroendocrino. Un ejemplo paradigmático de esto lo constituye la unidad funcional hipotálamico-hipofisaria, integración perfecta de los dos sistemas en una auténtica glándula endocrina unitaria (Vilardell, 1988).

Según su estructura química se pueden clasificar las hormonas en dos grandes grupos: a) hormonas de estructura peptídica, desde las formas polipeptídicas más o menos complejas, LH (hormona luteinizante), FSH (hormona foliculoestimulante), HGH (hormona del crecimiento humano), insulina, glucagón, etc., a formas sencillas dipeptídicas, y a derivados de aminoácidos únicos como hitamina, catecolaminas, etc., y b) hormonas de estructura esteroide derivadas del colesterol que, por transformaciones enzimáticas sucesivas, se

convierten en hormonas gonadales y esteroides con el núcleo esteroide intacto o, como el caso de la vitamina D y sus metabolitos, que presentan rotura del anillo B (Vilardell, 1988).

Aunque las glándulas endocrinas representan los órganos idóneos para la síntesis de hormonas, ésta puede también ocurrir en otros muchos tejidos: cerebro, tubo digestivo, adipocitos, piel, etc. Raras veces se hallan cantidades significativas de hormonas en depósito, pues casi siempre la síntesis es seguida por un recambio metabólico rápido. En general, son bien conocidos los mecanismos que controlan la liberación hormonal, pero no puede decirse lo mismo de los mecanismos precisos que intervienen en esta liberación; en ciertos casos se produce una simple difusión pasiva, en otros tiene que haber una solubilización previa de las hormonas que van a pasar a la circulación y aun en muchos otros tiene lugar un proceso complicado de exocitosis de los gránulos secretores intracelulares (Vilardell, 1988).

Muchas hormonas son transportadas en su mayor parte por el plasma a través de su unión a proteínas (proteínas de transporte). La albúmina y la prealbúmina representan proteínas generales de transporte, pero hay también proteínas específicas (TBG, SHBG, etc.). La tasa de aclaramiento metabólico hepático y/o renal se halla casi siempre en función del grado de afinidad por su proteína de transporte y depende de la concentración de la fracción libre hormonal, la cual, a su vez, depende de la tasa de producción hormonal en la glándula endocrina correspondiente.

El principal mecanismo regulador que controla la síntesis y la secreción hormonal es humoral, mediante el cual la propia concentración de la hormona indica la

necesidad de aumentar o disminuir su producción; este servomecanismo, mecanismo de retroalimentación o feedback de los anglosajones suele ser negativo, pero puede también ser positivo. Todas las hormonas se hallan bajo un tipo de control de este tipo, siendo la misma hormona o algún otro tipo de función o de sustrato (osmolaridad y volemia para la regulación de vasopresina o renina, glucemia para la insulina, calcemia para la parathormona, etc.) la señal que pone en marcha el servomecanismo (Vilardell, 1988).

1.9.1. EXPLORACION DE LA FUNCION ENDOCRINA.

Los procedimientos empleados en la clínica pueden resumirse en los siguientes:

Determinación de las concentraciones plasmáticas de las hormonas. Con la aplicación de métodos muy sensibles de radioinmunoanálisis (RIA) y sobre todo los radioinmunométricos (IRMA) se han podido medir las bajas concentraciones circulantes en plasma de la mayoría de las hormonas. Hay que tener presente que en el caso de las hormonas que presentan una pulsatilidad en su secreción, la determinación de un valor aislado puede no ser significativa. Para las hormonas que presentan un ritmo de secreción circadiano, las extracciones de sangre para su determinación deben hacerse conociendo la variación diurna que presentan, a fin de que los resultados sean valorables; éste es el caso, por ejemplo, del cortisol. Por lo que se refiere a la determinación de hormonas gonadales y gonadotropinas en la mujer en etapa reproductiva, hay que conocer el momento preciso del ciclo durante el cual se han

practicado las determinaciones hormonales para interpretar adecuadamente los resultados.

Determinación de la excreción urinaria de hormonas o de sus metabolitos.

Determinación de las tasas de producción y secreción. En general existen técnicas complicadas y suponen la administración de hormonas o metabolitos marcados radiactivamente, con lo cual su realización queda limitada a uno pocos centros diagnósticos. Con estas técnicas se mide la tasa de aclaramiento de una hormona y, conociendo sus niveles plasmáticos, se puede calcular su tasa de producción.

Pruebas hormonales dinámicas. Consisten en estimular o inhibir una hormona determinada, para investigar su capacidad de reserva o su estado de regulación. Se utilizan en los estados de hipofunción e hiperfunción cuando el diagnóstico no puede establecerse con determinaciones simples plasmáticas o urinarias. En general se utilizan pruebas de estimulación cuando se sospecha una hipofunción hormonal, y de supresión cuando se supone que existe una hiperfunción (Vilardell, 1988).

1.9.2. PRELIMINARES ANATOMOFISIOLOGICOS.

En este apartado se estudiará el sistema hipotálamo-adenohipofisario, el cual, por su origen embriológico y sus íntimas relaciones anatómicas y comunidad de funciones, representa una sola glándula endocrina, que incluye junto con la pineal dentro del sistema neuroendocrino central. El hipotálamo y la hipófisis constituyen una unidad funcional que controla múltiples e importantes funciones del organismo, como crecimiento, maduración sexual, lactación, mantenimiento de un estado

de hidratación normal y otras. Las acciones específicas de las que esta unidad funcional es responsable se realizan gracias a sus secreciones hormonales. En el hipotálamo se encuentran células neuroendocrinas con capacidad de sintetizar y liberar neurosecreciones, verdaderas hormonas, que se depositan en el lóbulo posterior de la hipófisis, como la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina y la oxitosina, o bien que controlan la síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias (hormonas hipotalámicas hipofisotropas), alcanzando la hipófisis anterior por vía hemática a través del sistema portal hipofisario.

El hipotálamo, pequeña región especializada del SNC, se halla situado en la base del cerebro, inmediatamente por encima de la glándula hipofisaria y por encima y por detrás del quiasma óptico en el suelo del III ventrículo. Por detrás se relaciona con los tubérculos mamilares, y su porción inferior o tuber cinereum tiene una proyección central, que forma la base del III ventrículo, denominada eminencia media, la cual se encuentra rodeada por la pars tuberalis de la adenohipófisis. La porción anterior del hipotálamo se extiende hasta un plano frontal que incluye la comisura anterior y la cintilla óptica. La región ventral anterior periventricular es, al parecer, importante en el mantenimiento de la homeostasia de los líquidos corporales, así como también en la génesis de las respuestas cardiovasculares a estímulos que actúan centralmente (osmolaridad, angiotensina II) y aun en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión. Dorsalmente el hipotálamo está en relación con el talámo cerebral.

El examen del hipotálamo muestra una formación difusa de células nerviosas, de las cuales, sólo algunas se

encuentran lo bastante agrupadas para llegar a ser reconocibles anatómicamente como núcleos; en general, los límites de estos núcleos no se hallan muy bien delimitados, y sólo muestran transiciones graduales hacia zonas de menor contenido celular. La excepción a esta distribución celular peculiar estaría constituida por las grandes células de los núcleos supraópticos y paraventriculares, que son claramente distinguibles por sus acentuados rasgos neurosecretorios y que están situados en la zona medial del hipotálamo, constituyendo los orígenes del tracto supraóptico-hipofisario que termina en el lóbulo neural de la hipófisis. En el hipotálamo es posible distinguir una serie de formaciones grises que representan verdaderos núcleos: supraquiasmático, paraventricular, arcuado, medial preóptico, lateral preóptico, supraóptico, mamilar y otros. Los axones o cilindroejes de las neuronas que forman estos núcleos constituirían el origen principal de las fibras del tracto tuberoinfundibular, que termina en la eminencia media en íntima asociación con los capilares primarios de la circulación portal hipofisaria. En su extremo, estas fibras presentan unas dilataciones terminales, como bastoncitos, que se ponen en contacto con los capilares portales. Las hormonas sintetizadas en neuronas de los núcleos hipotalámicos son transportadas siguiendo el cilindroeje (corriente axoplásmica) hasta alcanzar las dilataciones terminales. Los núcleos supraóptico y paraventricular sintetizan ADH y oxitocina, y ambas son transportadas, acompañadas de proteínas transportadoras específicas, las neurofisinas, hasta el lóbulo posterior de la hipófisis, de donde son liberadas a la circulación general. Otros núcleos hipotalámicos, ya mencionados anteriormente, sintetizan también hormonas de naturaleza peptídica, que controlan la función de la adenohipófisis. Los cilindroejes de las neuronas constituyentes, denominadas también neuronas

peptidérgicas, presentan dilataciones terminales que se ponen en contacto en la eminencia media con los capilares del sistema portal, los cuales, en esta región, están fenestrados, permitiendo así el paso de grandes moléculas a la sangre que alcanzarán, a través de las venas portales largas y de los sinusoides adenohipofisarios, los diversos tipos celulares de la hipófisis anterior.

Las neuronas de los núcleos hipotalámicos reciben la inervación de fibras procedentes de neuronas que sintetizan monoaminas y que están ampliamente distribuidas por el mesencéfalo y el tallo cerebral inferior. Las aminas biógenas, fundamentalmente dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina, desempeñan un papel fundamental en la regulación neuroendocrina de la adenohipófisis, y la profundización de su conocimiento ha permitido que muchas de sus acciones hayan llegado a estandarizarse y se utilicen como pruebas de reserva de la función adenohipofisaria.

Anatomía e histología de la hipófisis. La glándula hipofisaria, situada en el interior de la silla turca del hueso esfenoides, por debajo de la base del cerebro, de la que queda separada por el diafragma de la silla turca, se encuentra conectada a la región del tuber cinereum por el tallo hipofisario. La hipófisis normal pesa aproximadamente 0,5 grs. en el varón; en la mujer puede alcanzar durante el embarazo hasta 1 g. En realidad está compuesta por dos unidades morfológica y funcionalmente diferentes, que son la adenohipófisis y la neurohipófisis. La adenohipófisis o lóbulo anterior de la hipófisis deriva de la bolsa de Rathke, proliferación del suelo de la primitiva cavidad oral. Se ha dividido en pars distalis, que corresponde al lóbulo anterior de las antiguas clasificaciones, y pars

intermedia, presente en muchos animales, pero poco desarrollada en el hombre.

La neurohipófisis procede embriológicamente de una proyección del neuroectodermo de la base del cerebro primitivo y se distinguen en ella la pars neuralis o nervosa, que corresponde al lóbulo posterior, y la pars infundibularis, que contribuye a formar el tallo hipofisario.

La irrigación de la hipófisis depende de las arterias hipofisarias superiores, que proceden de las arterias carótidas internas y que se dividen en ramas anteriores y posteriores. Penetran en la región hipotalámica por la eminencia media y el tallo neural, forman una primera red capilar que es drenada por un sistema de venas portales que llegan a la pars distalis y terminan en un sistema de sinusoides, en el cual la sangre se pone en contacto con las células adenohipofisarias productoras de hormonas de las que se halla separada por el endotelio y un espacio perisinusal. Existe también una vascularización procedente de las arterias hipofisarias inferiores que salen de la porción intracavernosa de cada carótida interna y que, tras dividirse, se anastomosan con las contralaterales, formando un anillo arterial alrededor del lóbulo posterior de la hipófisis. Las ramas más pequeñas penetran en su interior y alcanzan incluso el lóbulo anterior. Sin embargo, la irrigación más importante de la adenohipófisis procede del sistema venoso portal, el cual permite el transporte de las hormonas hipotalámicas que controlan la función hormonal de la adenohipófisis; la sangre de este sistema puede circular en sentido retrógrado de la hipófisis al hipotálamo. La sangre venosa va por las arterias capsulares que terminan drenando en el seno cavernoso. Es importante señalar que, en el plexo portal

situado en la eminencia media, los capilares que lo constituyen están fenestrados. Por ello la barrera hematoencefálica es incompleta y permite el paso de ciertas moléculas que pueden penetrar en el hipotálamo o bien alcanzar la adenohipófisis.

La adenohipófisis contiene células que se disponen formando cordones o nidos a manera de estructuras acinares, rodeados de una red de capilares sinusoidales. Atendiendo a la presencia o no de gránulos intracelulares y a sus características tintoriales, se las dividió en células cromófilas (acidófilas y basófilas) y células cromófobas. La utilización de nuevas técnicas inmunohistoquímicas y la microscopia electrónica han permitido comprobar que todas las células glandulares contienen algún tipo de gránulo secretorio, y hoy se admite que para la síntesis de cada una de las hormonas adenohipofisarias existiría un tipo celular distinto; así, cabe distinguir: a) células somatotropas (para la hormona del crecimiento o HGH); b) células lactotropas (para la prolactina o PRL); c) células tirotropas (para la hormona tiroestimulante, tirotrópica o TSH); d) células gonadotropas (para las gonadotropinas, luteostimulante o LH y foliculostimulante o FSH), y e) células corticotropas (para la corticotropina o ACTH).

Regulación fisiológica de la secreción de hormonas adenohipofisarias. En la regulación de la función adenohipofisaria intervienen en circunstancias normales dos tipos de mecanismos neurales y humorales, con una perfecta integración de todos los estímulos. Las neuronas hipotalámicas hipofisotropas son capaces por sí mismas de sostener una función autónoma; así, se ha comprobado experimentalmente que muchas funciones hipofisarias (p. ej., secreción basal de HGH) son

directamente sobre las neuronas hipotalámicas o sobre la adenohipófisis.

La supervivencia de las especies en un ambiente continuamente cambiante, con abundantes ritmos variables externos (diurnos, periódicos, estacionales, solares, etc.), depende de su capacidad de adaptación a aquellas oscilaciones. La idea de la homeostasia de Cannon implica el concepto de C. Bernard de un medio interno constante, lo cual supone forzosamente la necesidad de que existan en el organismo procesos dinámicos que se regulen por sí mismos y que sirvan para mantener dicha constancia retornando el medio interno a la normalidad cuando sufre desviaciones. El denominado sistema de retroalimentación negativo o positivo representa este concepto y está constituido por mecanismos que desempeñan un papel fundamental en el control de la función adenohipofisaria (Vilardell, 1988).

1.9.3. HORMONAS HIPOTALAMICAS HIPOFISOTROPAS.

La síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias, están reguladas por las neurosecreciones elaboradas por las neuronas peptidérgicas de los núcleos hipotalámicos localizados en un área mal limitada denominada hipofisotropa. La sección del tallo hipofisario o la destrucción del hipotálamo disminuye notablemente la secreción de todas las hormonas adenohipofisarias, traduciendo la ausencia de la acción estimuladora hipotalámica. En los últimos años este campo de la neuroendocrinología ha sido objeto de una intensa investigación que ha llevado a reconocer la existencia de varias hormonas hipotalámicas con acción hipofisotropa inicialmente denominadas factores liberadores (releasing factors). Ha sido posible sintetizar cinco de ellas: la TRH u hormona liberadora

de TSH, la LHRH, LRH o Gn-RH u hormona liberadora de gonodotropinas, la GHRHIH, GIH, GIF o somatostatina que representa la hormona inhibidora de la secreción de HGH y más recientemente la GHRH, GRF o somatoliberina u hormona liberadora de HGH y la CRH u hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH.

Las hormonas hipotalámicas hipofisotropas no son los únicos péptidos de interés encontrados en el hipotálamo, en donde hasta la actualidad se han reconocido numerosos neuropéptidos: endorfinas, encefalinas, etc., desconociéndose que papel desarrollarán. A continuación se estudiará con más detalle cada una de las hormonas hipotalámicas que nos interesan en nuestro estudio (Vilardell, 1988).

1.9.4. OTRAS FUNCIONES HIPOTALAMICAS.

Además de las neurosecreciones hipotalámicas que influyen sobre las hormonas adenohipofisarias, el hipotálamo es una encrucijada muy compleja que desempeña muchas otras funciones, muy importantes dentro del cuadro de la depresión.

Las funciones hipotalámicas, en sus aspectos endocrinometabólicos, pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Regulación del metabolismo energético: gobierno del sueño, de la temperatura corporal, del peso y del apetito.
2. Regulación del metabolismo acuoso.
3. Regulación de la secreción de diversas hormonas adenohipofisarias, ya mencionadas.

A continuación se considerarán brevemente las dos primeras:

1. El ritmo del sueño está regulado por los centros situados en la región hipotalámica lateral. La lesión de estos centros ocasiona trastornos del sueño, como hipersomnia, insomnio, alteraciones del ritmo, trastornos de la profundidad del sueño y narcolepsia.

El apetito y el peso corporal son regulados también, por lo menos en parte, por los núcleos hipotalámicos. Cuando se procede a la destrucción del área ventromedial en ambos lados se produce una gran obesidad. Sin embargo, si se destruyen las áreas laterales del hipotálamo, desaparece la obesidad y se instaura un estado parecido al de la anorexia nerviosa. Este cuadro de emaciación aparece independientemente de si se haya

destruido o no el área ventromedial. Se supone, por lo tanto, que las áreas laterales constituyen "centros de alimentación" y las ventromediales "centros reguladores". Probablemente impulsos procedentes de los centros reguladores inhiben los centros de alimentación. Por ello, cuando tal inhibición desaparece a causa de la destrucción del área ventromedial, la mayoría de las veces se instauran hiperorexia y obesidad.

2. Respecto a la regulación del metabolismo del agua, corre a cargo de la ADH, otra hormona hipofisaria (Vilardell, 1988).

1.9.5. HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.

Las hormonas sintetizadas en la pars distalis de la adenohipófisis son las siguientes:

1. Hormona de crecimiento, somatotropina o HGH.
2. Hormona corticotropa o ACTH.
3. Gonadotropinas: a) hormona luteostimulante, luteinizante o estimulante de las células intersticiales (LH o ICSH) y b) hormona foliculostimulante o FSH.
4. Prolactina o PRL.
5. Hormona tirotrópica o TSH.

Ante todo hay que señalar que las hormonas adenohipofisarias se distribuyen en tres familias, de acuerdo con su estructura y evolución filogenética, a saber:

Familia de la hormona corticotropa u hormonas peptídicas relacionadas con ella. Son la ACTH, la LPH y pueden incluirse aquí también los péptidos opiáceos (encefalinas, endorfinas), así como la hormona estimulante de los melanocitos del lóbulo intermedio en ciertos animales. Existiría un precursor común constituido por una gran molécula de la que derivarían las demás.

Familia de las hormonas glucoproteicas. Son la FSH, la LH, la gonadotropina coriónica y la TSH. Tienen un 15-30% de contenido en hidratos de carbono y proceden filogenéticamente de una molécula primitiva común. Constan siempre de dos cadenas de aminoácidos denominadas alfa y beta. La especificidad biológica radica en las cadenas beta, entre las que existen diferencias estructurales.

Familia de la somatotropina. La integran los tres miembros siguientes: hormona de crecimiento (HGH), la prolactina (PRL) y el lactógeno placentario o somatotropina placentaria. La estructura de todas ellas es muy similar, pues proceden filogenéticamente de una molécula primitiva común.

A continuación se resumen las características más importantes de las hormonas que nos interesan para nuestro estudio (Vilardell, 1988).

1.9.6. ESTUDIO DIAGNOSTICO DE LA RESERVA DE SECRECION DE LAS HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.

En la actualidad, al disponerse de métodos adecuados para la medición de todas las hormonas adenohipofisarias, es posible evaluar correctamente la función del sistema hipotálamo-hipofisario; por otra

parte, la disponibilidad de algunas de las hormonas hipotalámicas permite establecer la diferenciación entre lesión hipofisaria primaria y enfermedad hipotalámica. Teniendo en cuenta la naturaleza pulsátil de muchas hormonas, se comprende que en ocasiones pueda ser difícil la interpretación correcta de los valores basales aislados. En algunos casos (HGH, TSH) los valores basales normales pueden ser tan bajos que llegan a superponerse con los que se encuentran en los estados de hipofunción, o bien por el contrario, en los casos de sospecha de hiperfunción, es posible hallar niveles hormonales sólo moderadamente altos (límite alto de la normalidad); en todos estos casos es necesaria la utilización de pruebas dinámicas de estimulación o supresión para conocer con certeza el estado funcional del sistema hipotálamo-hipofisario (Vilardell, 1988).

1.9.7. HORMONA DEL CRECIMIENTO Y MELANCOLIA DELIRANTE. INTRODUCCION.

Haremos un repaso fisiopatológico sobre la relación entre hormona del crecimiento (GH) y diversos trastornos psiquicos, con especial mención a la depresión.

1.9.7.1. HORMONA INHIBIDORA DE LA SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO. SOMATOSTATINA.

Estructura, metabolismo y distribución. Aun cuando el hipotátamo ejercería un control fundamentalmente estimulante de la secreción de GH, también sintetiza una hormona inhibidora de su secreción, cuya existencia ya fue intuida por Krulich et al en 1968, pero que fue aislada y caracterizada químicamente en 1973 por el grupo de Guillemin. Se trata de un péptido constituido por 14 aminoácidos que ha sido sintetizado en dos formas, lineal y cíclica, mostando idéntica actividad.

biológica al tetradecapéptido natural. En su molécula presenta un puente disulfuro; al parecer, mientras que el dipéptido N-terminal (Ala-Gly) puede ser sustituido sin que se pierda actividad biológica, la persistencia del puente disulfuro y el C-terminal dodecapéptido son indispensables para que esta hormona pueda ser reconocida por el receptor de la célula hipofisaria y, por tanto, para que se manifieste la actividad biológica.

Su vida media es muy corta, de 4 min., y se degrada muy rápidamente, de manera que para obtener una acción sostenida es necesario administrarla en infusión intravenosa continua. Aunque no se ha demostrado, se cree que sería degradada por una endopeptidasa. Se han obtenido análogos que son más potentes o que tienen acción más prolongada o bien acciones específicas modificadas, siendo utilizables para numerosas aplicaciones biológicas, inmunológicas y clínicas. Uno de estos análogos de acción prolongada, la SMS 201-995, ha demostrado ser útil en la corrección de la hipotensión, los síntomas musculoesqueléticos y flushing en pacientes con síndrome carcinoide maligno, así como en el control del insulinoma maligno, llegando a reducir en un 50% la secreción de insulina. También se ha especulado que podría tener utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que se ha comprobado una disminución de las concentraciones de somatostatina, más acusada en las áreas cerebrales más afectadas por la enfermedad.

La somatostatina se encuentra ampliamente distribuida por los sistemas nerviosos central y periférico, en el interior del cuerpo neural y en las terminaciones nerviosas. Las concentraciones más elevadas se han detectado en las terminaciones nerviosas de la región perivascular de la eminencia media. Al microscopio

electrónico la somatostatina en una gránulos situados en el interior de los sinaptosomas o terminaciones nerviosas que están en contacto directo con el espacio perivascular de los vasos portales. Se ha localizado también actividad somatostatínica en fibras nerviosas del área preóptica, amígdala, tallo cerebral, córtex, tálamo, cerebelo, pineal y nervios periféricos, y también a lo largo del tubo digestivo en el interior de las células de la mucosa y en el páncreas. Asimismo, se encuentra presente en algunas células adyacentes de las células parafoliculares del tiroides.

En los islotes pancreáticos la hormona se localiza en una población de células argirófilas, de morfología poligonal, similares a las que se encuentran en la mucosa gastrointestinal. En los islotes de Langerhans estas células se localizan en la periferia del órgano insular y mantienen relaciones anatómicas con las células productoras de glucagón y las células productoras de insulina. La somatostatina podría actuar sobre los islotes como un regulador local de su función (secreción paracrina); el péptido liberado en el espacio intercelular actuaría directamente sobre las células endocrinas del páncreas.

Mecanismo de acción. La somatostatina no parece influir sobre la síntesis de las diferentes hormonas cuya secreción modifica, sino que, probablemente, interferiría sólo en su mecanismo de liberación. El mecanismo de acción de la hormona no está todavía aclarado. Se creía que actuaba inhibiendo la acumulación intracelular de AMPc o bien estimulando el aumento de GMPc. Sin embargo, aun cuando la somatostatina produce, en efecto, una acumulación de GMPc, éste, normalmente, estimula y no inhibe la liberación de GH. Se ha especulado sobre una posible inhibición de la captación

de iones Calcio por las células pancreáticas y también sobre una acción en el metabolismo de la glucosa, todo lo cual podría reducir la efectividad de los estimuladores del sistema de la adenilciclasa.

Acciones. La somatostatina ha demostrado que ejerce en el hombre una extensa y variada gama de efectos sobre la secreción de varias hormonas hipofisarias, así como también sobre la secreción y liberación de otras hormonas no hipofisarias, fundamentalmente del sistema gastroenteropancreático y aun sobre el SNC. Cabe dividir sus acciones en hipofisarias y extrahipofisarias.

1. Acciones hipofisarias de la somatostatina. Bloquea la liberación de GH en respuesta al ejercicio, a la hipoglucemia inducida por la insulina, la arginina, la L-Dopa, la estimulación eléctrica de núcleos hipotalámicos y el AMPc, e inhibe también las ondas secretoras de GH que se producen durante el sueño y en las situaciones de estrés. A pesar de la supresión de las respuestas de la GH, su secreción basal continua. Al parecer, la somatostatina bloquearía preferentemente la forma monomérica de la GH circulante y bajo su acción circularía en una forma polimérica menos activa. La duración de acción de la somatostatina es muy breve, debido a que su vida media es muy corta, y en cuanto cesa su administración desaparece rápidamente su acción inhibidora.

La perfusión intravenosa de este péptido inhibe la liberación de TSH por la TRH, en una respuesta dependiente de la dosis y suprime también la elevación nocturna de los niveles basales de TSH. Podría existir un mecanismo de control regulador tipo retroalimentación negativo entre la GH y la somatostatina, de forma que la primera estimularía la liberación de la segunda, la

cual, a su vez, bloquearía la secreción de GH y TSH. La existencia de este tipo de regulación explicaría los cuadros descritos de hipotiroidismo aparecidos en el curso del tratamiento con hormona de crecimiento en enfermos con déficit de GH. La mayoría de autores aceptan que no modifica la liberación de PRL por la TRH, lo que sugeriría un mecanismo de acción diferente. La somatostatina no modifica la respuesta de las gonadotropinas a la LHRH. En los individuos normales tampoco altera la secreción de ACTH, pero, en cambio, en los casos de hipersecreción de esta hormona, como sucede en el síndrome de Nelson, la inhibe.

2. Acciones extrahipofisarias de la somatostatina. Inhibe la liberación de insulina, de glucagón y de otras hormonas peptídicas del sistema gastroenteropancreático. Ciertos estudios experimentales parecen demostrar que la somatostatina "circulante" en el plasma contribuye a la regulación fisiológica de la secreción de GH, pero no participa en la de la insulina, la cual se ejercería por acción directa local como se vio antes. En general, tiene múltiples acciones extrahipofisarias y aplicaciones terapéuticas pero que se desvían de nuestro interés.

1.9.7.2. HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO O GRF.

La existencia de un factor liberador de GH era conocida desde hace muchos años, y hace más de 20 que se intentó, sin resultado, su identificación. La comprobación de que un tumor pancreático provocaba un cuadro de acromegalia condujo a la especulación de que el tumor podría estar produciendo un factor estimulador de la GH. En el año 1982, dos laboratorios distintos consiguieron aislar el factor pancreático humano liberador de GH o GRF. Del tejido tumoral se aislaron tres péptidos con actividad GRF: GRF-44, GRF-40 y GRF-37, los cuales contenían, respectivamente, 44, 40 y 37 aminoácidos. Se ha podido comprobar que el GRF hipotalámico humano es idéntico en estructura al GRF-44. Otros péptidos sintéticos, como el GRF-30 y el GRF-29, han demostrado ser igualmente activos. La estructura del GRF presenta una considerable homología con la familia de los péptidos intestinales y con el glucagón. Se ha localizado cuerpos celulares que contienen GRF inmunorreactivo, la inmensa mayoría de los cuales se localizan en el hipotálamo basal medio y, en particular, en el núcleo arcuado (Contreras, 1993b).

El GRF estimula la secreción de GH *in vitro* e *in vivo* en forma dependiente de la dosis y del tiempo. También estimula la liberación de PRL en individuos normales y en portadores de adenomas hipofisarios. La somatostatina inhibe la respuesta de las células hipofisarias al GRF. Aunque el mecanismo por el cual estimula la liberación de GH no se conoce, hay evidencia de que estimularía el AMPc y la exocitosis por un mecanismo de fosforilación mediado por un "receptor" granular acoplado a una proteincinasa dependiente del AMPc. El calcio parece mediar en parte la acción de esta hormona.

El GRF estimula específicamente la liberación de GH en varones normales a dosis tan pequeñas como de 0,5 microg/kg de peso por vía intravenosa, con elevaciones que se inician ya a los 5 min. y suelen alcanzar un máximo al cabo de 30-45 min. Se ha observado, sin embargo, una notable heterogeneidad en la intensidad de la respuesta a una dosis concreta de GRF. En general, la respuesta de la GH al GRF es superior en los individuos más jóvenes, observándose respuestas significativamente menores a partir de la cuarta década. La capacidad de la hipófisis para responder al GRF se agotaría con la administración repetida del péptido. Tanto el GRF como la somatostatina son liberadas de manera pulsátil, aparentemente, esta última predominaría en este sistema. También se ha comprobado que es activa cuando se administra por vía subcutánea e intranasal, siendo capaz de estimular la GH en individuos normales, en enfermos acromegálicos, en adultos y en niños con déficit de GH por alteración hipotalámica.

El GRF ha demostrado ser útil para evaluar la reserva de GH en niños de talla baja y en el diagnóstico de los defectos hipotalámicos. También existen ensayos clínicos en los que se ha demostrado que su administración pulsátil prolongada puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes seleccionados, restableciendo la secreción de GH y sus efectos biológicos: aumento de retención nitrogenada, incrementos de los niveles de somatomedina C y aceleración de la velocidad lineal de crecimiento. Como efectos secundarios se han descrito crisis de sofocación fugaces en la cara y el tronco que aparecen en los primeros minutos después de su administración. Al igual que ocurre con el tratamiento con GH, han aparecido anticuerpos frente al GRF en pacientes tratados con esta hormona.

1.9.7.3. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) O SOMATOTROPINA (STH).

La GH forma parte, junto con la PRL y el lactógeno placentario, de un grupo de hormonas constituidas por una sola cadena polipeptídica. La molécula de la GH contiene 191 aminoácidos y presenta dos puentes disulfuro. La PRL tiene el mismo número de aminoácidos, de los cuales 161 son comunes a las dos hormonas. Teniendo en cuenta estas semejanzas estructurales no resulta extraño que se puedan observar superposiciones de ciertas actividades biológicas entre la GH y la PRL. La GH circula en el plasma unida a proteínas con alta afinidad y baja capacidad de fijación.

Su principal acción biológica es la de favorecer el crecimiento. En los animales de experimentación inmaduros e hipofisectomizados la administración de GH restablece el crecimiento normal, estimulando el del esqueleto, del tejido conjuntivo, de los músculos y de las vísceras. No ejerce estas acciones directamente sino a través de la inducción de unos componentes plasmáticos, las somatomedinas (antes factor de sulfatación), que son sintetizadas en el hígado. Se ha podido aislar y determinar la composición de dos somatomedinas de peso molecular alrededor de 7.500, a las cuales, por su semejanza con la molécula de proinsulina, se las denomina factores de crecimiento insulina like o IGF: se trata de la IGF-I, también conocida como somatomedina C, y la IGF-II. Habría dos receptores diferentes para estos factores: uno de ellos (abundante en la placenta) preferentemente fijaría IGF-I y mucho menos IGF-II e insulina, y el otro (en hígado y placenta) tendría una gran afinidad por el IGF-II, muy poca por la IGF-I y ninguna por la insulina. Aun cuando otros tejidos y células pueden sintetizarlos, es el

higado sobre todo el que los sintetiza, junto con sus proteínas de transporte, y los libera a la circulación. La actividad insulina like estaría probablemente mediada por las proteínas de transporte.

La IGF-I puede actualmente medirse por un método de RIA muy sensible y su determinación ha demostrado tener utilidad diagnóstica. No presenta variaciones valorables durante el día y sí en cambio con la edad. Antes de los 6 años sus niveles son muy bajos, con la pubertad presentan una gran elevación para después volver a disminuir hasta alcanzar los niveles estables del adulto. Las concentraciones de IGF-I son muy bajas en los casos de déficit de GH, en estados de ayuno, en situaciones de malnutrición caloricoproteica (representa un índice fiel del balance nitrogenado) y en enfermedades hepáticas. Aparecen niveles muy elevados en la acromegalia y en el gigantismo.

Los efectos de la GH suponen un aumento de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, intensa retención nitrogenada, estimulación de la lipólisis y disminución de la excreción de urea. Provoca una importante retención de potasio, sodio, cloro y fósforo. En cambio, pese a aumentar la absorción de calcio, produce hipercalciuria. Aumenta la síntesis de colágeno y provoca un incremento de hidroxiprolina. La administración prolongada de grandes cantidades de GH produce una resistencia insulínica y la aparición de hiperglucemia a pesar de su acción insulínica.

Regulación de la secreción de GH. Las concentraciones plasmáticas de GH son muy variables, con grandes cambios a lo largo del día, lo cual constituye un reflejo de la gran cantidad de estímulos y factores que influyen en su secreción. Al igual que ocurre con otras hormonas

hipofisarias, la GH se secreta de forma episódica, y su liberación se halla bajo el control del hipotálamo, a través de una hormona liberadora de la GH, el GRF (que sería responsable de los pulsos y de un efecto estimulador sostenido de la GH), y de una hormona inhibidora de su liberación o somatostatina responsable de las concentraciones bajas entre pulsos.

Entre los estímulos fisiológicos que más influyen en la secreción de GH destacan el sueño, el ejercicio, el estrés y ciertos estados metabólicos como el ayuno y la ingesta. Tanto en el adulto como en el niño, la elevación más importante de GH se produce durante el sueño y se presenta una hora después del comienzo del sueño profundo, coincidiendo con los estadios III y IV. El ejercicio produce una elevación de GH en niños y adultos, efecto que es más acentuado en la mujer que en el varón. Hay varios tipos de estrés que son estimuladores.

La hipoglucemia inducida por la insulina, o de otro origen, constituye un potente estímulo secretorio de GH; a la inversa, la hiperglucemia suprime su secreción en los individuos normales. Se cree que en hipotálamo existirían células especializadas con glucorreceptores sensibles a los cambios de glucosa intracelular. La administración de aminoácidos por vía oral o, mejor aún, por vía intravenosa estimula también la liberación de GH. La arginina es especialmente activa y también favorece la liberación de insulina.

La GH inhibe su propia secreción por un servomecanismo corto, y en individuos normales la administración de GH inhibe la respuesta de GH hipofisaria a la hipoglucemia insulínica y a la infusión de arginina. En cambio, en los pacientes con enanismo tipo Laron, con déficit por tanto de IGF-I por

resistencia a la HGH, no habría inhibición de la respuesta de la GH a la arginina. Hay varias hormonas que modifican la secreción de GH. En la mujer es mayor la respuesta de HGH a ciertos estímulos provocadores (ejercicio, arginina, hipoglucemia insulínica), lo que se ha atribuido a la acción de los estrógenos; en el varón la respuesta de GH a dichos estímulos puede resultar aumentada por la administración de estrógenos. En ratas se ha demostrado un dimorfismo sexual en el control de la secreción de GH. De forma paradójica, los estrogénos pueden bloquear, a grandes dosis, algunos de los efectos metabólicos de la GH, probablemente porque afectan la síntesis de IGF-I. El glucagón y la vasopresina a dosis farmacológicas estimulan la secreción de GH. La administración de glucocorticoides en grandes cantidades inhibe la secreción pulsátil nocturna de GH y altera su respuesta a la hipoglucemia. La detención del crecimiento observada en niños con síndrome de Cushing dependería, probablemente, de una interferencia preferente de los glucocorticoides sobre las acciones periféricas de la GH. Se han descrito respuestas subnormales de GH en el hipotiroidismo.

El estudio de los neurotransmisores centrales ha demostrado que ejercen un papel muy importante en el control de la secreción de GH y existen pruebas de que las que intervienen preferentemente son la dopamina (DA), la noradrenalina (NA) y la serotonina. Se acepta la existencia de varios loci sinápticos en los cuales los neurotransmisores participarían en dicho control: a) una sinapsis podría situarse en regiones extrahipotalámicas, y b) otra sinapsis sería directa con el cuerpo celular de las neuronas peptidérgicas secretoras de la GRF hipotalámica. Además, el neurotransmisor podría estar presente en el mismo cuerpo neuronal peptidérgico y liberarse por el influjo del

neuropéptido estimulador; los neurotransmisores podrían llegar por axones que correrían paralelamente a los de las neuronas peptidérgicas hasta las terminaciones nerviosas y, por último, serían capaces de actuar directamente sobre la pars distalis, como esta demostrado en la regulación de la secreción de PRL por la DA. Las aminas biógenas, como la NA, DA y serotonina, estimulan la secreción de GH a nivel hipotalámico. La L-Dopa libera GH probablemente por su conversión en NA, si bien la estimulación de los receptores dopaminérgicos por bromocriptina, apomorfina, lergotril y piribidil produce secreción de GH. La NA actuaría por los receptores alfaadrenérgicos, y los bloqueadores beta, como el propanolol, aumentarían la liberación de la hormona aisladamente o bien incrementarían su respuesta a diferentes estímulos. Los agonistas alfaadrenérgicos provocarían liberación de GH. Los receptores serotoninérgicos son estimulados por la administración del precursor 5-hidroxitriptófano y producen liberación de GH.

Pueden tener también importancia los estímulos neurógenos y, así, en los niños con síndromes de privación materna se produce una importante detención de crecimiento, si bien parece que en estos casos desempeñaría un papel muy importante la producción deficiente de IGF-I.

1.9.7.4. EXPLORACION DE LA RESERVA DE SECRECION DE GH. TEST DE ESTIMULACION DE LA GH CON EL GRF Y PSIQUIATRIA.

En condiciones basales, por la mañana en ayunas y después de un descanso normal, los valores de GH suelen ser inferiores a 5 ng/ml. Teniendo en cuenta las

importantes fluctuaciones que puede presentar la secreción de GH, es necesario realizar pruebas dinámicas, y aun varias de ellas, para asegurar su estado de reserva. Los mecanismos precisos por los cuales, bajo la aplicación de estímulos diferentes, es liberada la GH no se conocen con absoluta certeza. La prueba de la hipoglucemia insulínica parece ser la más reproducible en el estudio del estado de reserva de la GH; sin embargo, no tiene un 100% de sensibilidad y especificidad, motivo por el cual el déficit de dicha hormona exige la comprobación de una falta de respuesta, por lo menos, a dos estímulos diferentes. Es discutible si la aplicación de estímulos fisiológicos (ejercicio, sueño) representaría un mejor procedimiento para detectar déficit de GH que la aplicación de estímulos farmacológicos: insulina, arginina, clonidina, etc.; La respuesta de GH durante el sueño (desde la aparición de la fase REM y durante el primer episodio de la etapa IV del sueño) y la respuesta a la hipoglucemia insulínica son pruebas comparables en eficiencia, sensibilidad y porcentaje de falsos negativos.

En la actualidad hay evidencia de que en algunos casos las pruebas provocadoras de estimulación no dan una información definitiva acerca del estado de integridad funcional de la secreción de GH. Se han descrito casos de niños con talla baja y respuestas normales de GH a los estímulos farmacológicos habituales, con niveles bajos de IGF-I y aun normales en otros casos, y en los que se ha comprobado, mediante técnicas de RIA y estudio por gel cromatografía, que la GH de estos niños era biológicamente inactiva y estructuralmente anormal. Por otra parte, se han descrito déficit parciales de GH, que sólo se pueden demostrar por el estudio de 24 h de secreción, concentración promedio, secreción integrada, número y

amplitud de los pulsos secretorios, todo lo cual aparece significativamente disminuido en relación con los patrones de secreción normales.

Pruebas de estimulación. Las pruebas de estimulación incluyen las siguientes:

Determinación de GH en respuesta al ejercicio. Se mide la concentración de GH en sangre extraída después de 15 min. de un ejercicio. Se considera que la reserva de GH es normal si su valor es superior a 9 ng/ml. Aproximadamente el 25% de los individuos normales no responde a esta prueba. La respuesta de GH aumenta si se administra 2 h. antes del ejercicio un bloqueador beta (propranolol).

Prueba de la hipoglucemia insulínica. Es una de las más utilizadas. Con el paciente en ayunas y en reposo se administra por vía intravenosa una dosis de insulina neutra soluble. Se realizan extracciones de sangre antes y cada 30 min. durante 2 h., determinando la glucemia y la GH en cada muestra. Para que se produzca respuesta de GH, el valor de la glucemia tiene que descender más de un 50% de la basal. Aceptamos que la respuesta es normal cuando el valor de GH asciende a 10 ng/ml, lo que suele ocurrir a los 30-60 min. de la prueba. Hay que señalar que el 10-15% de las personas normales no responden a esta prueba.

Prueba de la arginina. Con el individuo en ayunas y en reposo se administra arginina. Las muestras se extraen para determinación de GH antes y cada 30 min. durante 2 h. Se considera que la respuesta es normal cuando el valor de GH es superior a 10 ng/ml. La liberación a este estímulo es más intensa en las

mujeres. En los varones se puede incrementar con la administración previa de estrógenos.

Prueba de arginina-insulina. Se infunde, durante 30 min., arginina en solución salina e inmediatamente después se administra una inyección intravenosa de insulina. Se extraen muestras de sangre antes y cada 30 min. durante 2 h. Se considera como respuesta normal la concentración de GH superior a 10 ng/ml.

Prueba de propanolol-glucagón. Consiste en la aplicación sucesiva de dos estímulos, propanolol (que estimula la liberación de GH y sobre todo aumenta su respuesta a otros estímulos) y glucagón (se ha especulado que podría tener una acción directa sobre la hipófisis). Con el paciente en ayunas y en reposo, se administran los estímulos y se determina la GH en muestras de sangre obtenidas 120 min. antes y a los 0, 60, 90, 120 y 180 min. Se consideran respuestas normales los aumentos de GH por encima de 12 ng/ml.

Prueba de la L-DOPA. Se administra oralmente y a los 60-120 min. se observa una liberación de GH que se considera normal cuando alcanza valores por encima de 10 ng/ml. Aproximadamente un 80% de la población normal responde adecuadamente a esta prueba.

Prueba de la clonidina. La clonidina, agonista alfaadrenérgico, estimula la liberación de GH probablemente por la estimulación de GRF hipotalámico. Se administra por vía oral y se efectúan extracciones antes de su administración y cada 30 min durante 180 min. Se ha descrito, utilizando la prueba de la hipoglucemia insulínica como prueba de referencia, que la estimulación con clonidina tendría un 23% de falsos negativos.

Prueba del GRF. Con el individuo en ayunas y en reposo se administra una dosis de 1 microg/kg por vía intravenosa de GRF-40 o GRF(1-29) sintético. Algunos grupos utilizan una dosis estándar de 100 microg. Se hacen extracciones para determinación de GH 15 min. antes y a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min. de la inyección. Entre los 15 y los 30 min. aparece el pico máximo de respuesta, que es muy variable de un individuo a otro e, incluso, presenta diferencias en un mismo individuo, y cuyo valor promedio es superior a 15 ng/ml. Después de los 40 años las respuestas suelen ser menores.

Pruebas de supresión. Las pruebas de supresión incluyen las siguientes: a) prueba de glucosa oral, y b) prueba de la bromocriptina (agonista dopaminérgico).

Determinación de IGF-I. Mediante un método de RIA de elevada sensibilidad, la determinación de IGF-I (Insulin Growth Factor I = factor de crecimiento insulina-like I) ha demostrado ser útil para la evaluación de un déficit de GH en niños, sobre todo en los mayores de 6 años. Una concentración normal de IGF-I descartaría en principio un déficit de GH, mientras que un nivel bajo obliga a descartar otras posibles causas, y a practicar pruebas de estímulo para estudio de la reserva de GH.

1.9.7.5. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH.

Aunque diversos factores centrales y periféricos pueden influenciar la liberación adenohipofisaria de GH (Dieguez y col, 1988), GRF y somatostatina (somatotropin release-inhibiting factor-SRIF) son sus principales neuroreguladores. En general, se podría esquematizar este control de la manera siguiente (fig.3):

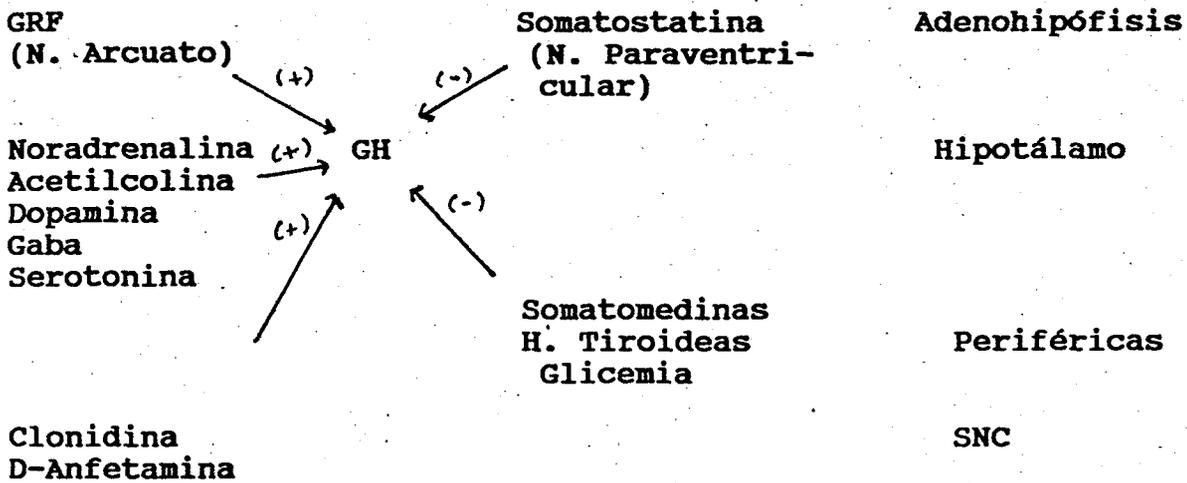


Fig. 3. Esquema de la regulación de la GH.

Dentro de la regulación de la GH merece un especial interés el sistema noradrenérgico, el cual, esta involucrado en una gran variedad de efectos neuroendocrinos (Risch, 1981), así como de respuesta hipofisaria a la acción de fármacos, siendo el más estudiado, la clonidina (agonista central del receptor α^2 -adrenérgico). El receptor α^2 -adrenérgico en SNC funciona como un autorreceptor regulando la secreción de Noradrenalina. El hallazgo del aplanamiento de la respuesta de GH a la clonidina ha llevado a diversos autores (Matussek, 1980; Siever, 1982) a pensar en una hiposensibilidad postsináptica del α^2 -adrenoceptor. Ultimamente se ha señalado un aumento en la secreción de la GH en sujetos depresivos al ser estimulados con Piridostignina, lo cual hablaría en favor de una supersensibilidad colinérgica en la depresión (Okeane, 1992). Otros receptores involucrados en la secreción de GH han sido los beta-adrenérgicos, serotoninérgicos y opioides. Con la llegada del GRF sintético para su uso en clínica, podemos estudiar directamente la hipófisis, realizando un by-pass hipotalámico con una técnica poco

complicada, para profundizar en el estudio de la posible disfunción somatotropinérgica en la depresión endógena.

El factor liberador de la GH es el GRF, neuropéptido de 44 aminoácidos aislado, caracterizado y sintetizado por los grupos de Wale y Guillemin en 1982 (Rivier, 1982; Guillemin, 1982). La secuencia 1-29 de la molécula de GRF conserva su actividad intrínseca e in vivo GRF (1-44) y GRF (1-29) se comportan de forma equipotencial. Estudios inmunocitoquímicos demuestran que la mayoría de las neuronas GRFérgicas se localizan en los núcleos hipotalámicos. La somatostatina (somatotropin release-inhibiting factor-SRIF) sería el factor inhibidor.

1.9.7.6. SISTEMA SOMATOTROPINÉRGICO Y TRASTORNOS PSÍQUICOS.

Hay estudios que muestran cómo el sistema somatotropinérgico (GRF-Somatostatina-GH-Somatomedina) participa en la neuromodulación de memoria, conducta y aprendizaje (Contreras, 1993b). Ello ha motivado el inicio de investigaciones en relación con los efectos del GRF sobre el SNC y su posible participación en disfunciones neuroquímicas subyacentes a trastornos neuropsiquiátricos (Cacabelos, 1988). Así se ha encontrado una respuesta de GH al GRF alterada en Esquizofrenia (Peabody, 1990), Anorexia Nerviosa, Retraso mental y enfermedad de Alzheimer (Cacabelos, 1989). También está alterada en trastornos con pánico (Rapaport, 1989; Uhde, 1992; Porras, 1992). La respuesta de la GH a la clonidina está alterada en los trastornos de ansiedad generalizada (Abelson, 1991). La respuesta alterada a la desipramina ha sido descrita en la manía (Dinan, 1991).

1.9.7.7. GH Y DEPRESION.

Recientemente se ha dedicado especial interés al estudio del sistema somatotropinérgico (GRF-somatostatina-GH-somatomedina) y su posible disfunción en la depresión endógena.

Mendlewicz y cols.(1985) encuentra un patrón anormal de secreción de la hormona del crecimiento en sujetos depresivos con hipersecreción de GH durante el día total pero no durante el sueño.

La respuesta de GH al GRF ha sido estudiada por pocos autores hasta el momento. Iniciándose en 1987 con los trabajos de Lesch y col. (1987a, 1987b, 1988a, 1988b, 1989) que encontró una GH basal disminuida, elevadas concentraciones de somatomedina plasmática y una respuesta atenuada de GH a GRF en depresivos comparada con sujetos control, que no correlacionaba con las cifras de cortisol postdexametasona (Lesch y col., 1988a), ni con la estimulación de la Hormona estimulante del tiroides (TSH) por el factor estimulante de la TSH (TRH) (Lesch y col., 1989). Nuestros propios resultados coinciden con este autor (Contreras 1990a, 1991a, 1993a, 1993b y 1995).

Por otro lado, en 1988 Krishnan (Krishnan y col., 1988) no encuentran una respuesta de GH al GRF significativamente diferente en depresivos contrastada con sujetos control.

En 1989 Thomas y col. (Thomas, 1989) no encuentra diferencias significativas aunque sí una tendencia a una respuesta aumentada de GH a GRF en depresivos melancólicos comparada con sujetos control. En esta línea estaría también el trabajo de Eriksson y cols. (Eriksson, 1988).

Por último, el único estudio que analiza la secreción de GH comparativamente entre depresivos delirantes y no delirantes es el realizado por Lykouras y cols. (Lykouras, 1991). Su trabajo se centra en la respuesta a la clonidina. Los pacientes delirantes tendrían una tendencia no significativa a una menor secreción de GH que los pacientes no delirantes.

1.9.8. EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-ADRENAL Y PSIQUIATRÍA. HORMONA LIBERADORA DE ACTH O CRF.

Aunque la presencia de un factor liberador de ACTH en el hipotálamo humano se demostró en el año 1955, hasta 1981 Vale et al no aislaron y determinaron la secuencia estructural de un factor liberador de ACTH a partir del hipotálamo de oveja. Este CRF es un péptido de 41 aminoácidos que produce liberación de ACTH y endorfinas. Su síntesis ha demostrado que tiene actividad biológica en el hombre. Estimula la función respiratoria en una forma dependiente de la dosis. En 1983 se consiguió clonar el gen del CRF humano y se determinó su estructura, que difiere en 7 aminoácidos del anterior. Se ha demostrado su presencia en neuronas hipotalámicas cuyas terminaciones se encuentran en la eminencia media. Utilizando métodos inmunohistoquímicos, algunos autores han comprobado la presencia de CRF en glándula suprarrenal (corteza, medula), en cáncer de pulmón, hígado, páncreas y placenta.

La administración intravenosa de CRF-41 sintético produce una elevación rápida de los niveles de ACTH y betaendorfina; de la misma manera, se registra una elevación del cortisol que alcanza su pico a los 30-60 min., siendo su respuesta significativamente menor que

la provocada por hipoglucemia insulínica, lo que ha sugerido la existencia de un factor adicional estimulante de la secreción de ACTH. La dosis más utilizada es la de 100 microg, que representa menores efectos secundarios. Las respuestas al CRF son muy heterogéneas, lo que podría atribuirse a niveles endógenos diferentes de vasopresina en sangre portal, ya que la vasopresina y el CRF parecen actuar sinérgicamente. Asimismo, la respuesta de ACTH está inversamente correlacionada con el nivel de cortisol basal.

La administración intravenosa de CRF ha demostrado ser útil en el diagnóstico de diferentes trastornos del eje hipotálamico-hipofisopararrenal. En pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria hay escasa o nula respuesta de la ACTH al CRF, mientras que en los pacientes con alteración hipotálamica suele haber una elevación exagerada y prolongada de ACTH. En hipercorticismos secundarios a una secreción excesiva de ACTH de origen hipofisario se obtiene un aumento exagerado de ACTH y cortisol en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, no se obtiene respuesta en los hipercorticismos autónomos ni en los síndromes de secreción ectópica de ACTH.

Como efectos secundarios se describen: enrojecimiento facial a los pocos minutos de su inyección, taquicardia y en algunos individuos, hipotensión arterial.

1.9.8.1. HORMONA CORTICOTROPA (ACTH).

La ACTH está constituida por una sola cadena peptídica de 39 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 4.500. La acción biológica más importante de la ACTH es la de mantener la función suprarrenal. Su

acción principal se ejercería sobre el control de la secreción de cortisol, mientras que sobre los mineralcorticoides actuaría débilmente (Vilardell, 1988).

Regulación de la secreción de ACTH. Se realiza a varios niveles. Se han reconocido tres factores en la regulación de su secreción: ritmo circadiano relacionado con las fases de sueño y actividad, inhibición de su secreción por los glucocorticoides circulantes y liberación rápida en respuesta al estrés. La secreción de ACTH en los humanos y otros mamíferos es de naturaleza episódica, y el número y la duración de los episodios son más importantes 3-4 h. antes de levantarse por la mañana, para después ir disminuyendo a lo largo del día y alcanzar unos mínimos en las últimas horas (18 a 24 h.). Estos cambios en la frecuencia de los episodios secretorios, iniciados por una liberación pulsátil de CRF hipotalámico, produciría el ritmo circadiano clásico de la secreción de ACTH y cortisol. Este ritmo desaparece en la enfermedad de Cushing, en pacientes con alteraciones de conciencia, enfermedades hipotalámicas y en ciertos trastornos cerebrales (¿ depresión ?), así como en los individuos que reciben glucocorticoides exógenos, cuya administración crónica suprime el eje hipotálamo-hipofisoprorrenal (Vilardell, 1988).

El cortisol y los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH por un mecanismo de retroalimentación negativo, que actuaría sobre el hipotálamo (inhibiendo la liberación del CRH) y la hipófisis (reduciendo la respuesta a éste). Existirían dos componentes de este mecanismo de retroalimentación: uno rápido, que interviene en los primeros minutos cuando se elevan las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides, y otro

retardado, que aparece mucho tiempo después, cuando dichas concentraciones son altas, descendentes o bajas (Vilardell, 1988).

El estrés produce liberación de ACTH, y el mediador común de todos los estímulos que actúan por la vía del estrés sería el CRH hipotalámico. La NA puede producir una elevación de las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol, y se ha comprobado que un bloqueador beta, como el propranolol, aumenta la respuesta de la ACTH al estímulo hipoglucémico. La serotonina es especialmente activa en estimular la secreción de ACTH. (Vilardell, 1988).

1.9.8.2. TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y TEST DE SUPRESIÓN CON DEXAMENTASONA.

La sensibilidad del TSD estudiada en más de 5000 casos publicados de pacientes con depresión mayor es del 44% (Arana, 1985). La sensibilidad aumenta si hay características psicóticas (67%). Estos datos sugieren que las más severas formas de trastorno afectivo estarían asociadas con mayor frecuencia de disregulación hipotalámico-hipofisario-adrenal. Comparaciones entre depresión mayor (44%) y menor o distimia (23%) apuntan esta correlación con la severidad (Coccaro, 1988). Nuestros resultados están en la misma línea (Contreras, 1990b, 1991b y 1992b).

Schatzberg (1985) y Rothschild (1985) sugieren que las elevadas concentraciones de cortisol encontradas en la depresión delirante contribuirían a la etiología de la formación de delirios. Ellos citan evidencias de que las altas concentraciones de cortisol plasmático incrementan los niveles de depamina plasmática en humanos (Rothschild, 1984) y cerebro de ratas (Rothschild, 1985) y los niveles de ácido homovalínico

en cerebro de ratas (Wolkowitz, 1986) y LCR humano (Banki, 1983) y esto produciría el delirio.

Los resultados de las investigaciones se dividen en:

1) Autores que encuentran poder discriminador en el TSD:

El TSD, como decimos, es la mas clara distinción biológica entre enfermos delirantes y no delirantes, con una mayor alteración a favor de los primeros (Carroll, 1980, 1981; Rudofe, 1982; Mendlewicz, 1982; Rothschild, 1982; Schatzberg, 1984; Coryell, 1984; Kraus, 1985; Contreras, 1990b, 1991b y 1992b).

Kraus (1985) sugiere que el TSD diferencia cualitativamente a los delirantes de los no delirantes. Encuentra en dos pacientes (un unipolar y otro bipolar) que cuando presentaban un episodio no delirante se comportaban como no supresores y cuando tenían episodios delirantes lo hacian como supresores.

Ademas, la concentración de cortisol son mucho más altas incluso que las de los depresivos no delirantes con TSD anormal (Schatzberg, 1984, 1992). Esta alteración del cortisol postdexametasona no era debida a mayor gravedad o a endogeneidad del cuadro sino que la diferencia radicaba en la dicotomía delirante/no delirante (Evans, 1983).

Brown y cols. (1986) describe una posible interacción entre delirio y agitación, contribuyendo ambos de forma independiente a la alteración del TSD. Brown (1988) examina el efecto de la severidad, agitación, delirios, melancolía, edad y pérdida de peso en los niveles de cortisol postdexametasona en 93 pacientes con depresión unipolar. Según sus resultados, la agitación predice un

22 %, la melancolía un 27 %, y la presencia de delirios predice un 34 % de los niveles de cortisol postdexametasona. En cambio, la severidad de la enfermedad, la edad y pérdida de peso no tenían valor predictivo.

Bond (1986) realizó el TSD a 65 pacientes depresivos unipolares ingresados y los clasificó en supresores no supresores y en tres rangos de cortisol postdexametasona. Los resultados fueron comparados con la prevalencia familiar de depresión y alcoholismo y sintomatología delirante en probandos enfermos. La asociación encontrada fué entre mayores niveles de cortisol postdexametasona, mayor prevalencia de depresión en la familia y presencia de delirio en los probandos enfermos. Su hipótesis es que habría un subgrupo de depresivos delirantes con cifras muy altas de cortisol postdexametasona (≥ 15 microgr/dl) y asociación familiar frente a otro con cifras menores. Los rangos de cortisol postdexametasona fueron mejor criterio para diferenciar este subgrupo que los criterios supresión no supresión.

Winokur (1987) en su línea de relacionar TSD y subgrupos depresivos encuentra relación entre el estado de no supresor (N= 164) y la depresión melancólica delirante con déficit de memoria. Los supresores (N= 163) se agruparían más en un inicio precoz, sin síntomas de melancolía delirante ni alteraciones de memoria y estaría asociada al diagnóstico de depresión secundaria o historia familiar de alcoholismo. Es importante destacar que en este trabajo se utilizan unos criterios muy conservadores de supresión (≤ 1.5 microgr./dl) y no supresión (≥ 6.0 microgr./dl) y que la muestra es amplia.

También se han encontrado diferencias significativas en el cortisol libre urinario de 24 horas entre pacientes delirantes y no delirantes (Anton, 1987).

La conclusión es que los depresivos delirantes tendrían un TSD más anormal que los no delirantes y una mayor concentración de cortisol plasmático postdexametasona (Roose, 1988; Stokes, 1988).

2) Autores que no encuentran poder discriminatorio en el TSD:

Hay autores, sin embargo, que no encuentran estas diferencias (Kocsis, 1985; Ayuso, 1985; Maj, 1990; Lu, 1988).

Ayuso (1985) no encuentra diferencias entre 26 unipolares delirantes y 47 unipolares no delirantes. Si encuentra mayor no supresión entre los delirantes cuando se limita a los humor congruente (55 %) y excluye a los humor incongruente (12 %).

Maj (1990) estudio 27 pacientes depresivos unipolares delirantes ingresados y 28 no delirantes encontrando una proporción no significativa de 44 % y 35 % respectivamente de no supresores.

1.9.9. EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-TIROIDEO. HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA O TRH.

Estructura, metabolismo y distribución. Representa la primera hormona hipotalámica sintetizada, cuya existencia fue sugerida hace más de dos décadas. Está constituida por un tripéptido: ácido piroglutámico-histidina-prolinamida, relativamente estable por la presencia en la molécula de tres anillos que dificultan el acceso enzimático al grupo amida. Precisamente la

actividad biológica reside en la presencia del ácido piroglutámico y el grupo amida. Su relativa estabilidad determina que sea también activa por vía oral, absorbiéndose por vía digestiva sin degradarse. Se han sintetizado diferentes análogos de la TRH, y se ha conseguido uno cuya actividad biológica es 8 veces más potente que la del natural. La vida media de la TRH es muy corta, alrededor de unos 4 min., y es inactivada por la escisión enzimática del grupo amida. Se excreta por el riñón y el hígado (Vilardell, 1988).

La TRH se ha aislado del hipotálamo y las concentraciones más elevadas se han encontrado en la eminencia media; sin embargo, la TRH se halla ampliamente distribuida por el cerebro, detectándose en muchas otras áreas distintas del hipotálamo y aun, en animales, en la médula espinal. Esta TRH extrahipotalámica no es sintetizada por las neuronas hipotalámicas hipofisotropas, pues su destrucción no disminuye las concentraciones de TRH extrahipotalámica. La presencia de elevadas cantidades de TRH extrahipotalámica ha hecho pensar en la posibilidad de que pueda desempeñar un papel como neurotransmisor. Las concentraciones plasmáticas y en otros líquidos biológicos se pueden medir por radioinmunoanálisis (RIA), si bien sus resultados son a menudo difíciles de interpretar debido a dificultades metodológicas (Vilardell, 1988).

Mecanismo de acción. La TRH llega a través del sistema portal hipofisario desde la eminencia media hasta la adenohipófisis y actúa sobre las células tirotropas. Rápidamente se une al receptor localizado en la membrana, que es de alta especificidad, pues no se conoce fijación competitiva con otros péptidos hipotalámicos. Existen discordancias entre los autores

en relación con la posible influencia de otras hormonas sobre dicha unión; para algunos, las hormonas tiroideas reducirían in vitro la unión aumentada de la TRH al receptor de la célula tirotrópica observada en animales hipotiroideos y, en cambio, los estrógenos podrían aumentar la fijación de la TRH a la membrana. La unión de la TRH al receptor conduce a una activación de la adenilciclase fijada a la membrana y a un aumento de la formación de AMPc, el cual está plenamente demostrado que actúa como segundo mensajero de la TRH, sin que se conozcan sus acciones moleculares. Se ha atribuido también un papel a las prostaglandinas (in vitro aumentan la liberación de TSH estimulada por la TRH) y a los iones Calcio, cuya presencia in vitro es imprescindible para que se produzca liberación de TSH (Vilardell, 1988).

Acciones. La administración intravenosa de TRH produce en el hombre una rápida liberación de TSH hipofisaria, que es máxima a los 20 min., y que además es dependiente de la dosis. La potencia de la TRH sobre la secreción de TSH es muy elevada, pues por cada mol de TRH hay una respuesta de 10 nanomoles de TSH. Además de estimular la liberación de TSH, la TRH determina también, en una segunda fase, un aumento de la síntesis de TSH y actúa sobre el crecimiento de las células tirotrópicas. Cuando se practica una infusión prolongada de TRH se observa un modelo bifásico de liberación de TSH; la fase inicial reflejaría la liberación de los depósitos de TSH de aquéllas, que son rápidamente movilizables, y, en cambio, la fase más tardía representaría la liberación de TSH sintetizada de novo bajo el influjo del estímulo continuado de TRH (Vilardell, 1988).

Los estrógenos aumentarían la liberación de TSH en respuesta al TRH, pero su administración aguda produce efectos variables, lo que podría indicar que se trata de un fenómeno dependiente de la dosis utilizada. Por el contrario, la somatostatina y las dosis fuertes de glucocorticoides reducirían siempre la respuesta de la TSH a la TRH (Vilardell, 1988).

El efecto dominante hipotalámico sobre la TSH es de estimulación por medio de la TRH, ejerciendo las hormonas tiroideas un control de retroalimentación negativo, que se ha demostrado en la hipófisis y se postula en el hipotálamo. Pequeños aumentos en los niveles de T3 y T4 disminuyen la liberación de TSH en respuesta a la TRH y, a la inversa, pequeños descensos de los niveles circulantes de hormonas tiroideas aumentan la liberación de TSH en respuesta de la TRH. El hipotálamo, por otra parte, por medio de la TRH, modula la sensibilidad de las células tirotropas al mecanismo de retroalimentación negativo de las hormonas tiroideas y, en los casos en los que existen lesiones hipotalámicas con deficiencia en la formación de TRH, se comprueba un aumento de sensibilidad de dichas células al control negativo (Vilardell, 1988).

Por lo que se refiere a los neurotransmisores centrales, la dopamina suprime la secreción de TSH, al igual que los agentes dopaminérgicos. En los adenomas productores de TSH existiría un déficit de receptores para la dopamina (Vilardell, 1988).

La TRH estimula también la liberación de PRL y, aunque no puede identificarse como hormona hipotalámica liberadora de PRL (PRF), se aplica en clínica para estudiar la reserva hipofisaria de esta hormona (Vilardell, 1988).

En ciertas condiciones patológicas, como acromegalia, fallo renal crónico, fallo hepático, anorexia nerviosa, depresión y en algunos niños con hipotiroidismo, la TRH puede inducir también la liberación de HGH. Se ha descrito también en individuos normales una liberación pequeña pero constante de FSH en respuesta a la TRH (Vilardell, 1988).

Sobre este punto queremos señalar que en circunstancias normales no se produce ninguna respuesta de la GH tras la administración de TRH, pero diversos estudios han observado una respuesta positiva anómala por parte de la GH tras la inyección de TRH en sujetos deprimidos (Winokur, 1983). Otros estudios, sin embargo, cuestionan estos resultados (Loosen y Prange, 1980).

En el individuo normal, la administración intravenosa rápida de 200 microg. de TRH provoca un aumento rápido y significativo de TSH plasmática. Esta prueba se utiliza para valorar la reserva hipofisaria de TSH y PRL, para establecer el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo y, en algunos casos, para el diagnóstico del hipertiroidismo. La TRH a dosis muy altas se emplea también en el tratamiento de la depresión endógena. Se ha obtenido una TRH aplicable por vía intranasal que tiene la misma potencia estimulante que la administrada por vía oral. La administración prolongada de TRH por vía oral a dosis de 40 mg/día en hipotiroidismos hipotalámicos corrige el defecto observado en estos casos de secreción de una TSH inactiva, probablemente por alteración molecular que le impide fijarse a su receptor y desarrollar la acción biológica (Vilardell, 1988).

1.9.9.1. HORMONA TIROTROPA O TSH.

De naturaleza glucoproteica, tiene un peso molecular de 28.000. Su principal acción biológica es la de estimular la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Con métodos de RIA se comprueba que sus concentraciones en plasma son inferiores a 8 U/ml y que en un 10% de individuos normales la concentración de TSH es indetectable. Mediante IRMA, de mayor sensibilidad, es posible distinguir entre valores normales y valores bajos (Vilardell, 1988).

Regulación de la secreción de TSH. La secreción de TSH es pulsátil y además presenta una variación circadiana, con un máximo de secreción entre las 4 y las 6 h. de la madrugada y un mínimo a las 18 h. A lo largo de la vida se mantienen constantes las concentraciones plasmáticas de TSH, con excepción del recién nacido, que en las primeras 48 h. muestra elevaciones importantes de sus niveles basales, así como liberación por el estímulo del frío (Vilardell, 1988).

La TRH hipotalámica estimula la liberación de TSH, y entre ésta y las hormonas tiroideas existe un sistema de retroalimentación negativo que tendría lugar, probablemente, en la hipófisis, y quizás otro positivo en el hipotálamo. La administración crónica de grandes cantidades de hormona tiroidea produce supresión de la secreción de TSH, y la recuperación de su liberación normal se establece 3 o 4 semanas después de interrumpida su administración. El hipotálamo ejerce también una acción inhibitoria sobre la secreción de TSH por la somatostatina y la dopamina. La administración aguda de glucocorticoides disminuye los niveles plasmáticos de TSH y provoca la pérdida del ritmo circadiano de secreción de esta hormona; su

administración crónica modifica la respuesta a la TRH (Vilardell, 1988).

1.9.9.2 TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y ESTIMULACION DE LA HORMONA TIROTROPA POR EL TRH.

Desde 1972 más de 50 estudios, aportando datos sobre 1000 pacientes, han encontrado una reducción de la respuesta de la TSH al TRH en un 25% de depresivos mayores (Loosen, 1982).

Sin embargo, su poder discriminativo entre pacientes melancólicos con y sin delirio ha sido menos estudiado. Levy & Stern (1987) no encuentran diferencias en el aplanamiento de la TSH por el TRH en su muestra, siendo el único trabajo llevado a cabo en esta dirección. Nuestros resultados apuntan en la misma línea (Contreras, 1990b, 1991b y 1992b).

1.9.10. TSD Y ESTIMULACIÓN DE LA TSH POR EL TRH EN EL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Amsterdam & Winokur (1983) señalan la necesidad de estudiar individuos con ambas pruebas alteradas, lo cual nos ayudaría a aislar subgrupos de pacientes. En esta línea hemos orientado nuestra investigación de realizar pruebas conjuntas (Contreras, 1990b, 1991b y 1992b). En general, la sensibilidad total aumenta (67%) cuando se practican conjuntamente (Targum & cols. 1982), aunque este autor las encuentra alteradas conjuntamente sólo en en 11%. Extein & cols. (1981) las encuentra en un 30%.

Levy y Stern (1987) realizaron los dos test en una muestra de 29 depresivos hospitalizados (8 con depresión no endógena y 21 endógena; 13 no delirantes y 8 delirantes) y los dos test discriminaron perfectamente entre depresivos endógenos de los no endógenos. Los depresivos delirantes tenían cifras de cortisol postdexametasona significativamente más altas que los endógenos no delirantes pero no se diferenciaban en la

proporció de no supressió. El test de estimulació de la TSH falló en diferenciar els dos tipus de depressió. La sensibilitat de les dos proves juntes augmenta la sensibilitat més en els depressius delirants però no arribà a tenir significació estadística. Els autors senyalen la diferent neuroregulació de aquestes hormones per explicar els seus resultats.

1.10. PSICOPATOLOGIA.

Etimologicamente, la palabra delirio procede del latín deludere = representar o hacer un engaño, como en los juegos malabares. Se corresponde con el wahn alemán, que deriva de la palabra wan = vacío.

En correspondencia con las ideas jasperianas de proceso y desarrollo, el delirio que emergía en la depresión (ideas deliroides) ha sido clasificado siempre dentro de las ideas delirantes secundarias frente a las ideas delirantes primarias de la Esquizofrenia (Ruiz Ogara, 1982). Sin embargo, siempre hubo una corriente fenomenológica (Alonso Fernandez, 1979) que pensaba que el delirio depresivo era primario.

En los textos clásicos encontramos la melancolía delirante descrita como una forma clínica de la depresión en la cual el delirio emerge como "experiencia de la angustia melancólica" (Ey, H., 1974) y los diferentes tipos de delirios son descritos pormenorizadamente.

De estas descripciones clásicas fundamentalmente fenomenológicas hemos pasado en la actualidad a una perspectiva biológica del delirio aunque como señala Castilla del Pino (1978) "aun cuando la alteración cerebral sea imprescindible para la psicosis, aquélla no da cuenta en la totalidad de la estructura y contenido del síntoma psíquico".

Maj (1990) critica la mayoría de estudios que se centran en el estudio de la psicopatología de la depresión delirante pues son retrospectivos y poco fiables en este sentido.

Simkó (1983) desde una perspectiva psicopatológica centroeuropea señala que las depresiones de culpabilidad son un tipo preciso de cuadros endomorfos que forman parte de un síndrome axial ciclotímico. Cuando se exterioriza la certeza de culpa aparece la depresión delirante. Según la modalidad de esta exteriorización distingue:

a) Introyectiva-amplificadora con mayor riesgo de suicidio.

b) Proyectiva o paranoide con menor riesgo suicida.

En su trabajo presenta tres grupos de veinte pacientes cada uno:

1) simples con intentos de suicidio, rigidez de personalidad anancastica y sentimientos de culpa.

2) Forma introyectiva-amplificadora con marcadas tendencias suicidas.

3) Forma paranoide o proyectiva.

Según sus hallazgos el 80% de los unipolares comienzan la enfermedad después de los cuarenta años, la tendencia a la elaboración delirante aumenta con la edad y la depresión delirante de culpa (introyectiva-amplificadora) tiene mayor riesgo suicida.

Otro abordaje de la psicopatología de la depresión delirante provendría de las escuelas escandinavas donde aún se contempla la distinción entre depresión reactiva y endógena propia del ICD-9. Opjordsmoen (1991) presenta un trabajo de seguimiento de 83 pacientes unipolares delirantes ingresados durante un periodo entre 10 y 18 años que se distinguían por su condición de depresión reactiva o más

endógena. Sus resultados no apoyan esta distinción pues en ninguna de las variables estudiadas había diferencias significativas.

1.10.1. COMORBILIDAD.

Guze en su clásico trabajo de 1975 no encontró diferencias significativas en la comorbilidad, historia de abuso de alcohol o drogas ni entre los dos tipos de pacientes ni entre sus familiares. Es interesante destacar que en su trabajo incluía la categoría de depresión secundaria a la que llegan individuos con otros antecedentes psiquiátricos previos no afectivos.

Por otro lado, Lykouras (1986b) encuentra mayor proporción de alcoholismo entre los familiares de los pacientes delirantes que en los familiares de los pacientes no delirantes. Este hallazgo no lo confirma el trabajo de Bond (1986). Johnson (1991) en su estudio comunitario no encuentra mayor morbilidad de alcoholismo o abuso de drogas en sus probandos delirantes.

Bachmann (1987) describe un caso de un varón de 22 años con depresión delirante al que al añadir neurolepticos presentó crisis de ansiedad.

Fähndrich (1988) encuentra una mayor proporción de alcoholismo y abuso de drogas entre sus 113 depresivos no delirantes (27 %) que entre sus 96 delirantes (6 %).

El equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) presenta el que hasta el momento es el único trabajo prospectivo realizado en la comunidad. Pues bien, estos autores encuentran una mayor comorbilidad entre los depresivos delirantes frente a

los no delirantes de trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por somatización y fobia simple. No la encuentran con los trastornos por pánico, alcohol o abuso de drogas. Hay que señalar que toda su muestra fue de depresivos delirantes humor incongruente lo cual entraña el problema de sus límites con los trastornos esquizoafectivos y la esquizofrenia.

1.11. HISTORIA FAMILIAR.

1.11.1. HISTORIA FAMILIAR Y MODELO DE TRANSMISIÓN EN EL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Siguiendo a Roose y Glassman (1988) los datos en este área son de especial importancia, porque si la presencia de delirios en la depresión representa un rasgo del paciente, es de esperar que esto se manifieste en su historia familiar en dos caminos:

- los depresivos delirantes tendrían más historia familiar de depresión delirante.

- los depresivos delirantes deberían tener más historia de trastornos esquizofreniformes.

1.11.2. RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Weissman (1983) encuentran que los depresivos delirantes, comparados con los no delirantes, tienen mayor incidencia de depresión en sus familiares (25%) que los no delirantes (12%).

En 1984, Leckman and Weissman en un amplio estudio familiar sobre la depresión encontraron: 1) Los familiares de los probandos delirantes tuvieron una incidencia de depresión mayor 1,5 superior que los familiares de depresivos no delirantes y 3,5 superior a los familiares de los controles. 2) Encontraron evidencias de una específica transmisión de la depresión delirante: el 37 % de los familiares deprimidos de los depresivos delirantes tenían depresión delirante, comparados con el 19 % de los familiares deprimidos de los depresivos no delirantes.

Algunos autores han realizado estudios longitudinales de evolución de los familiares de depresivos delirantes y no

delirantes. Weissman (1986) replican sus hallazgos de 1984, pero además los familiares de ambos tipos de depresión han aumentado la proporción de depresión y los familiares de depresivos delirantes tuvieron ocho veces más probabilidad de tener delirios que los familiares de los depresivos no delirantes. Estos resultados están en consonancia con los de Endicott (1986) que estudio 29 pacientes esquizoafectivos, tipo depresivo, 40 pacientes depresivos delirantes, 235 depresivos no delirantes y 1084 familiares de primer grado. Aunque fue difícil diagnosticar episodios psicóticos en los familiares estos se encontraban generalmente en los dos primeros grupos diagnósticos.

Estos hallazgos no han sido replicados por Winokur (1985a) que no encuentra mayor proporción de depresión psicótica entre los familiares de sus probandos depresivos delirantes.

Tampoco Lykouras (1986c; 1987) encuentra estos resultados. Si bien encuentra que los familiares de depresivos en general tienen un riesgo de morbilidad para la depresión 7 veces superior a los familiares del grupo control no hay diferencias entre familiares de pacientes depresivos delirantes y no delirantes. Descartan la posibilidad de estudiar la presencia de delirios en los familiares debido a la dificultad de hacer esto de forma retrospectiva. Dificultad que ha sido señalada por otros autores (Orvaschel, 1982). Realiza un estudio con 77 pacientes depresivos delirantes, 76 no delirantes y 153 controles. Estudió 957 familiares de primer grado de los pacientes y 980 familiares de primer grado de los sujetos control.

Otro autor que tampoco encuentra diferencias es Coryell (1985a) el cual encuentra que la proporción de depresión en familiares de primer grado eran similar en los dos tipos de depresión (25%).

Los hallazgos de la literatura sobre porcentaje de depresión mayor en los familiares de primer grado de los depresivos delirantes y no delirantes se esquematizan en la tabla 5. (modificada de Lykouras, 1987).

Autores	Nº pacientes	Nº familiares	Famil. afectados	
			N	%
Coryell(1982)				
No delirantes	113	661	60	9.1
Delirantes	108	694	60	8.6
Coryell(1985a)				
No delirantes	-	-	-	25.0
Delirantes	-	-	-	25.0
Weissman (1983)				
No delirantes	-	-	-	12.0
Delirantes	-	-	-	25.0
Weissman(1984)				
No delirantes	112	677	94	14.0
Delirantes	21	133	26	19.6
Controles	82	521	29	5.6
Price(1984)				
No delirantes	35	252	46	18.7
Delirantes	31	220	41	18.8
Bond(1986)				
No delirantes	49	265	34	12.8
Delirantes	16	78	16	20.5
Lykouras (1986c, 1987)				
No delirantes	76	503	15	2.9
Delirantes	77	454	18	3.9
Controles	153	908	5	0.0

Tabla 5. Revisión de la literatura sobre proporción de familiares afectados de depresión en pacientes depresivos (psicóticos y no psicóticos).

1.11.3. MODELO GENETICO DE TRANSMISIÓN DEL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Lykouras (1986c, 1987) concluye que tanto la depresión delirante como la no delirante tienen una importante contribución genética siendo el modelo de herencia multifactorial el que explica mejor sus resultados. Sin embargo, no encuentran diferencias entre un trastorno y otro. En un modelo de herencia multifactorial, el riesgo depende de la historia familiar, del número de sujetos afectados en cada familia, de la severidad de la enfermedad en cada familia y otros muchos factores.

1.11.4. REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE OTRAS PATOLOGÍAS EN FAMILIARES DE PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE Y NO DELIRANTE.

Pasamos ahora a analizar más detenidamente los estudios que se han realizado al respecto. Se pueden subdividir según el enfoque llevado a cabo en:

1º) Autores que estudian las familias de los depresivos delirantes y no delirantes de una manera transversal sin encontrar diferencias en ninguna variable estudiada:

Los autores que no encuentran diferencias en la historia familiar son Guze y cols. (1975), Frances y cols. (1981), Nelson y cols. (1978), Winokur y cols. (1985) y Maj (1990).

Frances (1981) estudió 64 pacientes depresivos con criterios RDC y entrevista con el SADS, de los cuales 30 eran delirantes y no encontró diferencias en la historia familiar entre los dos subgrupos.

Price, Nelson, Charney y Quinlan (1984) comparan la historia familiar de 31 depresivos delirantes y 35 depresivos no delirantes sin encontrar diferencias en la proporción de

unipolares, bipolares o psicosis no afectiva en los dos grupos familiares.

Coryell (1985a) en un estudio más amplio reúne una larga muestra de pacientes ingresados con depresión mayor y los separa en tres grupos: no delirantes, delirantes con humor congruente y delirantes con humor incongruente. No hubo diferencias en la proporción de manía, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo entre los familiares de los tres grupos.

Los trabajos más recientes (Fähndrich, 1988; Maj, 1990; Parker, 1991a,b) siguen sin encontrar diferencias familiares importantes.

Fähndrich (1988) en sus pacientes delirantes y no delirantes encuentra una proporción de Esquizofrenia de un 3 y un 2 % respectivamente, de psicosis afectivas sin especificar de un 6 y 7 % respectivamente, y de lesión orgánica cerebral de un 4 y un 2 % respectivamente. La sumatoria total de trastornos psiquiátricos en los familiares de primer grado de estos pacientes era de un 23 y 25 % respectivamente.

Parker (1991a,b) aporta un estudio con 137 depresivos endógenos (DSM-III, RDC) de los cuales 35 eran delirantes y no encuentran diferencias en la historia familiar.

2º) Autores que estudian las familias de los depresivos delirantes y no delirantes de una manera transversal encontrando mayor proporción de esquizofrenia en los depresivos delirantes:

Coryell y cols. (1984a) constatan que los depresivos delirantes tienen más parientes con esquizofrenia que los depresivos no delirantes. Su muestra consta de 65 pacientes

delirantes y 192 pacientes no delirantes pero es de destacar que el 65 % de los primeros tenían delirios incongruentes con el estado de ánimo lo cual dificulta la interpretación de los resultados debido a la difícil ubicación de este cuadro. Estos hallazgos no han sido replicados más recientemente (Lykouras, 1987).

3º) Autores que estudian las familias de los depresivos delirantes y no delirantes de una manera transversal encontrando mayor proporción de Trastorno bipolar:

a) Weissman en 1984 realizó un estudio familiar de depresión mayor y encontraron una prevalencia de enfermedad bipolar de 6 veces superior en familiares de depresivos delirantes frente a no delirantes y controles. Estudiaron 810 familiares de primer grado de 133 depresiones mayores y 521 familiares de primer grado de 82 controles. De las 133 depresiones 112 eran no delirantes y 21 eran delirantes. En este trabajo no especifica la edad de los pacientes que como sabemos es importante en la distinción unipolar-bipolar e implica la dificultad de realizar un diagnóstico a posteriori de depresión delirante.

b) En 1988 encontró que los hijos de sus depresivos delirantes humor congruente tenían el triple de probabilidad de presentar ciclotimia, trastorno de ansiedad, ser hiperactivos y presentar mayor deterioro social y escolar. Realizaron una entrevista a 220 descendientes (con edades comprendidas entre 6 y 23 años) de 32 sujetos normales (N=83), 37 depresivos no delirantes (N=91) y 22 delirantes (N=46). Las críticas a este trabajo serían que el diagnóstico de depresión delirante es retrospectivo; la sorprendente juventud de los depresivos (27-31 años) que no se relaciona con las muestras habituales aunque el autor señala que su análisis estadístico muestra que la edad de inicio de la depresión en los padres fué independiente del efecto de la

depresión delirante sobre la ciclotimia en los hijos. La muestra de hijos de depresivos delirantes fue pequeña (N=46).

Sin embargo, Lykouras (1987) no encuentra diferencias entre los dos subgrupos en cuanto a la presencia de depresión mayor o trastorno bipolar I en los familiares.

Andreasen (1986) examinó 2942 familiares de primer grado de 556 unipolares. Los familiares de pacientes con depresión autónoma comparados con los no autónoma tenían mayor riesgo de trastorno bipolar. La depresión autónoma incluía delirio como uno de sus síntomas.

4ª) Por otro lado, Lykouras (1986b) encuentra mayor proporción de alcoholismo entre los familiares de los pacientes delirantes que en los familiares de los pacientes no delirantes. Este hallazgo no lo confirma el trabajo de Bond (1986) ni el de Parker (1991a, b).

1.12. ACONTECIMIENTOS VITALES Y SOPORTE SOCIAL EN LA DEPRESION DELIRANTE. INTRODUCCION

Desde que Abraham (1912) y Freud (1917) relacionaron la existencia de traumas o pérdidas infantiles con el posterior desarrollo de trastornos depresivos en la edad adulta, han sido muchos los estudios experimentales que han intentado confirmar este punto. Los resultados, sin embargo, distan de ser concluyentes. Diferencias metodológicas en cuanto a criterios diagnósticos, muestras utilizadas como controles, tipo de pérdida -separación, muerte- y edad a la que tuvo lugar, etc, pueden explicar los resultados contradictorios.

Lloyd, tras realizar en 1980 una revisión de 11 estudios, concluye que la pérdida de uno de los progenitores, generalmente por muerte, incrementa en 2 ó 3 veces el riesgo de sufrir depresión en la edad adulta. Sin embargo, en otra revisión realizada por Tennant ese mismo año, se consideran insuficientes los hallazgos que relacionan pérdidas en infancia y depresión en edad adulta, cuando se analizan sólo trabajos referidos a pérdidas por muerte de uno o ambos progenitores y se eligen más rigurosamente los grupos control y experimental.

Patten (1991), aplicando las técnicas del metaanálisis a los estudios más relevantes de los últimos 20 años, obtiene un riesgo de presentar depresión estadísticamente significativo en el caso de mujeres que han perdido a su madre a temprana edad. Dado que 6 de los 8 estudios analizados sólo incluían mujeres, no es posible generalizar estos hallazgos a toda la población.

Dada la confusión del tema que nos ocupa, consideramos necesaria la realización de estudios adecuadamente controlados, que permitan decidir la importancia que factores psico-sociales, en este caso la muerte de los progenitores

en la infancia, tienen en la patogénesis de los trastornos depresivos.

1.12.1. ACONTECIMIENTOS VITALES EN LA INFANCIA EN EL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

El único autor que se ha ocupado hasta ahora del tema ha sido Guze y cols (1975) que estudiaron 115 variables demográficas, sintomatológicas y de historia familiar en 253 pacientes con trastorno afectivo primario y secundario de los cuales el 20 % eran psicóticos. Las variables que nos interesan fueron: historia familiar de trastorno psiquiátrico, intento de suicidio, hospitalizaciones de los progenitores, prision, divorcio o separación, muerte de alguno de los padres antes de los 15 años, alcoholismo en los padres, crueldad de los padres, padres sin un trabajo fijo, negligencia de los padres respecto a la familia, ilegitimidad, ser adoptados o vivir en orfanatos o con familiares. Encontraron que ninguna de estas variables diferenciaba a los pacientes delirantes de los no delirantes.

1.12.2. SOPORTE SOCIAL Y DEPRESION DELIRANTE.

Hasta el momento no hemos encontrado en la literatura ningun trabajo sobre el tema.

1.12.3. ACONTECIMIENTOS VITALES EN ADULTOS Y DEPRESION DELIRANTE.

Tampoco en este terreno hemos encontrado estudios comparativos sobre la incidencia de life events entre estos dos tipos de depresión.

1.13. CURSO CLINICO.

1.13.1. CONSISTENCIA A TRAVES DEL TIEMPO DEL TRASTORNO DEPRESIVO DELIRANTE.

Según De la Cuba y Vallejo (1990) existen pruebas de que los pacientes con depresión delirante, cuando recaen, lo hacen presentando cuadros igualmente delirantes (Nelson y Bowers, 1978; Aronson y cols., 1988; Baldwin, 1988; Popescu, 1989). Incluso las ideas delirantes tienden a ser de similar forma y contenido (Charney y Nelson, 1981). Aunque todos los autores señalan que no todas las recaídas fueron delirantes (Baldwin, 1988; Charney, 1981; Lykouras, 1985).

Nelson y Bowers en 1978 presentaron un trabajo retrospectivo con 14 pacientes delirantes y 13 no delirantes encontrando un mayor número de episodios previos en los delirantes, que los episodios previos eran siempre delirantes y de similar contenido. Creemos que fueron los primeros en realizar esta observación sobre la consistencia a través del tiempo de la depresión delirante.

Charney y Nelson (1981) encuentran que los depresivos delirantes (N=54) con episodio previo habían presentado en un 95 % anteriores episodios delirantes, mientras que sólo un 8 % de los no delirantes (N=66) habían tenido episodios delirantes ($p < 0.001$), además estos eran similares en forma y contenido.

A favor de la consistencia a través del tiempo como entidad clínica diferenciada estaría el trabajo de Eagles (1983) que realizó un estudio retrospectivo con 3 grupos de 114 pacientes ingresados en un hospital inglés en 1892, 1942 y 1981. Entre sus conclusiones destaca que no ha habido cambios en la prevalencia de la depresión delirante y que hoy es tan frecuente como a finales del siglo pasado. Tampoco la

proporción de diferentes delirios por paciente oscilando alrededor de 1.5. En cuanto al contenido si detecta que en el siglo pasado eran más frecuentes los delirio de enfermedad y pecado que en la actualidad, lo cual hace pensar en la influencia cultural en el contenido del delirio.

Sin embargo, Robinson (1988) en Escocia encuentra una disminución de la patología afectiva y también cuando se acompaña de delirio en el último siglo (periodo 1880-1979). Sin embargo, el contenido de los delirios no se habría modificado. La esquizofrenia se mantenía con una prevalencia similar. Este trabajo es criticado por Morton (1988) por la escasa fiabilidad de las historias estudiadas hace un siglo. Crítica que ha sido replicada por el propio Robinson (1989).

Estos hallazgos han sido replicados por Helms y Smith (1983), que encuentran que el 92 % de sus pacientes depresivos delirantes tenían episodios delirantes previos. Sin embargo, parte de su estudio es criticable pues de una muestra inicial de 60 pacientes delirantes sólo pueden seleccionar 13 que cumplan los criterios de más de dos episodios.

Lykouras, Christodoulou y Malliaras (1985) encuentran que un 92 % de sus depresivos delirantes tenían episodios delirantes previos y que un 36 % de los no delirantes habían tenido episodios delirantes.

Miller (1986) estudió 70 pacientes ingresados con diagnóstico de depresión mayor unipolar recurrente (DSM-III) de los cuales el 50 % eran delirantes. El 94 % de los delirantes habían tenido episodios previos delirantes frente al 13 % de los no delirantes. En general, la forma y el contenido solía ser similar. Estos hallazgos son replicados por Lykouras (1987).

Baldwin y cols. (1988) en una muestra de 24 pacientes delirantes de edad avanzada y 24 no delirantes encuentra que sólo los delirantes tuvieron recaídas delirantes.

Sin embargo, en los últimos años han surgido voces discrepantes con la contundencia de estos hallazgos.

Winokur (1985b) sin discrepar abiertamente de estos resultados si encuentran en su población de depresivos delirantes que la presentación psicótica va disminuyendo paulatinamente con la repetición de episodios.

Popescu (1989) señala que de su muestra de 46 pacientes depresivos delirantes el 80% eran recurrentes y de estos el 48% habían presentado episodios psicóticos. El 29 % no había presentado delirios al principio de la enfermedad y lo hicieron en episodios posteriores. En un 31 % había delirio en el primer episodio y en el actual, pero no fue constante en todos los episodios previos. Esto les lleva a hipotetizar que si bien el delirio puede ser una vulnerabilidad intrínseca del paciente puede ser influenciado por otros factores tales como la presencia de acontecimientos vitales estresantes, la severidad de la depresión, o la personalidad del paciente.

El único trabajo prospectivo que ha estudiado este punto es el de Maj (1990) que estudió 27 depresivos unipolares delirantes humor congruente y 28 no delirantes controlandolos a los seis meses del alta y con un seguimiento de 7 años. No encontró diferencias significativas en el número de episodios en el periodo de seguimiento teniendo en cuenta que incluyó también los episodios que no requirieron ingreso. Este punto es importante pues es la crítica que realiza Glassman (1981) al trabajo de Guze (1975). Pues bien, en el grupo delirante sólo el 48 % presentó episodios delirantes humor congruente en el seguimiento, 7 % fueron humor incongruente y 37 % no

fueron delirantes. En el grupo no delirante, el 80 % continuó presentando episodios depresivos no delirantes, el 14 % presentó episodios delirantes humor congruente y el 2 % fueron humor incongruente. Los autores piensan que con estos resultados la estabilidad diagnóstica de la depresión delirante es menor que la referida por otros autores e hipotetizan que no sería una entidad diagnóstica distinta sino producto de un umbral de severidad.

Sinha (1990) en la India estudió 30 trastornos afectivos delirantes (12 con manía, 10 con depresión y 8 bipolares) y encontró que en sólo el 33 % de ellos la actividad delirante permanecía igual episodio tras episodio. Su muestra es pequeña y heterogénea pero es importante por la posible influencia cultural y religiosa. Chaturvedi (1990) con la misma muestra anterior analiza la recurrencia e igual contenido de las alucinaciones en diferentes episodios y encuentra que de los 16 sujetos que las tenían sólo repiten en el siguiente episodio un 50 % el cuadro alucinatorio y sólo un 25 % tenían el mismo contenido.

El trabajo de Kuhs (1991) con 23 pacientes delirantes con un 80 % de recurrentes confirma esta falta de consistencia a través del tiempo de la sintomatología delirante e incluso variando los temas de delirio cuando este se presenta.

1.13.2. NUMERO DE EPISODIOS Y HOSPITALIZACIONES.

Los resultados en este punto vuelven a ser contradictorios y se pueden dividir en:

1º) Autores que encuentran un mayor número de episodios e ingresos en los pacientes delirantes:

Nelson y Bowers (1978) presentan un trabajo retrospectivo con 14 pacientes delirantes y 13 no delirantes encontrando mayor numero de episodios previos en los delirantes.

Baldwin (1988) refiere igual posibilidad de recaídas, pero si éstas ocurren, los delirantes tendrían mayor probabilidad de ser hospitalizados.

Nelson (1989) encuentran en sus 39 pacientes delirantes y en los 70 no delirantes un mayor número de hospitalizaciones en los primeros ($p=0.028$).

Siguiendo a De la Cuba y Vallejo (1990) el primer autor que encontró mayor número de episodios previos en depresivos delirantes que en no delirantes fue Guze (1975).

2º) Autores que no encuentran diferencias:

Otros en cambio no encuentran diferencias significativas (Frances y cols., 1981; Kettering y cols., 1987).

Frances (1981) estudió 64 pacientes depresivos con criterios RDC y entrevista con el SADS, de los cuales 30 eran delirantes y no encontró diferencias en el numero de episodios. Los hallazgos de Lykouras (1986a) confirman estos resultados.

En la misma línea se encuentran los hallazgos de Maj (1990) con 27 pacientes delirantes y 28 no delirantes en los cuales realizó un control de forma prospectiva a los 6 meses y en seguimiento de 7 años sin encontrar diferencias significativas en el número de episodios teniendo en cuenta que incluyó también los episodios que no requirieron ingreso. Este punto es importante pues es la crítica que realiza Glassman (1981) al trabajo de Guze (1975) el cual encontraba mayor numero de episodios y hospitalizaciones en los delirantes pero no tenía en cuenta que los no delirantes

podían tener episodios que no requerían ingreso. Se suma a estos resultados Miller (1990).

3º) Autores que encuentran menor número de episodios en los delirantes:

Glassman y cols. (1981) en una muestra de 21 pacientes delirantes y 42 pacientes no delirantes ingresados encontraron una menor incidencia de episodios previos en su muestra de delirantes. Se hizo un segundo análisis apareando 14 enfermos según gravedad, edad y sexo y las diferencias fueron aún mayores. Comentan los autores que Guze y cols. (1975) habla de hospitalizaciones previas y que los depresivos no delirantes pueden tener episodios previos sin requerir ingreso. Igual crítica realiza a este tipo de abordaje Maj (1990). Respecto al trabajo de Nelson y cols. (1978) comentan que en su muestra había 4 pacientes que habían tenido 10, 8, 6 y 6 episodios cada uno y que estos sumaban 30 del total de 40 episodios previos de los pacientes delirantes. Esto les hace cuestionarse el diagnóstico de estos pacientes como esquizoafectivos. Si excluimos estos cuatro pacientes los resultados coinciden con los suyos.

Coryell y cols. (1982) en un seguimiento retrospectivo de 40 años encuentra menos episodios previos en los pacientes delirantes. Iguales resultados encuentra Lykouras (1986b).

Fähndric (1988) encuentra menor número de hospitalizaciones en sus 96 depresivos delirantes que en los 113 depresivos no delirantes que estudiaron.

Aronson y cols. (1988), por su parte, constatan que únicamente los depresivos delirantes unipolares de inicio precoz pueden presentar un solo episodio a diferencia de los

unipolares de inicio tardío y los bipolares, que tienden sistemáticamente a la recurrencia.

Johnson (1991) en su estudio comunitario encuentra mayor número de episodios previos en su muestra de 114 depresivos delirantes humor incongruente frente a 662 depresivos no psicóticos.

1.13.3. TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN.

Según Spiker y cols. (1978), los pacientes con depresión delirante tienen un promedio de hospitalización de 50-60 días.

Miller (1986) no encuentra diferencias en el tiempo de hospitalización entre su muestra de pacientes delirantes y no delirantes.

Baldwin (1988) en una muestra de 24 pacientes delirantes de edad avanzada encuentra un período más largo de hospitalización en estos enfermos (pero con igual condición al alta) que en los no delirantes.

Kettering y cols. (1987) encontró un ligero aumento de rehospitalizaciones en los pacientes delirantes respecto a los no delirantes. Estos datos estarían en desacuerdo con los hallazgos de Guze y cols. (1975) y concuerdan con Frances y cols. (1984) y Charney (1981).

Sólo existe un trabajo prospectivo comunitario. Se trata del equipo de M. Weissman (Johnson, 1991) que en su estudio inicial y de control al año encuentran en los delirantes un mayor número y tiempo de hospitalización. Hay que señalar que toda su muestra fue de depresivos delirantes humor

incongruente lo cual entraña el problema de sus límites con los trastornos esquizoafectivos y la esquizofrenia.

En general, los autores estarían de acuerdo en que el tiempo de hospitalización sería más largo en los delirantes y la necesidad de ingreso sería mayor dada la gravedad del cuadro lo cual no quiere decir que presenten más episodios pues los no delirantes pueden presentarlos sin necesidad de ingreso.