

Marcadores moleculares de inflamación en la depresión post-ictus

Molecular markers of inflammation in post-stroke depression

Jiménez I, Sobrino T, Brea D, Cristobo I, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Pouso M, Sabucedo M, Leira R, Castillo J

Unidad de Neuropsicología, Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas, Servicio de Neurología - Unidad de Ictus, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela.

Esta investigación ha sido financiada por FUNDACIÓN MAPFRE.

Resumen

Objetivo: evaluar la respuesta inflamatoria sistémica durante la fase aguda del ictus isquémico y establecer la relación entre los niveles de Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF), IL-6, ICAM-1, el pronóstico del ictus y la incidencia de depresión.

Material y métodos: Estudio prospectivo sobre 104 pacientes con primer episodio de ictus isquémico. Se recogieron antecedentes familiares de depresión y enfermedad psiquiátrica y datos familiares. Se realizó un TAC o RNM. La depresión se evaluó en el momento del alta y al mes, siguiendo el DSM IV. De muestras de sangre se obtuvieron los niveles de IL-6 e ICAM-1, BDNF.

Resultados: De 104 pacientes, 54 presentaron depresión al alta y 25 depresión mayor. La depresión se relacionó con: sexo femenino, viudedad, vivir con los hijos y edad. No se halló relación con la gravedad del ictus, el grado de afectación funcional, la localización o el volumen del infarto. Tampoco entre los marcadores estudiados y la depresión tras el ictus.

Conclusión: Los pacientes que desarrollan depresión tras el ictus, presentan peor pronóstico funcional, independiente del grado de afectación neurológica y de la localización de la lesión. No establecimos asociación entre la depresión y los marcadores de inflamación.

Palabras clave:

Ictus, depresión, BDNF, IL-6.

Abstract

Introduction: Depresión is frequent after stroke, finding an association with inflammation. Our aim is to evaluate the relationship between inflammation in acute phase of stroke and depression.

Patients and methods: We included 134 patients with first ischemic stroke, excluding previous history of depression, and aphasia. Stroke severity was evaluated by NIHSS and functional outcome by modified Rankin Scale (mRS) and Barthel Index (BI). Depression was evaluated at discharge and at 1 month by DSM-IV criteria and Yesavage Scale, Serum levels of inflammatory molecules (IL-6, ICAM 1 and high-sensitive-CRP) and BDNF were determined at discharge.

Results: 40,3% of patients showed depression at discharge and 48.1% at one month. Patients with depression at one month showed poor outcome (BI 70 [90,100] vs 100 [95,100]; $p=0,001$; mRS 2 [1,3] vs 1 [0,2]; $p=0,03$). Depression at discharge was independently associated with live with offspring (OR: 7,62; CI95% [1,35, 43,09]; $p=0,022$), and at one month with female sex (OR:5,47; CI95% [1,45,20,67]; $p=0,012$) and depression at discharge (OR: 9,36; CI95% [2,46,35,59]; $p=0,002$). We found no relationship between the molecular markers and the depression after stroke.

Conclusion: No relationship was found between inflammation in acute phase and post-stroke depression.

Key words:

Depression, stroke, BDNF, IL-6

Correspondencia

J. Castillo
Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario
Travesa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela
mecasti@usc.es

Introducción

La depresión es el trastorno afectivo que surge con más frecuencia tras un ictus, apareciendo, entre el 25% y el 79% de la totalidad de los pacientes [1]. Se conoce que la tasa de prevalencia es aproximadamente del 40%, cumpliendo el 20% de los pacientes criterios de depresión mayor y el 20% restante depresión menor [2], no existiendo una relación directa entre la gravedad del daño neurológico y la presencia de depresión [3].

Algunas alteraciones psicopatológicas se han relacionado con mecanismos de inflamación. La ansiedad y la depresión se asocian a un incremento de las concentraciones de algunas citoquinas, interleuquina-1b (IL-1b) e interleuquina-6, (IL-6) [4,5]. Por eso algunos estudios proponen la inflamación crónica como mecanismo subyacente a la depresión, al encontrar un aumento de los marcadores moleculares de inflamación (IL-1, IL-2, IL-6) en pacientes afectados de depresión mayor [6,7]. En esta misma línea existen estudios que han encontrado niveles altos de PCR (proteína C reactiva) en los trastornos depresivos en comparación con un grupo control [8,9], aunque existen datos contradictorios y en algunos casos sólo se ha encontrado dicha asociación con hombres [10]. Una revisión reciente sobre el papel de la PCR en el ictus concluye que, así como mayores niveles de PCR en la población se asocian con un mayor riesgo de ictus y predice la aparición de demencia, la relación entre PCR y depresión es transversal y no consistente y es necesario la realización de nuevos estudios prospectivos que estudien esta relación [11].

Por otra parte el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) ha sido implicado en los mecanismos de acción de algunos fármacos antidepressivos. Se ha encontrado que los niveles de BDNF están incrementados en muestras de cerebros de pacientes con depresión tratados con antidepressivos [12,13], y los pacientes con depresión mayor muestran niveles de BDNF disminuidos en suero [14]. Además estudios en modelos animales muestran que el BDNF y los antidepressivos tienen efectos diferentes pero coordinados en la supervivencia, proliferación y recuperación neuronal [15].

Así mismo recientes líneas de investigación llevadas a cabo en patología isquémica coronaria encuentran una relación entre depresión mayor y marcadores moleculares de inflamación, como niveles elevados de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y de PCR en pacientes deprimidos no tratados con estatinas, no encontrando diferencias significativas en cuanto a los niveles de IL-6 [16-19].

En la actualidad apenas existen estudios moleculares acerca de la relación existente entre depresión y daño cere-

brovascular, aunque en los últimos años se está señalando la inflamación como posible causa de la depresión tras el ictus. Así Spalletta et al [20] proponen la hipótesis de que la depresión postictus es el resultado de un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias, resultado de la isquemia cerebral en áreas asociadas con la patogenia del estado de ánimo.

El objetivo de este estudio es evaluar si la respuesta inflamatoria sistémica, que se produce durante la fase aguda del ictus isquémico, se asocia al desarrollo de depresión en estos pacientes. Asimismo se pretende investigar la relación entre los niveles de BDNF y la incidencia de depresión y el pronóstico de pacientes con ictus isquémico.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron de manera consecutiva todos los pacientes con primer episodio de ictus isquémico, excluyendo aquellos con antecedentes de depresión, una puntuación en la NIHSS superior a 20, afasias graves, estados confusionales, enfermedades hepáticas, renales, hematológicas o inmunológicas, alteración de la función tiroidea, diabetes descompensada o infecciones en los días precedentes, esperanza de vida menor a un mes o falta de colaboración del paciente.

Los pacientes fueron tratados en la Unidad de Ictus, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, de acuerdo con el Protocolo de nuestra Unidad adaptado a las recomendaciones del EUSI. Fueron tratados por el mismo equipo siguiendo las recomendaciones del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología [21].

Se recibieron 134 pacientes, 90 (67,2%) fueron varones, con una edad media de 70 años. Treinta pacientes no completaron la revisión al mes, por lo que entraron en el estudio 104 pacientes, nueve de los cuales no acudieron a la revisión al mes, 5 pacientes se encontraban encamados o con dificultades para el transporte al hospital, 4 pacientes se encontraban ingresados por otros motivos en el momento de la evaluación y, finalmente, 12 pacientes no se pudieron contactar.

Al ingreso se recogieron datos acerca de la historia médica, incluyendo factores de riesgo vascular, muestras sanguíneas y de coagulación, electrocardiograma, radiografía de tórax y ultrasonografía carotídea.

Los subtipos de ictus fueron clasificados en aterotrombóticos (11,8%), cardioembólicos (26,0%), lacunares (28,3%) e indeterminados (33,9%) siguiendo los criterios TOAST [22]. La gravedad del ictus fue evaluada siguiendo la escala NIH (NIHSS) [23], al ingreso, en el momento del

alta y al mes. El pronóstico funcional fue evaluado siguiendo la escala Rankin modificada (mRS) al alta y al mes.

Estudio de neuroimagen:

Entre el 4º y 7º día se realizó una prueba de neuroimagen (TC o RM) para la determinación del volumen del infarto mediante la fórmula:

Volumen infarto = $0,5 \times a \times b \times c$ (a y b = mayor diámetro perpendicular, c = número de secciones de 10 mm donde aparece el infarto cerebral).

Evaluación psicológica:

Al ingreso se recogieron antecedentes familiares de depresión y enfermedad psiquiátrica, estado civil, número de personas con las que vive y contacto con familiares y nivel educativo.

La depresión se evaluó en el momento del alta y al mes mediante los criterios DSM IV y se cuantificó su gravedad mediante la escala *Geriatric Depression Scale* de Yesavage. Se consideró depresión mayor aquellos pacientes que presentaban 5 o más síntomas depresivos según los criterios del DSM IV, incluyendo el estado de ánimo depresivo o anhedonia y que causaban en el paciente una afectación significativa, y depresión menor aquellos que sin llegar a cumplir todos los criterios, presentaban 3 o 4 síntomas depresivos, incluyendo un estado de ánimo depresivo o anhedonia y una afectación significativa por dichos síntomas.

Estudios de Laboratorio

Las muestras de sangre recogidas en todos los pacientes en los 7 días, fueron tomadas en tubos de muestras, centrifugados a 3000g, 10 minutos, e inmediatamente congelados y almacenados a -80°C. Los niveles de IL-6 e ICAM-1 en suero fueron obtenidos mediante kits de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (BenderMedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria). Los niveles de BDNF se determinaron con kits de ELISA (ChemiKine™, Chemicon® International, Inc) y los niveles de PCR-ultrasensible fueron determinados por IMMULITE 1000 System (Diagnostic Products Corporation (DPC), 5210. Los Angeles, Ca, Estados Unidos). Las determinaciones fueron realizadas por un laboratorio independiente y ciego a los datos clínicos, psicológicos y de neuroimagen.

Análisis estadísticos:

Los resultados son expresados en porcentajes para variables categóricas y como la media (DT) o la mediana (cuartiles) para las variables continuas, dependiendo si seguían o no una distribución normal, Las proporciones fueron comparadas usando el test de chi-cuadrado, y el test de

Student o de Mann-Whitney para la comparación de variables continuas entre grupos. Finalmente utilizamos las correlaciones divariadas de Spearman.

Resultados

De los 104 pacientes que completaron el estudio, 54 (40,3%) presentaban depresión en el momento del alta, diagnosticándose en 25 (18,7%) de depresión mayor. Al mes el porcentaje de depresión (48,1%) y de depresión mayor (22,1%) fue mayor que en el momento del alta ($p=0,002$ y $p<0,001$, respectivamente) (Figura 1). Ocho pacientes (7,7%) que no presentaban depresión en el momento del alta desarrollaron depresión mayor durante el primer mes.

Encontramos que en el momento del alta, las variables que se asociaron a la presencia de depresión fueron el sexo femenino (52 % - 27,5 %) ($p=0,02$), la viudedad (36% - 10%) ($p<0,001$), el vivir con los hijos (36% - 6,4%) ($p<0,001$) y la edad avanzada (76 - 70 años) ($p=0,02$). No se encontró ninguna relación con la gravedad del ictus determinada mediante la escala NIHSS, el grado de afectación funcional, la localización o el volumen del infarto (Tabla 1).

Las variables relacionadas con la presencia de depresión al mes fueron haber presentado depresión en el momento del alta (47,6% - 9,9%) ($p<0,001$), género femenino (60,9% - 21,0%) ($p<0,001$) y el vivir con los hijos (26,1% - 7,2%) ($p=0,01$). Al igual que en el caso de la depresión al alta, no se encontró ninguna relación entre la presencia de depresión y la gravedad del ictus, la localización o el volumen del infarto, sin embargo se observó que los pacientes con depresión al mes presentaban un peor pronóstico funcional (IB 70 [90, 100] vs, 100 [95, 100], $p=0,001$; ERm 2 [1, 3] vs, 1 [0, 2], $p=0,03$) (Tabla 2).

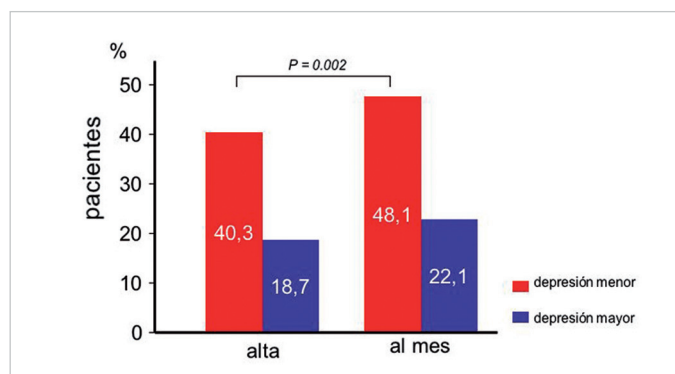


Fig. 1. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de depresión mayor y menor en el momento del alta y al mes del ictus.

Tabla 1. Análisis univariado de depresión mayor al alta

	NO n=109	SÍ n=25	P
Edad	69 (DS = 7)	77 (DS = 8)	0,016
Sexo (% mujeres)	27,5	52,0	0,019
NIH al ingreso	2	3	0,470
Lateralización de la lesión(% izquierda)	48,6	52,0	0,466
Volumen del infarto (cc)	9,6 (DS = 13,6)	9,5 DS =19,9)	0,947
Leucoaraiosis (%)	19,3	32,2	0,573
Etiología (TOAST)			0,060
- Aterotrombótico (%)	13,7	4,0	
- Cardioembólico (%)	21,6	44,0	
- Lacunar (%)	27,5	32,0	
- Indeterminado (%)	37,3	20,6	
IL-6 (pg/mL)	18,2	16,2	0,972
ICAM-1 (ng/mL)	168,6	168,7	0,346
PCR (mg/dL)	0,46	0,90	0,364
BDNF (ng/mL)	12,9	13,6	0,565
NIH	1	0	0,969
BI	100	100	0,216
RS	2	3	0,213

Tabla 2. Análisis de depresión mayor al mes de ser dados de alta

	NO n=81	SÍ n=23	P
Edad	70 (DS = 9)	76 (DS = 10)	0,090
Sexo (% mujeres)	21,0	60,9	<0,0001
NIH al ingreso	2	4	0,072
Lateralización de la lesión (% izquierda)	53,2	56,5	0,486
Volumen del infarto (cc)	8,3 (DS = 11,7)	14,4 DS =23,2)	0,450
Leucoaraiosis (%)	21,0	17,4	0,919
Etiología (TOAST)			0,124
- Aterotrombótico (%)	15,8	4,3	
- Cardioembólico (%)	21,1	34,8	
- Lacunar (%)	25,0	39,1	
- Indeterminado (%)	38,2	21,7	
Depresión (%)	9,9	47,8	<0,0001
IL-6 (pg/mL)	18,8	16,2	0,435
ICAM-1 (ng/mL)	168,3	171,3	0,557
PCR (mg/dL)	0,43	0,99	0,168
BDNF (ng/mL)	13,5	11,4	0,365
NIH	1	1	0,301
BI	100	80	0,017
RS	1	2	0,093
NIH	0	0	0,259
BI	100	70	0,001
RS al mes	1	2	0,031



No encontramos una asociación significativa entre los distintos marcadores de estudio y el diagnóstico de depresión tras el ictus, ni en el momento del alta, ni al mes. Así como tampoco con el factor neurotrófico del cerebro ni con las moléculas de adhesión intercelular.

Discusión

El 40,3% de los pacientes presentaban depresión en el momento agudo del ictus y de ellos el 19% desarrollan una depresión mayor. En comparación con los datos de otros estudios con población con ictus es un porcentaje relativamente bajo pero en una población con características semejantes a la nuestra, encontraron una prevalencia muy parecida (46% en el momento agudo) [24]. Y al igual que nosotros, tampoco vieron relación entre la presencia de depresión el subtipo de ictus o la localización de la lesión.

Nuestro estudio presenta limitaciones, la principal de las cuales es excluir a personas con alteraciones del lenguaje graves, alteraciones de conciencia o estados graves en los que se teme por la supervivencia del paciente. El no poder realizar una valoración objetiva del estado anímico del paciente en el momento del alta nos llevó a descartarlos, siendo conscientes de la infraestimación de las alteraciones del estado de ánimo que íbamos a obtener y un posible sesgo al hablar de la relación entre la gravedad del ictus y su relación con la depresión. No obstante, si encontramos relación entre la depresión y la puntuación en ambas escalas de dependencia funcional, lo que implica que al menos, la relación entre la dependencia funcional y la depresión es independiente de la gravedad del ictus. Otra limitación es el corto seguimiento de los pacientes, lo que nos impide valorar algunos aspectos psicológicos como el efecto que tiene la institucionalización en la depresión post ictus, ya que esta suele producirse tras un primer momento adaptación en la familia o en pacientes mas graves.

En nuestra muestra, al mes, aumenta significativamente el porcentaje de personas que presentan depresión. Aunque tradicionalmente se ha considerado como periodo de mayor riesgo de depresión tras ictus a los 3 primeros meses, una revisión muestra una ocurrencia similar en etapas tempranas, medias y largo tiempo después del ictus. Pero existen otros factores que pueden influir como son los criterios utilizados para el diagnóstico de depresión o el tipo de población utilizada [25], por lo que no disponemos de estudios de seguimiento válido para descartar que exista o no diferencias en la prevalencia de depresión a lo largo del tiempo, como sucede en nuestra muestra.

No debemos olvidar que aquellas personas que no acudieron a la revisión al mes, muchas de ellas ya presentaban depresión en el momento del alta por lo que podemos pensar que este porcentaje sea aún mayor. E incluso al presentar un porcentaje de depresión mayor de lo esperado, nos hace plantearnos la hipótesis de que la depresión misma no sea un factor implicado en el absentismo de la consulta de revisión, aunque necesitaríamos nuevos estudios que nos permitieran hacer dicha afirmación.

Al igual que sucede en la población general [26] y en la depresión postictus [27] aparece más frecuentemente en mujeres ($p=0,019$), A pesar de que otros estudios en depresión postictus no encontraran dicha asociación [28,29].

La depresión en el momento del alta tiende a producirse en pacientes con mayor afectación en las escalas funcionales, sin alcanzar diferencias significativas, pero al mes del ictus observamos una asociación significativa con peor pronóstico funcional ($p=0,031$), sin mayor déficit neurológico ($p=0,259$). Este es un punto controvertido en el análisis de la depresión postictus ya que hay autores que han publicado estos mismos resultados [3] mientras otros demuestran una asociación entre la depresión y la gravedad del infarto [30].

Creemos que la relación que hemos encontrado entre vivir con los hijos y presentar depresión en el momento del alta y al mes, puede estar influida por una asociación de distintas variables como la discapacidad, la viudedad, enfermedad o discapacidad del conyuge, etc, lo que hace que dicha relación sea directamente por convivir con los hijos, sino mas bien por aquello que hace que los hijos decidan que sus padres deben vivir con ellos.

Las concentraciones de marcadores de inflamación (IL-6, ICAM-1), de neuroprotección (BDNF) son independientes de la presencia o del desarrollo de depresión mayor. Así mismo, tampoco encontramos relación entre los niveles de PCR. Incluso incluyendo como variable el consumo de estatinas. En la literatura encontramos datos que apoyan estos resultados en otras poblaciones. En el estudio Rotterdam [5], en una muestra de 3884 adultos mayores de 60 años, no vieron asociación entre los niveles de PCR y la depresión. Tampoco en las alteraciones coronarias se han encontrado diferencias entre los niveles de PCR, IL-6 y TNF-alfa comparando pacientes con y sin depresión tras infarto de miocardio [30].

Los pacientes que desarrollan depresión tras el ictus, presentan un peor pronóstico funcional, independiente del grado de afectación neurológica y de la localización de la lesión. Sin embargo no hemos encontrado una asociación entre el desarrollo de depresión y los marcadores de inflamación en los pacientes que han sufrido un ictus. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:658-63.
2. Starkstein SE, Robinson RG. Depression following cerebrovascular lesions. *Semin Neurol* 1990; 10:247-53.
3. Herrmann M, Bartels C, Schumacher M, Wallesch C,W. Poststroke depression, Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke? *Stroke* 1995; 26:850-6.
4. Connor TJ, Leonard B. Depression, stress and immunological activation: The role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences* 1998; 62:583-6.
5. Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. *Epidemiology* 2003; 14:103-7.
6. Maes M, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Bosmans E, Bergmans R, Desnyder R. Increased serum interleukin-1-receptor-antagonist concentrations in major depression. *J Affect Disord* 1995; 36:29-36.
7. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DG, et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:6-11.
8. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:566-72.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, et al. ATTICA study, Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25:492-9.
10. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004; 16:1010-4.
11. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*, 2003; 65:347-56.
12. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4:371-80.
13. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003; 23:349-57.
14. Castren E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:58-64.
15. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum BDNF levels in major depression. *Psychiatry Research* 2002;109:143-9.
16. Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castren M, Castren E. Brain-Derived Neurotrophic Factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult Dentate Gyrus. *J Neurosci* 2005; 25:1089-94.
17. Lesperance F, Frasere-Smith N, Theroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, Interleukin-6 and C-Reactive Protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004; 161:271-7.
18. Apells A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000; 62:601-5.
19. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1279-83.
20. Spalleta G, Bossu P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literatura and a new hipótesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiat* 2006; 11:984-91.
21. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Prous Science, Barcelona 2004.
22. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24:35-41.
23. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20:864-70.
24. Caeiro L, Ferro JM, Santos CO, Figueira ML. Depression in acute stroke. *J Psychiatry Neurosci* 2006, 31:377-83,
25. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke. A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36:1330-40.
26. Alexopoulos G,S. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365:1961-70.



27. Carod-Artal F.J. Depresión postictus (I), Epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. *Rev Neurol* 2006; 42:169-75.
28. Naess H, Nyland H, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: A population-based study. *Eur J Neurol* 2005, 12:194-8.
29. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Poststroke Depresión. An 18-Month Follow-Up. *Stroke* 2003; 34:138-43.
30. Schins A, Tulner D, Lousberg R, Kenis G, Delanghe J, Crijns HJ, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psychiat Res* 2005; 39:137-44.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.