

## Bibliografía

1. Alonso de Leciana M, Díaz-Guzmán J, Egido JA, García Pastor A, Martínez-Sánchez P, Vivancos J, et al. Endovascular treatment in acute ischaemic stroke. A stroke care plan for the region of Madrid. *Neurología*. 2013;28:425–34.
2. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14:914–25.
3. Van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005;4:877–88.
4. Teng D, Panell JS, Rennert RC, Li J, Li YS, Wong VW, et al. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: In vitro live-cell platform with animal validation. *Stroke*. 2015;46:1099–106.
5. Kim JM, Park KY, Lee WJ, Byun JS, Kim JK, Park MS, et al. The cortical contrast accumulation from brain computed tomography after endovascular treatment predicts symptomatic hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2015;22:1453–8.
6. Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, et al. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: Dual-energy computed tomographic study. *Stroke*. 2015;46:673–9.
7. Backhaus R, Boy S, Fuchs K, Ulrich B, Schuierer G, Schlachetzki F. Hyperperfusion syndrome after MCA embolectomy- A rare complication? *Am J Case Rep*. 2013;14:513–7.
8. Zhang Y, Kumar A, Tezel JB, Zhou Y. Imaging Evidence for Cerebral Hyperperfusion Syndrome after Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:8725494.
9. Bonnet-Carrón B, Carro-Alonso B, Mayoral-Campos V, Gimeno-Peribañez MJ, Madariaga-Ruiz B, Pina-Leita JI. Encefalopatía por contraste: a propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2013;56:439–40.
10. Fernandez-Perez I, Rodriguez-Campello A, Giralt-Steinhauer E, Cascales-Lahoz D, Zabalza-de Torres A, Salvatella N, et al. Encefalopatía por contraste tras cateterismo cardíaco. *Rev Neurol*. 2017;65:381–2.

C. Aguirre\*, S. Trillo, Á. Ximénez-Carrillo e J. Vivancos

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claraguih@hotmail.com (C. Aguirre).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.02.004>

0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## ¿Por qué la depresión empeora el curso y la respuesta al tratamiento en los trastornos neurológicos más frecuentes? Implicaciones en la práctica clínica



### Why does depression worsen progression and treatment response in the most frequent neurological disorders? Implications for clinical practice

Sr. Editor:

Hemos leído con gran atención el interesante estudio de Robles Bayón y Gude Sampedro<sup>1</sup>, recientemente publicado en *NEUROLOGÍA*, con relación a la prevalencia de síntomas conductuales y psiquiátricos en pacientes que acudieron a una consulta de neurología cognitiva, destacando sobre todo depresión y ansiedad. Sabemos que aproximadamente uno de cada 2 o 3 pacientes con los trastornos neurológicos más frecuentes, en algún momento han tenido algún trastorno depresivo<sup>2</sup>. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que la depresión también puede preceder a las enfermedades neurológicas y hasta influir en su evolución, incluyendo la respuesta a los tratamientos farmacológicos.

En el caso de la epilepsia, 3 estudios poblacionales muestran que los pacientes con depresión primaria tienen de 2 a 7 veces más probabilidades de desarrollar epilepsia; y que, en aquellos con epilepsia, las probabilidades de desa-

rollar depresión aumentan de 3 a 5 veces<sup>3</sup>. Asimismo, la depresión (sola o en comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos), antes del inicio de la epilepsia, condiciona la gravedad futura o las opciones terapéuticas para el control de la epilepsia: los pacientes tienen 2 veces más riesgo de desarrollar una epilepsia resistente al fármaco<sup>4</sup>, más probabilidad de seguir con crisis epilépticas después de un año<sup>5</sup>, e inclusive una menor respuesta a la cirugía para la epilepsia refractaria del lóbulo temporal<sup>6</sup>.

En la migraña podría ser congruente que los pacientes tengan puntuaciones más altas de depresión, pero también se ha objetivado la relación inversa. En un estudio de cohorte realizado en casi 1.200 personas con migraña, cefaleas intensas y controles, la presencia de depresión mayor, en un intervalo de 2 años, predijo el primer ataque de migraña (*odds ratio* [OR]: 3,4; IC 95%: 1,4-8,7), pero no de otros tipos de cefaleas<sup>7</sup>.

Con respecto a los accidentes cerebrovasculares, en un metaanálisis que incluyó 28 estudios prospectivos con un total de casi 320.000 individuos, de los cuales 8.478 presentaron un accidente cerebrovascular, los autores observaron que la depresión preexistente se asoció con un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular (*hazard ratio* [HR] ajustado: 1,45; IC 95%: 1,29-1,63)<sup>8</sup>.

También se han observado relaciones de bidireccionalidad similares en las demencias. En un metaanálisis de 20 estudios con cerca de 100.000 individuos, en 19 de los 20 estudios se vio un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en pacientes con historia de depresión. Además, el riesgo era mayor en pacientes con antecedentes de depresión crónica<sup>9</sup>. Sin embargo, no se trata solo de que la depresión puede ser un síntoma «premonitorio» de la enfermedad neurológica, sino que alineado con el escenario que

se observa en el accidente cerebrovascular, la comorbilidad con depresión en la demencia se ha vinculado con mayor dificultad para sostener las actividades de la vida diaria, mayor deterioro cognitivo y una aceleración de la necesidad de internar a los pacientes en instituciones geriátricas<sup>10</sup>.

Un historial de depresión también triplica el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson, según un estudio holandés de cohorte retrospectivo que evaluó a más de 68.000 pacientes<sup>11</sup>. Asimismo, la presencia de depresión en aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson ha sido asociada con un deterioro cognitivo a varios niveles y una disminución en las funciones motoras<sup>12</sup>.

Según estos datos presentados, todo sugiere que existen diversos factores patogénicos que se comparten entre los trastornos del ánimo y los trastornos neurológicos, que en conjunto pueden contribuir a que se desencadenen cuando se concatenan varias circunstancias.

En el caso de la relación entre depresión y epilepsia, podríamos resumir la hipótesis patogénica de la siguiente forma: Si una persona viene sufriendo depresión por un tiempo y luego aparece otro factor, como un traumatismo craneoencefálico o una predisposición genética, el desarrollo del proceso epileptogénico ya va a encontrar un cerebro dañado. Eso puede explicar por qué esos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Además, existen estudios en animales y en pacientes que muestran una conexión neuroquímica entre ambos tipos de trastornos. Por ejemplo, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y en otros con depresión mayor, se observó una disminución similar en la unión de serotonina a su receptor 5-HT<sub>1A</sub> a nivel del hipocampo y de otras estructuras cerebrales<sup>13</sup>. Otro posible nexo en síndromes depresivos es la mayor concentración de glutamato en plasma, líquido cefalorraquídeo y corteza cerebral (sabemos que el aumento del tono glutamatérgico es primordial para el desarrollo de focos epilépticos)<sup>14</sup>.

Otras investigaciones apuntan a manifestaciones neuropatológicas comunes. Así, un estudio brasileño de 2010, que evaluó a 48 pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal medial, informó que los 24 pacientes que presentaban depresión concomitante tenían una disminución más marcada del volumen de sustancia gris cerebral<sup>15</sup>.

Por tanto, la depresión no solo afecta la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurológicas, sino que también puede modificar su curso y gravedad. Ya no es simplemente que un cuadro neurológico aumente el riesgo de un trastorno psiquiátrico subsecuente, sino que lo reverso también puede ocurrir.

Las consecuencias de estos hallazgos presentados son importantes. Si atendemos a un paciente con epilepsia, enfermedad de Parkinson o demencia, y no realizamos un cribado para identificar una historia de depresión, que es la comorbilidad más frecuente, no estamos haciendo una evaluación completa, y no hemos incorporado al plan de tratamiento una base racional para escoger el fármaco adecuado. Así, sabemos que hay ciertos antiepilepticos (levetiracetam, topiramato, vigabatrina, etc.) que en esos casos deben relegarse como tercera o cuarta opción, lo mismo con la enfermedad de Parkinson. Si no se toma en cuenta el impacto que puede tener el antecedente de depresión en la evolución de los síntomas motores, ¿cómo saber si la falta de respuesta puede atribuirse a la ineficacia del fármaco prescrito?

En conclusión, quizás la depresión es parte del problema neurológico y no una señal independiente, y la depresión como síndrome produce tal impacto en la calidad de vida que hay que tratarla siempre. Pero, ¿controlar eficazmente la depresión puede modificar *per se* la aparición o el curso de las distintas enfermedades neurológicas? Esta es la pregunta del millón. Según la bibliografía presentada, tendría sentido, pero nadie lo ha demostrado. Este aspecto sería un tema muy importante para investigar. Por todo ello, consideramos que no debemos perder de vista el componente psiquiátrico de las enfermedades neurológicas que tratamos.

## Bibliografía

1. Robles Bayón A, Gude Sampedro F. Síntomas conductuales y psiquiátricos en neurología cognitiva. *Neurología*. 2017;32:81–91.
2. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders? *Epilepsy Behav*. 2016;64:306–8.
3. Kanner AM. Psychopathology and epilepsy: Is it the chicken or the egg? *Epilepsy Curr*. 2006;6:147–9.
4. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75:192–6.
5. Petrovski S, Szoeki CE, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*. 2010;75:1015–21.
6. de Araújo Filho GM, Gomes FL, Mazetto L, Marinho MM, Tavares IM, Caboclo LO, et al. Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure*. 2012;21:619–23.
7. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60:1308–12.
8. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306:1241–9.
9. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530–8.
10. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: Prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9:556–61.
11. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58:1501–4.
12. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:377–82.
13. Savic I, Lindström P, Gulyás B, Halldin C, Andrée B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;62:1343–51.
14. Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1558–68.
15. Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav*. 2010;19:422–7.

A. Alcántara Montero<sup>a,\*</sup> y C.I. Sánchez Carnerero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad del Dolor, Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Don Benito, Badajoz, España

<sup>b</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [a.alcantara.montero@hotmail.com](mailto:a.alcantara.montero@hotmail.com)  
(A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.02.001>  
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Nueva variante patogénica en el gen *SPAST* en una familia española afecta de paraplejía espástica hereditaria



### A novel pathogenic variant of the *SPAST* gene in a Spanish family with hereditary spastic paraplegia

Sr. Editor:

La paraplejía espástica hereditaria autosómica dominante (PEH-AD) es un grupo de enfermedades neurodegenerativas de origen genético que provocan espasticidad progresiva y debilidad en extremidades inferiores debido a la degeneración del tracto corticoespinal<sup>1</sup>. Actualmente se han descrito unos 79 *loci* cromosómicos y más de 70 variantes patogénicas causantes de PEH<sup>2</sup>. Un 40% de todas las familias con PEH-AD tienen variantes patogénicas del gen *SPAST*, en el *loci* 2p22.3. Dicho gen, también conocido como *SPG4*, está formado por 17 exones y codifica para la proteína espastina. Esta proteína es una ATPasa asociada a diversas actividades celulares como la proteólisis, el ciclo celular, el transporte vesicular, la biogénesis de peroxisomas y las funciones mitocondriales<sup>3</sup>.

Se han descrito más de 250 variantes patogénicas en el gen *SPAST* de diferente tipo (deleciones, inserciones y de sustitución de bases), y en la mayor parte de las familias descritas se encuentran mutaciones específicamente únicas.

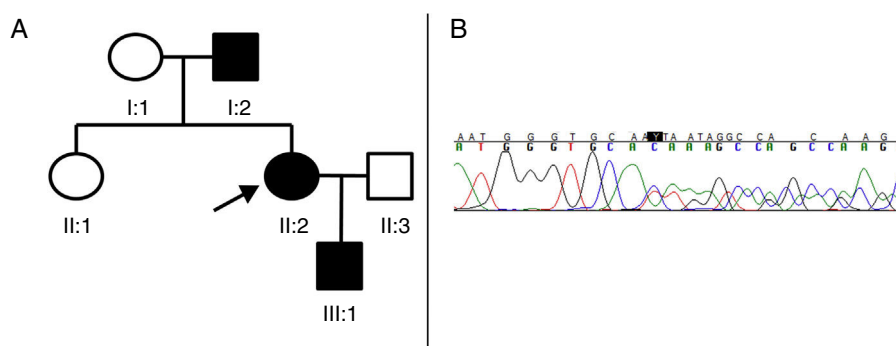
Algunas de estas variantes parecen condicionar determinadas particularidades como mayor precocidad y gravedad en varones, comienzo más precoz, afectación cognitiva y vesical o comienzo tardío.

El fenotipo clínico es indistinguible, entre los diferentes mecanismos mutacionales (sin sentido, deleción, reordenamiento, entre otros), siendo la haploinsuficiencia la base molecular de esta variabilidad<sup>4</sup>.

Cuando los síntomas se presentan en la infancia tienen que considerarse otros diagnósticos como lesiones estructurales, infecciones y enfermedades metabólicas. Las variantes patogénicas que producen PEH de inicio pediátrico son en el gen *ATL1* (*SPG3A*) seguido del gen *SPAST*<sup>5</sup>.

Presentamos una nueva variante patogénica en el gen *SPAST*, en 3 miembros de una familia española afecta de PEH-AD (fig. 1).

El paciente II:2 (*probandus*) es una mujer de 41 años, que tan solo presenta hiperreflexia y espasticidad leve en extremidades inferiores. El paciente I:2 es un varón, padre del caso índice, que empezó a desarrollar los síntomas a la edad de 73 años en forma de debilidad progresiva junto con espasticidad en extremidades inferiores, y que le provocó una incapacidad para ambular de manera autónoma en un periodo de 3 años. La neuroimagen cerebral y espinal, el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) y los estudios microbiológicos (VIH, sífilis, HTLV1) no presentaron alteraciones. Finalmente, el paciente III:1 es un niño de 4 años, hijo del caso índice, que presentaba una hiperreflexia rotuliana y marcha en punta de dedos (sin signo de Babinski ni *clonus*) que mejoró con fisioterapia.



**Figura 1** A) Pedigrí de la familia afecta de PEH-AD. El caso índice (*probandus*) está indicado con una flecha. Los cuadrados indican los varones, los círculos indican las mujeres, los símbolos sombreados indican los pacientes afectados de PEH-AD. B) Segmento de la secuenciación del paciente II:2. Una deleción en heterocigosis de 4 nucleótidos (TGTC) se detecta en la posición c.1457 del exón 12 del gen *SPAST* (c.1457\_1460del) que provoca un codón de parada prematuro (Thr486Ilefs\*43).