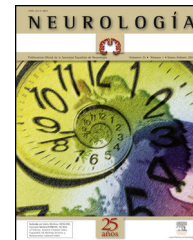




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Depresión post ictus: una actualización

G. Espárrago Llorca^a, L. Castilla-Guerra^b, M.C. Fernández Moreno^{c,*}, S. Ruiz Doblado^a y M.D. Jiménez Hernández^d

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^c Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Sevilla, España

^d Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 14 de abril de 2012; aceptado el 27 de junio de 2012

Accesible en línea el 16 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Antidepresivos;
Depresión post ictus;
Enfermedad
cerebrovascular;
Ictus;
Inhibidores selectivos
de la recaptación de
serotonina

Resumen

Introducción: La depresión post ictus (DPI) es el trastorno afectivo más frecuente tras un ictus y el principal factor que limita la recuperación y rehabilitación de los pacientes, además de poder incrementar su mortalidad hasta 10 veces.

Desarrollo: La DPI se presenta en uno de cada 3 pacientes con ictus y en más de la mitad de los casos no se diagnostica ni se trata. En su etiopatogenia son varios los mecanismos implicados: biológicos, conductuales y sociales.

Los síntomas suelen aparecer en los primeros 3 meses tras el ictus (DPI «precoz») y menos frecuentemente más tarde (DPI «tardía»). Los síntomas son similares a los de otras depresiones, aunque con algunas diferencias, como presentar más trastornos del sueño, síntomas vegetativos e introversión para las relaciones sociales.

Para su diagnóstico se recomienda mantener una actitud vigilante y emplear herramientas diagnósticas específicas, como el *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2).

Finalmente, el tratamiento de elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No obstante, aún son muchas las cuestiones por resolver en el tratamiento de la DPI, como cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento o el efecto de los antidepresivos sobre la cognición y la función motora, entre otros.

Conclusiones: Los neurólogos desempeñan un papel fundamental en la recuperación de los enfermos con ictus. Es necesario que estén familiarizados con la detección temprana y el tratamiento de la DPI, para así facilitar la recuperación funcional del paciente, su reinserción social y la mejora en la calidad de vida del enfermo y su familia.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com (M.C. Fernández Moreno).

KEYWORDS

Antidepressants;
Post-stroke
depression;
Cerebrovascular
disease;
Stroke;
Selective serotonin
reuptake inhibitors

Post-stroke depression: an update**Abstract**

Introduction: Post-stroke depression (PSD) is the most common mood disorder following a stroke, and also the main *factor* limiting recovery and rehabilitation in stroke patients. In addition, it may increase mortality by up to ten times.

Development: PSD occurs in 1 in 3 stroke patients and more than half of all cases are neither diagnosed nor treated. Several mechanisms, including biological, behavioral, and social factors, are involved in its pathogenesis. Symptoms usually occur within the first three months after stroke (early onset PSD), and less frequently at a later time (late onset PSD). Symptoms resemble those of other types of depression, although there are some differences: PSD patients experience more sleep disturbances, vegetative symptoms, and social withdrawal.

For PSD diagnosis, we recommended vigilance and use of specific diagnostic tools such as the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2). The treatments of choice are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). However, there are still many unanswered questions in the treatment of PSD, such as the best time to start treatment or the effects of antidepressants on cognition and motor function, among others.

Conclusions: Neurologists play a pivotal role in the care and management of patients recovering from stroke. They must be familiar with methods for early detection and treatment of PSD, as this can facilitate a patient's functional recovery and social reintegration, and improve quality of life for patients and their families.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Tradicionalmente, se ha considerado el ictus como una enfermedad con repercusión eminentemente motora y, de esta manera, los sistemas de atención hospitalaria, de rehabilitación y de seguimiento se han focalizado casi exclusivamente en esta área. No obstante, más recientemente se ha comprobado que otras áreas del paciente con ictus, como la cognición, el comportamiento o la afectividad, entre otros, van a adquirir un papel primordial en la repercusión que la enfermedad cerebrovascular provoca en estos enfermos.

Dentro de la esfera afectivo-cognitiva, cabe destacar el papel central que la depresión va a tener en estos enfermos. Hoy sabemos que la depresión es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente tras un ictus^{1,2}. No obstante, además de la depresión post ictus (DPI), son muchos otros los síntomas neuropsiquiátricos que pueden aparecer tras un ictus: ansiedad, irritabilidad, agitación, incontinencia emocional, modificación de la experiencia emocional, alteraciones del sueño, alteraciones del comportamiento como desinhibición, apatía, fatiga y síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones^{1,3}.

También sabemos que la DPI es el principal factor de mal pronóstico en la recuperación funcional tras un ictus, asociándose su aparición a una peor recuperación funcional y cognitiva, un mayor deterioro en las actividades de la vida diaria, en la vida social e interpersonal, peor calidad de vida y mayor mortalidad, hasta 10 veces mayor que los sujetos que no la presentan^{3,4}.

Además, hoy día sabemos que existen numerosos factores de riesgo para la aparición de la DPI, como son una mayor severidad del déficit motor, una mayor discapacidad o un peor apoyo social, entre otros, que a su vez pueden ser identificados y que nos van a permitir establecer la aplicación precoz de estrategias de prevención y tratamiento¹.

No obstante, aunque la prevalencia de la DPI es elevada, como veremos a continuación, la DPI está a menudo infradiagnosticada y habitualmente infratratada.

Por lo tanto, es importante conocer los factores de riesgo para la aparición de DPI e identificar lo más precozmente posible a los pacientes que la presentan, ya que es una complicación frecuente, claramente previsible, tratable y con importantes repercusiones negativas en el paciente y su entorno.

Prevalencia de la depresión post ictus

No resulta sencillo estimar la prevalencia real de la DPI debido a la diferente metodología utilizada en los estudios realizados^{1,2}. En primer lugar, los criterios diagnósticos de depresión no coinciden en todos los estudios, aunque ciertamente, la mayoría de ellos ha utilizado una entrevista estructurada y aplicado los criterios del DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición).

En segundo lugar, las escalas aplicadas para evaluar los resultados también varían de unos estudios a otros (algunos emplean escalas específicas para la DPI, mientras otros utilizan escalas más generales, como la de Hamilton; unos utilizan escalas autoaplicadas y otros no, etc.).

En tercer lugar, los criterios de inclusión de pacientes también han sido muy variables, excluyéndose en algunos estudios a pacientes que otros estudios incluían (p. ej., pacientes afásicos o demenciados), centrándose en diferentes momentos temporales (ictus en fase aguda vs. crónica) o centrándose en ciertas poblaciones o de una edad concreta.

Y, finalmente, se ha comprobado que la prevalencia de la DPI depende del lugar en el que se encuentren los pacientes que son examinados⁵.

En general, la prevalencia de la DPI varía desde el 25 hasta el 79%, según las diferencias en diferentes criterios utilizados^{5,6}.

La tasa más baja de prevalencia se da en los pacientes en la comunidad, donde el 14% de los pacientes presentaban depresión mayor y el 9%, depresión menor. En los hospitales, englobando enfermos agudos y en rehabilitación, la prevalencia de depresión mayor fue del 21,6% y la de depresión menor del 20,0%. En los pacientes dados de alta, con una variabilidad de entre 3 meses y 3 años tras el ictus, la prevalencia para depresión mayor fue del 24,0% y para depresión menor del 23,9%. Otros estudios exponen cifras similares, aunque con menor porcentaje de pacientes con depresión mayor que el de aquellos diagnosticados de depresión menor⁷.

Recientemente, White et al.⁸ han publicado, como resultado del estudio SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*), datos de pacientes que presentaban exclusivamente ictus lacunares. Examinaron la prevalencia de depresión, su correlación con varios factores y el curso de la misma a lo largo del tiempo en una cohorte de 2.477 pacientes con antecedentes de ictus lacunares. Obtuvieron una prevalencia de depresión a los 4 meses siguientes al evento cerebral del 19%. La edad elevada, el género masculino y no presentar deterioro cognitivo se asociaron a un menor riesgo de depresión. Contrariamente, la incapacidad funcional, vivir junto con esposa o familiar y poseer factores de riesgo cerebrovasculares se asociaron con un riesgo alto de depresión. El estudio indicó que la probabilidad de presentar depresión disminuía con la edad, 1,12 veces por cada año de vida (IC del 95%, 1,06-1,17)⁸.

No obstante, la influencia de algunos factores sobre la prevalencia de la DPI es un tema controvertido. Así, algunos trabajos han encontrado una mayor prevalencia de DPI en pacientes con deterioro cognitivo, pero otros no¹. Lo mismo ocurre con la edad, que para muchos autores, y en contra de los resultados del estudio SPS3, constituye un factor de riesgo para la DPI, aumentando la prevalencia de DPI en edades avanzadas^{5,6}.

Diagnóstico de la depresión post ictus

El diagnóstico de la DPI está dificultado por la frecuente presencia de otros síntomas, especialmente aquellos derivados del daño cognitivo, como pueden ser la afasia, la agnosia, la apraxia y las alteraciones de la memoria¹. Además, existe un solapamiento de signos y síntomas del ictus y depresión, siendo indistinguibles algunos de los que son consecuencia del ictus o propios de la depresión. Algunos síntomas son comunes a ambos, como las alteraciones del sueño, la dificultad de concentración y la reducción de apetito, pudiendo ocurrir una sobreestimación de la depresión en pacientes con ictus⁹. En otras ocasiones, muchos de los síntomas no se reconocen como consecuentes a la depresión, y se tiende a pensar que son consecuencia del ictus o «propios» de la edad si se trata de pacientes ancianos, lo que podría conducir a una subestimación del diagnóstico^{2,10}.

Estas dificultades diagnósticas hacen que hasta el 50-80% de los casos de DPI no sean identificados por médicos no psiquiatras^{6,9}.

Algunos estudios han comparado varias herramientas diagnósticas, con el objetivo de encontrar la más conveniente. Algunos autores proponen la GDS (*Geriatric Depression Scale*) como la mejor herramienta diagnóstica comparada con otras escalas como, por ejemplo, la HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)¹¹. La GDS resulta más útil cuando se aplica a pacientes con un elevado nivel de funcionamiento y un deterioro cognitivo leve¹².

Quaranta et al.¹³ evaluaron la precisión diagnóstica de la PDRS (*Poststroke Depression Rating Scale*), una herramienta específica para diagnosticar la depresión tras un ictus, en comparación con la HRSD (*Hamilton Rating Scale for Depression*). Ambas escalas resultaron adecuadas, mostrando buena sensibilidad y especificidad. La escala de Hamilton se vio muy influida por el deterioro cognitivo, mientras que la PDRS se vio afectada por la edad del paciente. Healey et al.¹⁴ compararon 3 escalas de depresión: la BDI-FS (*Beck Depression Inventory-Fast Screen*), BASDEC (*Brief Assessment Schedule Depression Cards*) y la HADS. La escala BASDEC mostró tener mayor validez y precisión. De forma similar, Berg et al.¹⁵ compararon diferentes instrumentos de cribado, concluyendo que las escalas de depresión de Beck y Hamilton (BDI-FS y HRSD), junto con la escala CGI (*Clinical Global Impression*), llevadas a cabo por profesionales son, junto con los criterios diagnósticos de la DSM (DSM-III-R u otras versiones), herramientas útiles en la evaluación de depresión, sin diferencias significativas entre ellas. Además, no recomiendan el uso de la escala VAMS (*Visual Analogue Mood Scale*) en pacientes con afasia y otros daños cognitivos.

Otros autores¹⁶ han demostrado que se puede establecer con éxito el diagnóstico de DPI empleando entrevistas neuropsiquiátricas estructuradas o semiestructuradas de acuerdo con los criterios actuales del DSM, no siendo necesarias herramientas diagnósticas específicas. Generalmente, se realiza el diagnóstico de la DPI siguiendo estos criterios, distinguiendo en ocasiones entre depresión mayor y depresión menor.

Sin embargo, recientemente, ha sido publicado un estudio en la revista *Stroke*¹⁷ en el que se investiga el valor diagnóstico del PHQ (*Patient Health Questionnaire*) en sus variantes de 2 ítems (PHQ-2) y 9 ítems (PHQ-9), y se compara con otras escalas, como la HADS, la BDI-II (*Beck Depression Inventory II*), la DT (*Distress Thermometer*) y la Kessler-10 (K-10), en pacientes con ictus agudos y capacidad comunicativa conservada. El PHQ-9 incluye los 9 síntomas de depresión que establece el DSM, mientras que PHQ-2 incluye únicamente anhedonia y humor depresivo. Se ha encontrado un buen valor diagnóstico para PHQ-9 > 9 y PHQ-2 > 2. Recomiendan utilizar PHQ-2 en todos los pacientes y PHQ-9 solo en aquellos con resultados positivos en PHQ-2, ya que así se obtienen los resultados de mayor sensibilidad. Proponen estas 2 herramientas de cribado en pacientes con ictus por su brevedad y facilidad de realización, teniendo como limitación la imposibilidad de ser utilizada en pacientes con alteración cognitiva y verbal importantes (tabla 1).

El DSM IV-TR¹⁸ categoriza la DPI como un trastorno del humor debido a una afección médica general, en este caso el ictus, que puede tener diversos subtipos: manifestaciones depresivas, episodio depresivo mayor y síntomas mixtos (manía, depresión). De acuerdo con esta clasificación, el

Tabla 1 Cuestionario de calidad de vida PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire*)

Nombre	Día de la visita			
	Nunca	Algunos días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
<i>En las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces le han preocupado los siguientes problemas?</i>				
1. Poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3
2. Sentirse desanimado, deprimido, desesperanzado	0	1	2	3
Patológico > 2.				

cuadro depresivo debe ser una consecuencia directa fisiológica del ictus.

Por tanto, generalmente con el término DPI nos referiremos al episodio depresivo mayor tras un ictus. Y para el diagnóstico de DPI es necesario tener evidencias por la historia clínica, por los hallazgos en el examen clínico y por las pruebas complementares que la DPI es una consecuencia fisiológica directa de la enfermedad vascular cerebral.

Sobre la base de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, deben estar presentes 5 o más síntomas durante al menos 2 semanas para el diagnóstico de depresión mayor.

Mecanismos fisiopatológicos de la depresión post ictus

En la actualidad, los mecanismos fisiopatológicos de la DPI no se conocen con total certeza. Se cree que están implicados factores biológicos, conductuales y sociales, tratándose, por tanto, de un proceso multifactorial.

Dentro de los factores biológicos podríamos distinguir varios aspectos: localización del ictus, el tipo de ictus, las vías neurobiológicas implicadas, el mecanismo de inflamación y la apoptosis, y los factores genéticos.

Localización del ictus y depresión post ictus

Los primeros estudios sobre la génesis de la DPI se centraron en la relación existente entre la localización de la lesión cerebrovascular y la DPI. Así, por ejemplo, Robinson et al.¹⁹ fueron los primeros en sugerir una relación entre la DPI y la lesión en el hemisferio cerebral izquierdo, localizando las lesiones causales de DPI, supuestamente, en las regiones corticales frontal y dorso-lateral izquierdas, así como en los ganglios basales izquierdos. Posteriormente, otros muchos estudios han corroborado esta asociación^{6,20}. Otros investigadores²¹ han encontrado que las lesiones situadas en el lóbulo fronto-lateral izquierdo, caudado o putamen tenían significativamente mayor probabilidad de producir depresión durante el periodo post ictus agudo que aquellas lesiones similares situadas en el lado derecho. Sin embargo, son varios los estudios que no han podido confirmar dicha relación: un metaanálisis no encontró evidencia de relación entre la localización del ictus ni lateralización del mismo con el riesgo de presentar DPI²², y otro estudio²³ señaló que, aunque el riesgo de DPI se correlacionaba con lesiones frontales y de los ganglios basales, no existe relación en cuanto a la lateralización de la misma. Del mismo modo, una revisión posterior sobre las limitaciones metodológicas de los estudios sobre localización del ictus y DPI observó que la relación

existente entre el desarrollo de DPI y las lesiones frontales y de los ganglios basales variaba dependiendo de si la muestra examinada correspondía a pacientes ingresados o no, siendo dicha asociación mayor en estudios de base hospitalaria que en aquellos de base comunitaria²⁴. En un estudio reciente, Nishiyama et al.²⁵ han señalado que la presencia de infarto en la cápsula lenticular izquierda es, junto con la hipertensión y el nivel de educación, un predictor independiente de síntomas depresivos tras un ictus.

Por todo ello, dados los resultados contradictorios obtenidos en los diferentes estudios, en numerosas ocasiones debidos a sesgos metodológicos, no existen evidencias suficientes para establecer una relación entre la lateralización del ictus y el riesgo de presentar DPI.

Otra estructura que ha sido estudiada en relación con la DPI es la amígdala. Hoy es bien sabido que la amígdala está implicada en la regulación del humor y las emociones. En un estudio, el *Sydney Stroke Study*²⁶, Sachdev et al. demostraron que aquellos pacientes que habían presentado un ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) poseían una amígdala de menor tamaño, especialmente aquellos pacientes con indicios de daño cognitivo.

Tipo de ictus y depresión post ictus

De forma general, la hipótesis vascular de la depresión establece que el daño vascular cerebral de origen isquémico (agudo, crónico, infartos silentes, o leucoaraiosis, entre otros) puede afectar secundariamente al sistema de regulación del humor y del afecto, e inducir una depresión tardía a lo largo de la vida. Algunos autores, basados en esta hipótesis, postulan que la DPI puede conducir a un deterioro cognitivo de origen vascular, y provocar, a su vez, nuevos síntomas depresivos. De este modo, se establecería una relación bidireccional entre depresión e isquemia cerebral²⁷.

De forma más concreta, vamos a exponer la influencia de los diferentes tipos de ictus en la aparición de DPI. Por una parte, la afectación de la sustancia blanca en forma de leucoaraiosis o pequeños infartos lacunares parece desempeñar un papel en la génesis de la DPI. Las hiperintensidades de la sustancia blanca se han asociado a depresión y disfunción ejecutiva²⁸, siendo frecuente encontrar infartos silentes e hiperintensidad de la sustancia blanca en pacientes deprimidos de avanzada edad. Se ha demostrado que los factores de riesgo vascular y las lesiones cerebrovasculares influyen en el curso de la depresión, especialmente en aquellos pacientes de edad más avanzada, lo que sugiere que, además de la participación de vasos de mediano y gran calibre, están implicadas lesiones de pequeño vaso²⁹. De hecho,

Chen et al.³⁰ estudiaron la DPI en pacientes con pequeños infartos subcorticales comparando sus 2 etiologías: aquellos resultantes de enfermedad de pequeño vaso y aquellos derivados de lesiones de grandes arterias intra y extracraniales. Encontraron que la DPI es más frecuente en aquellos pacientes con pequeños infartos subcorticales provocados por afectación de grandes vasos; lo que sugiere que la perfusión cerebral desempeña un importante papel en el desarrollo de la DPI.

Santos et al.³¹ analizaron mediante autopsia 41 casos de pacientes que habían tenido un primer episodio depresivo en los 2 años siguientes a un ictus. Como resultado, obtuvieron que la localización de los macroinfartos no se relacionaba con la existencia de DPI en todas las localizaciones estudiadas. Los ictus lacunares en el tálamo y los ganglios basales sí aparecían con más frecuencia en los pacientes con PDI, asociándose a un mayor riesgo de presentar DPI. Sin embargo, los microinfartos y la desmielinización periventricular y difusa no aparecían con más frecuencia en los pacientes con DPI. Como conclusión, exponen que el daño ocasionado por la acumulación de infartos lacunares crónicos en el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca profunda puede ser un predictor de DPI más importante que la localización un solo infarto.

En un estudio reciente, Tang et al.³² examinaron la asociación entre DPI (definida por un GDS > 7) y la existencia de microhemorragias cerebrales, evaluadas mediante resonancia, en 235 pacientes 3 meses después de haber presentado un ictus. Se observó que, en comparación con los pacientes no deprimidos, aquellos con DPI tenían más probabilidad de tener microhemorragias lobares, estableciéndose estas últimas como factores predictores independientes de DPI.

Vías neurobiológicas y depresión post ictus

También se ha estudiado la relación entre las lesiones en diferentes vías cerebrales y la DPI. Así, se sabe que la lesión de las vías monoaminérgicas fronto-subcorticales disminuyen la liberación de neurotransmisores y da como resultado un aumento de la probabilidad de depresión³³.

Probablemente, otro mecanismo implicado sea la alteración de la transmisión glutamatérgica tras el ictus, puesto que se han observado, mediante espectroscopia por resonancia magnética, cambios en los niveles de glutamato/glutamina en el lóbulo frontal de pacientes con DPI³⁴.

Por otro lado, se ha observado que en el 40% de los pacientes que presentaban un ictus se producía una disregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, siendo la hiperactividad adrenocortical un hecho casi inmediato tras el evento. La hipercortisolemia resultante mantenida se ha asociado al desarrollo de depresión, peor pronóstico y aumento de la mortalidad³⁵.

Inflamación y depresión post ictus

Los procesos inflamatorios también parecen estar implicados en la génesis de la DPI. Se ha puesto de manifiesto que la isquemia cerebral provoca un incremento de la producción de citocinas proinflamatorias, tales como interleucina beta (IL-beta), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o IL-18 que, a su vez, puede dar lugar a una depleción de serotonina

en ciertas áreas cerebrales, favoreciendo la aparición de depresión³⁶. Concretamente, los niveles periféricos de IL-18 parecen relacionarse con la gravedad de la depresión³⁷.

Una revisión reciente sobre los procesos de inflamación en pacientes post ictus corrobora que tanto la depresión como la isquemia están relacionadas con procesos inflamatorios, encontrándose en ambas un incremento de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias. Exponen que, dado el papel mediador de las citocinas en la muerte celular por isquemia y la asociación existente entre apoptosis en regiones límbicas y depresión, es muy probable que la inflamación isquémica contribuya al desarrollo de DPI³⁸. Un reciente estudio³⁹ ha encontrado un incremento de los niveles de las citocinas IL-6, IL-10, TNF- α , interferón- γ (INF- γ) y de las ratios de IL-6/IL-10 y TNF- α /IL-10 en pacientes con DPI comparado con aquellos pacientes post ictus no deprimidos.

No obstante, algunos autores no encuentran una clara relación entre un aumento en los marcadores de inflamación y la aparición de DPI⁴⁰.

De cualquier forma, es interesante la aportación de otros estudios^{41,42}, donde se evidencian los efectos antiinflamatorios de los antidepressivos, los cuales pueden reducir los síntomas depresivos actuando sobre marcadores inflamatorios implicados en la regulación del humor. Concretamente, se ha demostrado en modelos animales que los antidepressivos reducen los niveles de interleucinas proinflamatorias IL-1 e IL-2, e incrementan la interleucina antiinflamatoria IL-10. Además, inhiben la expresión de IL-6, TNF- α e INF- γ .

Factores genéticos y depresión post ictus

La variabilidad genética también parece estar implicada en la DPI. Por ejemplo, los pacientes con el polimorfismo s/s del gen transportador de serotonina 5-HTTLPR tienen 3,1 veces más probabilidad de presentar DPI que aquellos con la variante 1/1 o 1/ χ 1. Y pacientes con las variantes 9/12 o 12/12 del transportador de serotonina STin2 tienen 4,1 más probabilidad de presentar depresión que aquellos con la variante 10/10⁴³. Un reciente estudio⁴⁴ ha encontrado una asociación entre el genotipo s/s de la región promotora del gen 5-HTT y la incontinencia emocional post ictus. Y otro estudio⁴⁵ expresa que la homocigosis s/s para el gen transportador de serotonina SLC6A4 puede estar implicada en la aparición de DPI.

Por tanto, parece que ciertas características genéticas confieren una mayor vulnerabilidad a presentar depresión.

Clínica de la depresión post ictus

Aunque la DPI puede aparecer poco después del evento cerebrovascular, generalmente acontece en los primeros meses tras el ictus^{1,2}. En un estudio de 100 pacientes que habían tenido un ictus, se identificaron síntomas de DPI en el 46% de los pacientes durante los primeros 2 meses y solo un 12% experimentaron los primeros síntomas 12 meses después del ictus⁴⁶. Se ha propuesto como DPI «precoz» aquella que aparece en los primeros 3 meses tras el ictus y DPI «tardía» aquella que aparece más tarde¹. Los pacientes con DPI precoz parecen presentar más signos depresivos somáticos que síntomas psicológicos²⁷.

Aunque, en general, los síntomas depresivos son similares, se han encontrado algunas diferencias entre los pacientes con DPI y aquellos con depresión sin enfermedad neurológica asociada. Los pacientes con DPI, especialmente aquellos en los que el daño cerebral se produce en el hemisferio derecho, tienen menor probabilidad de presentar disforia y más probabilidad de presentar signos y síntomas vegetativos, comparada con otras formas de depresión de inicio tardío^{5,47}. También se ha visto mayor introversión para las relaciones sociales y menor agitación psicomotriz en pacientes ancianos con depresión e ictus previo, que en aquellos con depresión y otras enfermedades médicas^{5,48}. Un estudio posterior⁴⁹ ha encontrado que los pacientes con DPI presentan mayor «incapacidad para sentir» y trastornos del sueño que aquellos pacientes deprimidos sin ictus previo.

Es importante, a su vez, realizar un diagnóstico diferencial con una serie de síndromes cognitivo-conductuales que cursan con cambios en el humor y en el afecto tras un ictus, cuya sintomatología puede confundirse con una depresión postictus²⁷. Entre ellos destacan los síndromes de labilidad emocional, el síndrome de pérdida de autoactivación psíquica, la abulia y la apatía, la aprosodia afectiva y los síndromes disejecutivos frontales. Además, ciertos trastornos autonómicos, un patrón de sueño post ictus alterado, la disminución del apetito o de la libido, los síntomas vegetativos de ansiedad y la fatiga subjetiva post ictus pueden aparecer en ausencia de DPI. Gusev y Bogolepova⁵⁰ exponen que, aproximadamente, el 2-3% de los pacientes sin ictus previo pueden presentar una depresión «enmascarada» (síntomas depresivos sin humor depresivo asociado) con manifestaciones somáticas, alteraciones del ritmo biológico y somatizaciones, especialmente, distonía vascular autonómica, vértigo y diversos fenómenos disálgicos. Estos síntomas, comunes al ictus y depresión, pueden llevar a una sobreestimación de depresión en pacientes con ictus⁹. Aunque, por esta misma razón, lo que ocurre más frecuentemente es un infradiagnóstico de la DPI debido a la escasa identificación de síntomas depresivos, a pesar, como hemos dicho, de su alta incidencia y prevalencia⁵¹.

Tratamiento de la depresión post ictus

Varios antidepresivos han mostrado mejoría cognitiva y recuperación funcional en la DPI, siendo los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) los más estudiados.

El primer estudio sobre el tratamiento de la DPI fue llevado a cabo por Lipsey et al.⁵² y demostró mejoría en la escala de depresión de Hamilton en 11 pacientes tratados con nortriptilina (25-100 mg/día) durante 6 semanas frente a placebo.

El primer estudio que utilizó los ISRS⁵³ mostró que los pacientes tratados con citalopram presentaban una mayor mejoría sintomática (reducción en la escala de depresión de Hamilton a las 3-6 semanas) que aquellos tratados con fluoxetina. Sin embargo, ambos, citalopram y fluoxetina, se mostraron eficaces en el tratamiento de DPI en 2 estudios doble-ciego, controlados frente a placebo, durante 6 semanas con 64 y 31 pacientes, respectivamente^{54,55}. Un estudio controlado frente a placebo⁵⁶ examinó durante 12 semanas a 104 pacientes que recibieron tratamiento con nortripti-

lina o fluoxetina, demostrándose mayor efectividad de la nortriptina (mayor descenso en la escala HDRS) comparada con fluoxetina y placebo. Otro estudio⁵⁷ demostró que los pacientes tratados con fluoxetina o nortriptilina presentaban una tasa de mortalidad significativamente menor que aquellos tratados con placebo.

Rampello et al.⁵⁸ obtuvieron un descenso mayor en la escala de depresión de Hamilton en aquellos pacientes tratados con reboxetina frente a los que recibieron placebo.

Los estudios más recientes se centran en el estudio de la efectividad de los ISRS. Ried et al. realizaron un estudio retrospectivo⁵⁹ examinando la mortalidad y obtuvieron como resultado que el tratamiento con ISRS, tanto antes como después de presentar un ictus, previene la mortalidad durante el año siguiente al accidente cerebrovascular (HR = 0,31; IC del 95%, 0,11 a 0,86), aunque, contrariamente, aumenta la mortalidad tras 7 años. Concluyen que el tratamiento con ISRS está asociado a una mayor supervivencia, por lo que recomiendan iniciar o reanudar el tratamiento con ISRS tras un ictus, especialmente en aquellos pacientes con historia de depresión o que lo tomaban antes de presentar el ictus. Otro reciente estudio⁶⁰ concluyó que el abandono de escitalopram puede incrementar los síntomas depresivos tras un ictus (en los 6 meses tras su discontinuación), comparado con placebo y terapia cognitivo-conductual (TCC). Jorge et al.⁶¹ demostraron en un estudio controlado, doble ciego, en 129 pacientes, que aquellos pacientes que recibieron escitalopram tras un ictus mostraron mejoría en las funciones cognitivas superiores, especialmente en las funciones verbales y de memoria visual (valoradas con la escala RBANS [*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*]) frente a aquellos que recibieron placebo o TCC. Este efecto beneficioso del escitalopram fue independiente de su efecto en los síntomas depresivos. De modo similar, se ha demostrado que la fluoxetina mejora la calidad de vida de los pacientes que presentan alteraciones emocionales (entre ellas, la DPI) tras un ictus⁶². En un reciente estudio⁶³, Cramer examina los efectos de la fluoxetina administrada a pacientes a los 5-10 días tras un ictus, hallando una mejoría en la función motora a los 90 días tras el ictus (medida con la escala FMA [*Fugl-Meyer Assessment of Sensorimotor Recovery After Stroke*]). Estos pacientes mostraron, además, menor discapacidad (medida con la escala modificada de Ranking).

También se ha investigado la efectividad de otros fármacos no antidepresivos. Por ejemplo, se estudiaron algunos fármacos estimulantes, como las anfetaminas y el metilfenidato, en pacientes con depresión grave y rápido deterioro cognitivo, obteniéndose resultados contradictorios⁶⁴. El nimodipino, un antagonista del calcio, mostró, en los pacientes con DPI, mejoría sintomática y bajo riesgo de recurrencia⁶⁵.

Finalmente, aun cuando se recomienda el tratamiento farmacológico con ISRS, no existen estudios que evidencien una superioridad de un fármaco específico sobre otro²⁷. Sin embargo, los ISRS son más seguros, con menos efectos secundarios, con un inicio de acción relativamente rápido de 7-10 días, y además son ansiolíticos, lo que hacen que sean los antidepresivos de primera línea, especialmente en los pacientes con ictus, con frecuencia ancianos, polimedicados, con el consabido problema de interacciones (tabla 2) y con otros problemas cardiovasculares de base.

Tabla 2 Interacciones farmacológicas con relevancia clínica de los antidepresivos en ancianos polimedicados**ADT**

Antiarrítmicos: el riesgo de arritmias ventriculares aumenta si los ADT se administran junto con: *amiodarona, flecainida, procainamida, quinidina, propafenona, betabloqueadores*

Antibióticos: el riesgo de arritmias ventriculares aumenta si ADT se administran junto con el moxifloxacino

Anticoagulantes: los ADT pueden aumentar o reducir el efecto de los anticoagulantes

Antiepilépticos: los ADT antagonizan el efecto anticonvulsivante de los antiepilépticos (disminución del umbral convulsivo)

Antihistamínicos: los efectos antimuscarínicos y sedantes aumentan si los ADT se administran junto con antihistamínicos

Diuréticos: el riesgo de hipotensión postural aumenta si los ADT se administran junto con diuréticos

ISRS*

Analgésicos: el riesgo de hemorragia aumenta si los ISRS se administran junto con AINE o ácido acetilsalicílico

Antiarrítmicos: la fluoxetina aumenta la concentración plasmática de flecainida; la paroxetina posiblemente inhibe el metabolismo de la propafenona (aumentando el riesgo de toxicidad)

Anticoagulantes: los ISRS posiblemente potencian el efecto de los anticoagulantes

Antiepilépticos: los ISRS antagonizan el efecto anticonvulsivante de los antiepilépticos (disminución del umbral convulsivo)

Antiulcerosos: la concentración plasmática de citalopram, escitalopram y sertralina es aumentada por la cimetidina; la concentración plasmática de escitalopram se ve aumentada por el omeprazol

Betabloqueadores: la paroxetina posiblemente aumenta la concentración plasmática de metoprolol; el citalopram y el escitalopram aumentan la concentración plasmática de metoprolol; la fluvoxamina aumenta la concentración plasmática de propranolol

Teofilina: la fluvoxamina aumenta la concentración plasmática de teofilina

ADT: antidepresivos tricíclicos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

*Las interacciones de los ISRS están condicionadas fundamentalmente por su actividad inhibitoria del citocromo P450. Entre los ISRS, la sertralina, el citalopram y el escitalopram son los que presentan menor inhibición del citocromo P450.

No obstante, aún son muchas las incógnitas y las cuestiones sin resolver en el tratamiento de la DPI, como cuándo es el mejor momento para iniciar el tratamiento, la acciones de los antidepresivos en áreas diferentes a la afectividad, como la cognición y función motora, y la importancia de los antidepresivos en la reducción de la mortalidad entre los pacientes que han presentado un ictus, entre otras.

Conclusión

Tradicionalmente, se ha considerado el ictus como una enfermedad con repercusión eminentemente motora y, de esta manera, los sistemas de atención hospitalaria, de rehabilitación y de seguimiento se han focalizado casi exclusivamente en esta área. Por el contrario, hoy se sabe que la DPI es un problema muy frecuente en la clínica diaria, se presenta en uno de cada 3 pacientes con ictus, y que es el principal factor que limita la recuperación y la rehabilitación de los pacientes, además de incrementar su morbimortalidad. No obstante, en más de la mitad de los casos no se diagnostica ni se trata. Los neurólogos desempeñan un papel fundamental en la atención y la gestión de la recuperación de los enfermos con ictus. Por tanto, es necesario que estén familiarizados con la detección temprana y el tratamiento de la DPI, para así facilitar la recuperación funcional del paciente, su reinserción social y la mejora en la calidad de vida del enfermo y su familia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carod-Artal FJ. Depresión postictus (I). Epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. *Rev Neurol*. 2006;42:169–75.
- Dafer RM, Rao M, Shareef A, Sharma A. Poststroke depression. *Top Stroke Rehabil*. 2008;15:13–21.
- Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, et al. Development of neuropsychiatric symptoms in post-stroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110:55–63.
- Pohjasvaara T, Vataja R, Leppavuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome poststroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:315–9.
- Lökk J, Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:539–49.
- Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry*. 2010;55:341–9.
- Chau JP, Thompson DR, Chang AM, Woo J, Twinn S, Cheng SK, et al. Depression among Chinese stroke survivors six months after discharge from a rehabilitation hospital. *J Clin Nurs*. 2010;19:3042–50.
- White CL, McClure LA, Wallace PM, Braimah J, Liskay A, Roldan A, et al. The correlates and course of depression in patients with lacunar stroke: results from the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:354–60.
- Spalletta G, Bria P, Caltagirone C. Sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression (PSD). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:1103–4.
- Strober LB, Arnett PA. Assessment of depression in three medically ill, elderly populations: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and stroke. *Clin Neuropsychol*. 2009;23:205–30.
- Johnson G, Burvill P, Anderson C, Jamrozik K, Stewart-Wynne E, Chakera T. Screening instruments for depression and anxiety following stroke: experience in the Perth community stroke study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;91:252–7.

12. Carod-Artal F, Ferreira Coral L, Trizotto D, Menezes Moreira C. Poststroke depression: prevalence and determinants in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:157–65.
13. Quaranta D, Marra C, Gainotti G. Mood disorders after stroke: diagnostic validation of the poststroke depression rating scale. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:237–43.
14. Healey A, Kneebone I, Carroll M, Anderson S. A preliminary investigation of the reliability and validity of the Brief Assessment Schedule Depression Cards and the Beck Depression Inventory-Fast Screen to screen for depression in older stroke survivors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:531–6.
15. Berg A, Lönnqvist J, Palomäki H, Kaste M. Assessment of depression after stroke: a comparison of different screening instruments. *Stroke.* 2009;40:523–9.
16. Rabi-Zikić T, Nedić A, Zarkob M, Slankamenac P, Dobrenov D, Zivanović Z. Poststroke depression: diagnosis of depression, phenomenology and specificity of depressive symptoms. *Med Pregl.* 2009;62:148–52.
17. De Man-van Ginkel JM, Hafsteinsdóttir T, Lindeman E, Burger H, Grobbee D, Schuurmans M. An efficient way to detect poststroke depression by subsequent administration of a 9-item and a 2-item patient health questionnaire. *Stroke.* 2012;43:854–6.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
19. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Price TR. Mood changes in stroke patients: relation to lesion location. *Brain.* 1984;107:81–93.
20. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain.* 1987;110:1045–59.
21. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekeley C, Szalai JP. The sunnybrook stroke study. A prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke.* 1998;29:618–24.
22. Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet.* 2000;356:122–6.
23. Singh A, Black SE, Herrmann N, Leibovitch FS, Ebert PL, Lawrence J, et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke study. *Stroke.* 2003;31:637–44.
24. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke.* 2004;35:794–802.
25. Nishiyama Y, Komaba Y, Ueda M, Nagayama H, Amemiya S, Katayama Y. Early depressive symptoms after ischemic stroke are associated with a left lenticulocapsular area lesion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19:184–9.
26. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H. Amygdala in stroke/transient ischemic attack patients and its relationship to cognitive impairment and psychopathology: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:487–96.
27. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (ii). Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento. *Rev Neurol.* 2006;42:238–44.
28. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:1071–6.
29. Brodaty H, Withall A, Altendorf A, Sachdev PS. Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15:477–86.
30. Chen Y, Chen X, Mok VC, Lam WW, Wong KS, Tang WK. Poststroke depression in patients with small subcortical infarcts. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:256–60.
31. Santos M, Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, et al. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke.* 2009;40:3557–62.
32. Tang WK, Chen YK, Lu JY, Chun WC, Mok VC, Ungvari GS, et al. Cerebral microbleeds and depression in lacunar stroke. *Stroke.* 2011;42:2443–6.
33. Dieguez S, Staub F, Bruggemann L, Bogouslavsky J. Is poststroke depression a vascular depression? *J Neurol Sci.* 2004;226:53–8.
34. Glodzik-Sobanska L, Slowik A, McHugh P, Sobiecka B, Kozub J, Rich KE, et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression. *Psychiatry Res.* 2006;148:111–20.
35. Mitchell AJ. Clinical implications of poststroke hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction: a critical literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997;6:377–88.
36. Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry.* 2006;11:984–91.
37. Bossù P, Salani F, Cacciari C, Picchetto L, Cao M, Bizzoni F, et al. Disease outcome, alexithymia and depression are differentially associated with serum IL-18 levels in acute stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6:163–70.
38. Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Crewther DP. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception. *Int J Stroke.* 2011;6:128–35.
39. Su JA, Chou SY, Tsai CS, Hung TH. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;34:35–9.
40. Jiménez I, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Pouso M, Cristobo I, Sabucedo M, et al. High serum levels of leptin are associated with post-stroke depression. *Psychol Med.* 2009;39:1201–9.
41. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry.* 2006;188:449–52.
42. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:287–91.
43. Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, Becker K, Buzaitis A, Millard SP, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with post-stroke depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1296–302.
44. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, et al. Associations of serotonergic genes with poststroke emotional incontinence. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:799–806.
45. Fang J, Yan W, Jiang GX, Li W, Cheng Q. Serotonin transporter gene polymorphism in Chinese patients with poststroke depression: a case-control study. *Stroke.* 2011;42:1461–3.
46. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Post-stroke depression: an 18-month follow-up. *Stroke.* 2003;34:138–43.
47. Paradiso S, Vaidya J, Tranel D, Kosier T, Robinson R. Nondysphoric depression following stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:52–61.
48. Mast B. Cerebrovascular disease and late-life depression: a latent-variable analysis of depressive symptoms after stroke. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12:315–22.
49. Churilov TB, Skoog L, Blomstrand I, Linden CT. Little evidence for different phenomenology in poststroke depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:424–30.
50. Gusev E, Bogolepova A. Depressive disorders in stroke patients. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39:639–43.
51. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke.* 1998;29:75–81.
52. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet.* 1984;1:297–300.
53. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen LU. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke.* 1994;25:1099–104.

54. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen LU. Effective treatment of depression following apoplexy with citalopram. *Ugeskr Laeger*. 1995;157:2000–3.
55. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31:1829–32.
56. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:351–9.
57. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2003;106:1823–9.
58. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by “retarded” post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;40:275–85.
59. Ried LD, Jia H, Feng H, Cameon R, Wang X, Tueth M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and depression are associated with poststroke mortality. *Ann Pharmacother*. 2011;45:888–97.
60. Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, Arndt S, Jang M, Solodkin A, et al. Increased frequency of first-episode poststroke depression after discontinuation of escitalopram. *Stroke*. 2011;42:3281–3.
61. Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robinson RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:187–96.
62. Choi-Kwon S, Choi J, Kwon SU, Kang DW, Kim JS. Fluoxetine improves the quality of life in patients with poststroke emotional disturbances. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:266–71.
63. Cramer SC. Listening to fluoxetine: a hot message from the FLAME trial of poststroke motor recovery. *Int J Stroke*. 2011;6:315–6.
64. Johnson ML, Roberts MD, Ross AR, Witten CM. Methylphenidate in stroke patients with depression. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71:239–41.
65. Tarango FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of “vascular depression”. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:254–60.