Universitat de Lleida

Predictores de la depresión, apatía y deterioro cognitivo tras sufrir un ictus minor y/o ataque isquémico transitorio (AIT)

Anna Carnes Vendrell

http://hdl.handle.net/10803/457634

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

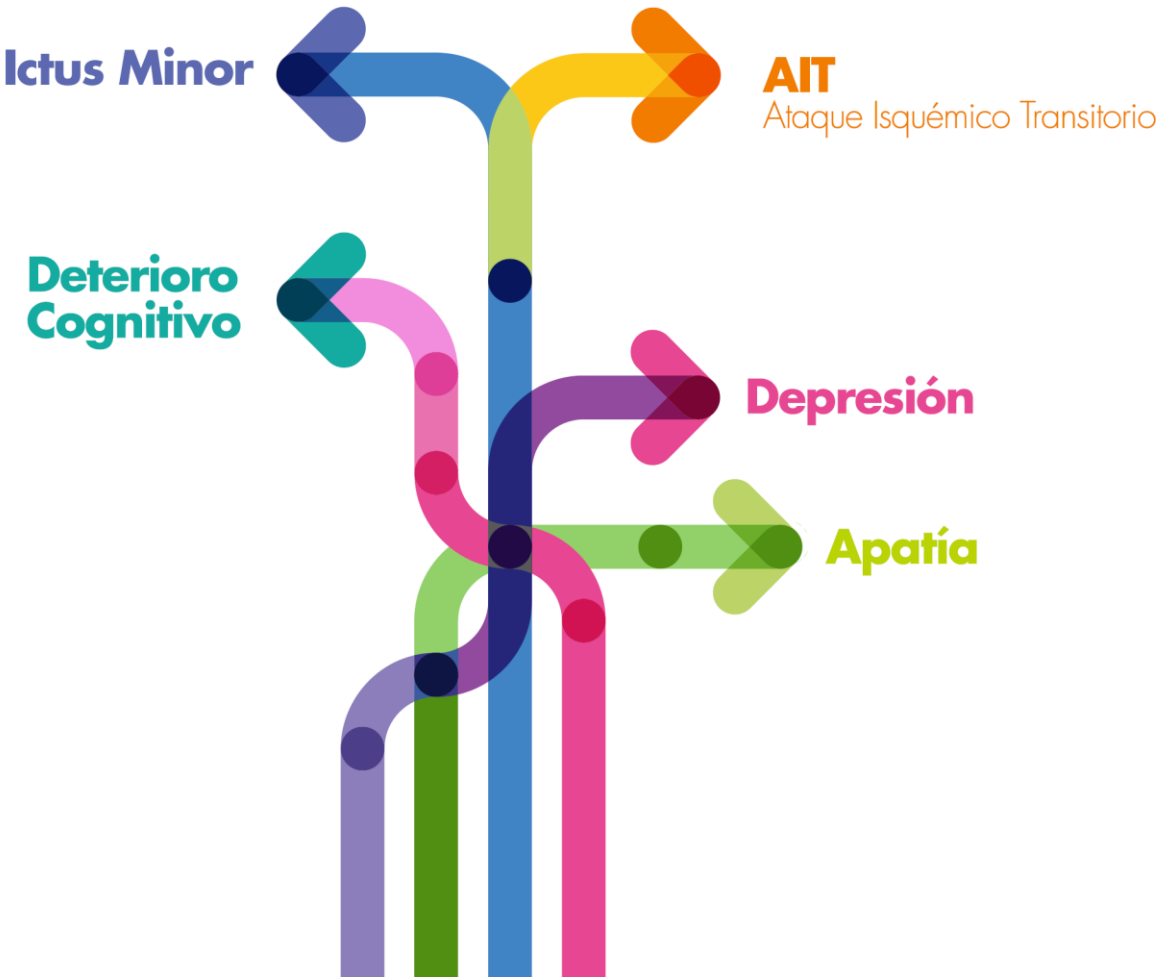
Universitat de Lleida

Predictores de la depresión, apatía y deterioro cognitivo tras sufrir un ictus minor y/o ataque isquémico transitorio - AIT -

TESIS DOCTORAL

Anna Carnes Vendrell

2017



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

Predictores de la depresión, apatía y deterioro cognitivo tras sufrir un ictus minor y/o ataque isquémico transitorio (AIT)

Anna Carnes Vendrell

Memoria presentada para optar al grado de Doctora por la Universidad de Lleida

Programa de Doctorado en Salud

Directores:
Dr. Francisco Purroy Garcia
Dr. Joan Deus Yela

Tutor:
Dr. Francisco Purroy Garcia

2017

Agradecimientos

Tres años después, todavía guardo el correo electrónico que le envié al Dr. Purroy en primavera del año 2014 para presentarme y mostrar mi interés en participar en cualquier estudio de investigación relacionado con las neurociencias. Sabía de su currículum de investigación y de su reputación, por lo que no dudé en probar suerte. Y la puerta se abrió. Por aquel entonces yo era residente de psicología clínica de tercer año. Con mucho esfuerzo y dedicación empezamos a construir esta tesis doctoral. Fueron muchas reuniones para conocernos, para pensar, para diseñar, para organizarnos. Pero tenía algunas dudas y veía que necesitaba un buen neuropsicólogo a mi lado que me guiara en este mundo de médicos. También lo tuve claro, el Dr. Deus era el mejor candidato. Su experiencia y conocimientos de psicología clínica y neuropsicología me aportarían el complemento perfecto para llevar a cabo la investigación. Y tras tres años muy intensos hemos llegado al final. Mi más sincero agradecimiento a ellos, a Paco y a Joan. Su apoyo, sus consejos, su paciencia, sus conocimientos, sus correcciones, sus ánimos, su confianza en mí han sido determinantes. Deseo que esta tesis no sea el punto y final a nuestra relación, sino el inicio de muchos proyectos de investigación que puedan surgir.

Tras un especial y muy cariñoso agradecimiento a mis directores, prosigo con los agradecimientos a todas las personas que han hecho posible esta tesis doctoral.

A todos los pacientes que han participado en este estudio y a los que querían y no podían desplazarse al hospital. Por venir a todas a las visitas y por hacer posible esta tesis. Sin ellos, nada de todo esto habría pasado.

Al Dr. Pifarré por transmitirme su entusiasmo por la investigación. Por participar en las primeras reuniones del proyecto y por abrirme las puertas a un mundo desconocido.

A la Dra. Castan por participar en el estudio y hacer posible que el proyecto saliera adelante cuando surgieron las primeras piedras en el camino.

Al grupo de investigación de Neurociencias Clínicas del IRB Lleida, por acogerme con los brazos abiertos. A pesar de la distancia en el campo de interés clínico y profesional, siempre se han interesado por el proyecto y han aportado su granito de arena.

A todos los neurólogos del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida. Por acogerme también con los brazos abiertos y hacerme sentir una más del equipo. Todos participaron en el reclutamiento de la muestra, así que sin ellos tampoco hubiera

sido posible. Con especial mención a la Dra. Molina, quien supervisó todo el proceso de reclutamiento. Ella fue mis ojos y mis manos dentro del servicio cuando yo no podía estar.

A Carles Forné, el estadístico con más paciencia y pedagogía que he conocido hasta ahora. Por su rigor metodológico y por estar siempre disponible y dispuesto a hacer más análisis, más gráficos, más tablas.

A Salvador Gallart. Un excelente tutor de residencia que siempre puso facilidades en compaginar la residencia con la investigación. Porque finalmente él ganó la apuesta y se convirtió en Doctor antes de que terminara la residencia. Enhorabuena.

A todos los Pires que me han acompañado en este proceso. Por sus ánimos, sus consejos y su apoyo. Porque la fuerza de la unión y la lucha por la especialidad han formado parte también de este proyecto.

A mis amigos, porque ellos siempre han confiado en mí. Por todo el tiempo que no les he podido dedicar estos años. Y con mucho cariño a Sofía, que me mostró el camino del doctorado y despertó en mí el interés por este campo. Por su estima y apoyo incondicional.

A toda mi familia, pero especialmente mis padres y mi hermano. A mi padre, por llamarme “doctora” des del primer día que empecé, aunque le repitiera que no sabía si llegaría al final. Él sí lo sabía. A mi madre, por ser la única de la familia que podía escucharme cuando le explicaba el contenido de la tesis (la aprensión médica se lo impedía a mi padre y hermano). Y a mi hermano, por sus mensajes y notas de voz de apoyo y por mostrarse orgulloso de mí y alardear ante sus amigos de tener una hermana que hacía el doctorado. A los tres, que des de la distancia han estado muy presentes en cada paso que he dado.

Y a Oscar, mi marido. Por todo su apoyo y confianza, por su paciencia, por acompañarme, por escucharme, por aconsejarme, por entenderme, por consolarme, por animarme, por hacerme reír. Por todo el tiempo que no hemos podido disfrutar porque lo dedicaba a la tesis, especialmente en la recta final. Por encargarse de todo cuando no he podido. Por ayudarme a mantener el equilibrio entre lo profesional y personal. Por quererme tanto y por casarse conmigo durante este camino.

A todos, gracias.

“Después de escalar una montaña muy alta,
descubrimos que hay muchas otras montañas por escalar”

Nelson Mandela

Contenido

Resumen ..... - 13 -

Introducción ..... - 17 -

¿Diferentes nomenclaturas para un mismo cuadro? De la depresión vascular a la depresión post-ictus y la depresión disejecutiva ..... - 18 -

Variabilidad en los estudios ..... - 20 -

Factores de riesgo y predictores de la depresión post-ictus ..... - 22 -

Depresión post-ictus y rendimiento cognitivo ..... - 25 -

¿Y qué hay en ictus minor y ataque isquémico transitorio? ..... - 28 -

Neuroimagen de la depresión post-ictus y del deterioro cognitivo en ictus minor y ataque isquémico transitorio ..... - 30 -

Depresión y apatía post-ictus ..... - 32 -

Consecuencias de la depresión post-ictus y del deterioro cognitivo ..... - 33 -

Justificación de la necesidad ..... - 34 -

Hipótesis y objetivos ..... - 35 -

Objetivo principal ..... - 36 -

Objetivos secundarios ..... - 36 -

Hipótesis ..... - 36 -

Metodología ..... - 39 -

Diseño del estudio ..... - 40 -

Sujetos ..... - 42 -

Procedimientos. Ética y calidad ..... - 43 -

Material ..... - 44 -

Variables sociodemográficas ..... - 44 -

Variables clínicas neurológicas y farmacológicas ..... - 44 -

Variables clínicas de neuroimagen ..... - 44 -

Variables clínicas de afectividad y apatía ..... - 45 -

Variables clínicas de calidad de vida ..... - 46 -

Variables clínicas de funcionalidad ..... - 46 -

Variables cognitivas ..... - 47 -

Análisis estadístico ..... - 51 -

Resultados ..... - 52 -

Descripción general de la muestra ..... **- 52 -**

Descripción de los hallazgos de neuroimagen ..... **- 55 -**

Descripción y evolución del estado afectivo y nivel de apatía post-ictus minor y/o ataque isquémico transitorio ..... **- 57 -**

Descripción y evolución del rendimiento cognitivo post-ictus minor y/o ataque isquémico transitorio ..... **- 61 -**

Predictores de la depresión post-ictus y de la apatía basal ..... **- 64 -**

Predictores de deterioro cognitivo basal ..... **- 71 -**

Predictores de la depresión post-ictus y de la apatía a los 12 meses ..... **- 75 -**

Predictores del deterioro cognitivo a los 12 meses ..... **- 82 -**

Resultados de la encuesta de satisfacción de los participantes en el estudio ..... **- 86 -**

Discusión ..... - 88 -

Predictores de la depresión post-ictus ..... **- 90 -**

Predictores de la apatía post-ictus ..... **- 93 -**

Predictores del deterioro cognitivo post-ictus ..... **- 97 -**

Evolución durante el primer año post-ictus minor y ataque isquémico transitorio ..... **- 99 -**

Aplicabilidad clínica de los resultados ..... **- 103 -**

Propuestas de futuro ..... **- 105 -**

Limitaciones ..... - 107 -

Conclusiones ..... - 110 -

Referencias bibliográficas ..... - 114 -

Anexos ..... - 131 -

Anexo 1: Hoja de información sobre el estudio para el paciente ..... **- 131 -**

Anexo 2: Consentimiento informado ..... **- 134 -**

Anexo 3: Publicaciones asociadas a esta tesis ..... **- 136 -**

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Criterios diagnósticos aplicables a la depresión post-ictus según DSM-5 ..... - 20 -

Tabla 2: Factores de riesgo y/o predictores de DPI según revisión de la literatura científica. - 24 -

Tabla 3: Cronograma del estudio ..... - 41 -

Tabla 4: Pruebas neuropsicológicas utilizadas para cada dominio cognitivo ..... - 49 -

Tabla 5: Descripción de la muestra ..... - 54 -

Tabla 6: Descripción de los hallazgos de neuroimagen ..... - 56 -

Tabla 7: Descripción del rendimiento cognitivo basal ..... - 61 -

Tabla 8: Análisis bivariado de la depresión post-ictus basal ..... - 64 -

Tabla 9: Análisis multivariado para la depresión post-ictus basal ..... - 67 -

Tabla 10: Análisis bivariado de la apatía post-ictus basal ..... - 68 -

Tabla 11: Análisis multivariado de la apatía post-ictus basal ..... - 71 -

Tabla 12: Análisis bivariado del deterioro cognitivo post-ictus basal ..... - 72 -

Tabla 13: Análisis multivariado del deterioro cognitivo post-ictus basal ..... - 75 -

Tabla 14: Análisis bivariado de la depresión post-ictus a los 12 meses ..... - 76 -

Tabla 15: Análisis multivariado de la depresión post-ictus a los 12 meses (ajustado por la subpoblación con DPI basal) ..... - 78 -

Tabla 16: Análisis bivariado de la apatía post-ictus a los 12 meses ..... - 79 -

Tabla 17: Análisis multivariado de la apatía post-ictus a los 12 meses ..... - 82 -

Tabla 18: Análisis bivariado del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses ..... - 83 -

Tabla 19: Análisis multivariado del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses ..... - 86 -

Tabla 20: Resumen de las variables predictoras halladas para la DPI, apatía y deterioro cognitivo ..... - 89 -

Tabla 21: Propuesta de batería neuropsicológica ..... - 104 -

Figura 1: Deterioro cognitivo post-ictus ..... - 25 -

Figura 2: Depresión vs. Apatía ..... - 32 -

Figura 3: Diagrama de la muestra ..... - 43 -

Figura 4: Prevalencia de DPI y apatía ..... - 57 -

Figura 5: Evolución de la DPI según el BDI-II y MADRS ..... - 58 -

Figura 6: Evolución de la DPI según la AES-C ..... - 59 -

Figura 7: Evolución de la apatía según la AES-C .....- 59 -
Figura 8: Evolución de la apatía según el BDI-II y MADRS.....- 60 -
Figura 9: Evolución del deterioro cognitivo durante el primer año post-ictus.....- 62 -
Figura 10: Prevalencia de dominios cognitivos alterados basal y final.....- 62 -
Figura 11: Evolución del deterioro cognitivo según el BDI-II, MADRS y AES-C.....- 63 -
Figura 12: Resultados encuesta satisfacción .....- 86 -
Figura 13: Subredes neuronales de los componentes de la apatía.....- 95 -
Figura 14: Evolución de la calidad de vida y funcionalidad según la DPI.....- 101 -
Figura 15: Evolución de la calidad de vida y funcionalidad según la apatía .....- 102 -
Figura 16: Propuesta de evaluación cognitiva y afectiva .....- 104 -

Índice de abreviaturas

ABC ROC	Área Bajo la Curva ROC
ABVD	Actividades Básicas de la Vida Diaria
ACxFA	Arritmia Cardíaca por Fibrilación Auricular
AES-C	Escala de Evaluación de la Apatía
AIT	Ataque Isquémico Transitorio
BDI-II	Inventario de Depresión de Beck
DE	Desviación Estándar
DF	Secuencia de Difusión (resonancia magnética)
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DPI	Depresión post-ictus
ECVI-38	Escala de Calidad de Vida para el Ictus
FFEE	Funciones Ejecutivas
HTA	Hipertensión arterial
IB	Índice Barthel
MADRS	Escala de Depresión de Montgomery-Asberg
MHC	Microhemorragias Cerebrales
MMSE	Mini Examen del Estado Cognitivo
MoCA	Evaluación Cognitiva Montreal
mRS	Escala Modificada de Rankin
OR	Odds Ratio
RM	Resonancia Magnética
RI	Rango Intercuartílico
VHSB	Volumen Hiperintensidad Sustancia Blanca
VPI	Velocidad de Procesamiento de la Información

Resumen

Introducción: La depresión, la apatía y el deterioro cognitivo son complicaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas asociadas al ictus que han sido ampliamente estudiadas. No obstante, la literatura es escasa en los sujetos que han sufrido un ictus minor y/o ataque isquémico transitorio (AIT). Recientemente, se ha demostrado que la prevalencia de depresión post-ictus (DPI) en estos sujetos es similar a los sujetos que han sufrido un ictus establecido. También se ha estudiado durante años cuáles son los factores de riesgo asociados a estas complicaciones, aunque de nuevo muy pocos se centran exclusivamente en esta población. Por todo ello, el objetivo de esta tesis fue estudiar la prevalencia, evolución y factores de riesgo de la DPI, apatía y deterioro cognitivo tras sufrir un ictus minor y/o AIT. **Metodología**: Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron de forma consecutiva durante un año los sujetos mayores de edad que ingresaron en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova con diagnóstico clínico de ictus minor (NIHSS ≤ 4) o AIT. Se realizó una evaluación que incluyó recogida de datos sociodemográficos, clínicos, de neuroimagen estructural, de afectividad, funcionalidad y calidad de vida, y finalmente datos del rendimiento cognitivo. Se realizó un seguimiento a los 2, 6, 9 y 12 meses. **Resultados**: Los resultados indicaron que la prevalencia de DPI y apatía en sujetos que habían sufrido un ictus minor y/o AIT era similar a la encontrada en sujetos con ictus establecido, y que también sufrían deterioro cognitivo. Durante el primer año los niveles de DPI disminuyeron y los de apatía se mantuvieron estables. El déficit cognitivo también disminuyó, aunque en un porcentaje elevado persistió. El principal factor de riesgo para la DPI fue la puntuación en el BDI-II, aunque también lo fueron una menor puntuación en el MMSE, una peor calidad de vida (ECVI-38), una mayor gravedad del ictus (puntuación NIHSS) y tener antecedentes psiquiátricos personales. Las variables que predijeron la persistencia de la DPI a los 12 meses fueron una mayor puntuación en la escala AES-C y NIHSS y tener mayor afectación cognitiva. En cuanto a los factores de riesgo para la apatía basal fueron tener diagnóstico concomitante de DPI, haber sufrido un ictus previo y el consumo ocasional de alcohol. Y los que predijeron la persistencia de apatía fueron: diagnóstico DPI basal, menor puntuación MMSE y tener estudios primarios o inferiores. Finalmente, los factores de riesgo para el deterioro cognitivo basal fueron: mayor puntuación en la escala AES-C, menor puntuación en el MMSE y tener un CI más bajo, mientras que a los 12 meses lo fueron tener un mayor deterioro cognitivo basal y presentar lesiones isquémicas agudas en el territorio cortical de la arteria cerebral media. **Conclusiones**: A pesar de sufrir síntomas neurológicos mínimos o transitorios, tanto la DPI como la apatía y el deterioro cognitivo son frecuentes tras un ictus minor y/o AIT. No sólo eso, sino que la DPI disminuye a lo largo del primer año post-ictus, mientras que los niveles de apatía se mantienen estables. Los factores de riesgo hallados coinciden con los reportados previamente en la literatura aunque se demuestra que también son aplicables a sujetos con ictus minor y AIT.

Introducció: La depressió, l'apatia i el deteriorament cognitiu són complicacions neuropsiquiàtriques i neuropsicològiques associades a l'ictus que han estat àmpliament estudiades. No obstant, la literatura és escassa en els subjectes que han patit un ictus minor i/o atac isquèmic transitori (AIT). Recentment, s'ha demostrat que la prevalença de depressió post-ictus (DPI) en aquests subjectes és similar als subjectes que han patit un ictus establert. També s'ha estudiat durant anys quins són els factors de risc associats a aquestes complicacions, tot i que de nou molt pocs es centren exclusivament en aquesta població. Per tot això, l'objectiu d'aquesta tesi va ser estudiar la prevalença, evolució i factors de risc de la DPI, apatia i deteriorament cognitiu després de patir un ictus minor i/o AIT. **Metodologia**: Es va realitzar un estudi observacional, prospectiu i longitudinal. Es van incloure de forma consecutiva durant un any els subjectes majors d'edat que ingressaven al Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova amb diagnòstic clínic d'ictus minor (NIHSS ≤ 4) o AIT. Es va realitzar una avaluació que incloïa recollida de dades sociodemogràfiques, clíniques, de neuroimatge estructural, d'afectivitat, funcionalitat i qualitat de vida, i finalment dades del rendiment cognitiu. Es va realitzar un seguiment als 2, 6, 9 i 12 mesos. **Resultats**: Els resultats van indicar que la prevalença de DPI i apatia en subjectes que havien patit un ictus minor i/o AIT era semblant a la trobada en subjectes amb ictus establert, i que també patien deteriorament cognitiu. Durant el primer any els nivells de DPI van disminuir i els d'apatia es van mantenir estables. El dèficit cognitiu també va disminuir, tot i que en un percentatge alt va persistir. El principal factor de risc per a la DPI va ser la puntuació al BDI-II, tot i que també ho van ser una menor puntuació al MMSE, una pitjor qualitat de vida (ECVI-38), una major gravetat de l'ictus (puntuació NIHSS) i tenir antecedents psiquiàtrics personals. Les variables que van predir la persistència de la DPI als 12 mesos van ser una major puntuació a l'escala AES-C i NIHSS i tenir major afectació cognitiva. Pel que fa als factors de risc per l'apatia basal van ser tenir el diagnòstic concomitant de DPI, haver patit un ictus previ i el consum ocasional d'alcohol. I els que van predir la persistència d'apatia van ser el diagnòstic de DPI basal, menor puntuació al MMSE i tenir estudis primaris o inferiors. Finalment, els factors de risc pel deteriorament cognitiu basal van ser: major puntuació a l'escala AES-C, menor puntuació al MMSE i tenir un QI més baix; mentre que als 12 mesos ho van ser haver tingut un major deteriorament cognitiu basal i tenir lesions isquèmiques agudes al territori cortical de l'artèria cerebral mitja. **Conclusions**: Malgrat patir símptomes neurològics mínims o transitoris, tant la DPI com l'apatia i el deteriorament cognitiu són freqüents després de patir un ictus minor i/o AIT. No només això, sinó que la DPI al llarg del primer any post-ictus, mentre que els nivells d'apatia es mantenen estables. Els factors de risc trobats coincideixen amb els observats prèviament a la literatura, tot i que es demostra que també són aplicables a subjectes amb ictus minor i/o AIT.

Introduction: Depression, apathy and cognitive impairment are neuropsychiatric and neuropsychological complications associated with stroke that have been extensively studied. However, the literature is scarce in subjects who have suffered minor stroke and / or transient ischemic attack (TIA). Recently, the prevalence of post-stroke depression (PSD) in these subjects has been shown to be similar to those who have suffered an established stroke. It has also been studied for years which risk factors are associated with these complications, although again very few focus exclusively on this population. Therefore, the objective of this thesis was to study the prevalence, evolution and risk factors of PSD, apathy and cognitive impairment after minor stroke and / or TIA. **Methodology**: An observational, prospective and longitudinal study was performed. Subjects with a clinical diagnosis of minor stroke (NIHSS ≤ 4) or TIA were included consecutively for one year in the Neurological Service of the University Hospital of Arnau de Vilanova. An evaluation was carried out, which included the collection of sociodemographic, clinical, structural neuroimaging, affectivity, functional and quality of life data, and finally the cognitive performance. Follow-up was performed at 2, 6, 9 and 12 months. **Results**: The results indicated that the prevalence of PSD and apathy in subjects who had suffered a minor stroke and / or TIA was similar to that found in subjects with established stroke, and they also suffered cognitive impairment. During the first year, the levels of PSD decreased and those of apathy remained stable. Cognitive deficit also declined, although in a high percentage persisted. The main risk factor for PSD was the BDI-II score, but also a lower MMSE score, a poorer quality of life (ECVI-38), a higher stroke severity (NIHSS score) and having personal psychiatric history. The variables that predicted the persistence of PSD at 12 months were a higher score on the AES-C and NIHSS scale and greater cognitive impairment. As for the risk factors for baseline apathy were concomitant diagnosis of PSD, previous stroke and occasional alcohol consumption. Those who predicted the persistence of apathy were: baseline PSD diagnosis, lower MMSE score and have primary or lower studies. Finally, the risk factors for baseline cognitive impairment were: higher AES-C score, lower MMSE score and lower IQ, whereas at 12 months they were having a greater cognitive impairment at baseline and have acute ischemic lesions in the cortical territory of the medial cerebral artery. **Conclusions**: Despite minimal or transient neurological symptoms, PSD, apathy and cognitive impairment are common after a minor stroke and / or TIA. Not only that, but PSD declined over the first year post-stroke, while levels of apathy remained stable. The risk factors found match with those previously reported in the literature although it is shown that they are also applicable to subjects with minor stroke and TIA.

Introducción

El ictus constituye una verdadera pandemia de la sociedad occidental. Una de cada 10 muertes se debe a esta enfermedad. Además, se considera la principal causa de discapacidad en la población adulta y la segunda causa de demencia (1). Durante las últimas décadas se han destinado enormes y esperanzadores esfuerzos en el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico para cambiar la historia natural de la enfermedad. La aprobación del tratamiento fibrinolítico dentro de las primeras cuatro horas y media del ictus y la demostración de la seguridad y efectividad de las terapias mecánicas combinadas, han revolucionado la actitud terapéutica en estos pacientes (2–9). Sin embargo, más allá de la fase aguda existen ciertos aspectos que merecen también atención y que mejoran el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes, como son el tratamiento rehabilitador, el tratamiento de prevención secundaria y el tratamiento del estado emocional y del deterioro cognitivo.

En los últimos años ha crecido el interés científico por esta última faceta. El desarrollo de síntomas depresivos es la complicación afectiva más frecuente después del ictus. La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo sobre la Depresión Post-Ictus (DPI) se han centrado en determinar su prevalencia y los factores de riesgo asociados. Las discrepancias en el diseño de los estudios han hecho que el rango de prevalencia reportado varíe enormemente. No obstante, revisiones sistemáticas publicadas al respecto reportan una prevalencia global entre el 29% y el 33% (10,11). Estos datos varían en función de la población estudiada y del momento de realizar la evaluación. Así, en estudios de base poblacional la prevalencia oscila del 20 al 40% y asciende a más del 40% en pacientes hospitalizados (12). Según una revisión de Carod-Artal, la prevalencia en las primeras dos semanas va del 6 al 40%, a los 3 meses llega al 50% y es del 20 al 50% al cabo de 1 año, disminuyendo al 20% a los 2 años (13). Finalmente, si se analizan los síntomas depresivos post-ictus y no sólo el diagnóstico de la depresión, la prevalencia puede aumentar hasta el 78% de los pacientes (14).

¿Diferentes nomenclaturas para un mismo cuadro? De la depresión vascular a la depresión post-ictus y la depresión disejecutiva

Es necesario situar al lector en algunos conceptos previos para clarificar la terminología que se usará a lo largo de esta tesis. En la literatura se diferencian tres conceptos relacionados con la alteración emocional tras el ictus: la depresión vascular (DV), la depresión disejecutiva (DES) y la depresión post-ictus (DPI), aunque los tres podrían ser nomenclaturas de un mismo cuadro clínico. Los síntomas cardinales para el diagnóstico de la DV son: evidencia clínica o de exploraciones complementarias de enfermedad vascular o factores de riesgo vasculares, junto con el debut de la depresión en personas mayores de 65 años o el cambio en el curso de la

depresión después de la aparición de la enfermedad vascular, y el desarrollo de episodios depresivos más frecuentes y persistentes. A estas características principales se añaden otras características secundarias que apoyan el diagnóstico: presencia de deterioro cognitivo consistente en déficit en las funciones ejecutivas aunque no exclusivo, enlentecimiento psicomotor, ideación depresiva limitada (escasa presencia de síntomas como la desesperanza), escasa conciencia de enfermedad, discapacidad física y ausencia de antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo (15). A principios de siglo, Lockwood enfatizó que los déficits en las funciones ejecutivas son una característica central en la depresión geriátrica (16), y Alexopoulos acuñó el término "síndrome de depresión-disfunción ejecutiva en la vejez", que más tarde se conocería popularmente como depresión disejecutiva (traducido del inglés *Depression-Executive Dysfunction* - DES) (17). La DES tiene por tanto una entidad propia dentro de las depresiones vasculares. Sus síntomas depresivos cursan con un peor funcionamiento psicosocial y peor afrontamiento en las actividades de la vida diaria. Por ello, se puede considerar una forma más grave de DV.

En cambio, la DPI hace referencia a un período importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades tras sufrir un ictus. Para ser exactos, según el DSM-5, la DPI se diagnostica como un Trastorno depresivo debido a otra afección médica, en este caso el ictus, y debe especificarse si se manifiesta con características depresivas, con episodio del tipo de depresión mayor o con características mixtas (18). En la Tabla 1 pueden verse los criterios diagnósticos. Los síntomas de la DPI aunque pueden afectar a las mismas áreas que el trastorno depresivo mayor (afectiva, somática y cognitiva), tienen unas características fenomenológicas diferentes. La DPI puede considerarse una forma de DV al ser secundaria a la patología vascular. En consecuencia, se puede entender que tanto la DES como la DPI son subtipos de DV, dentro de un continuum de gravedad y afectación.

Tabla 1: Criterios diagnósticos aplicables a la depresión post-ictus según DSM-5

Trastorno depresivo debido a otra afección médica
A. Un período importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades predomina en el cuadro clínico. B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica. C. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental (p. ej. trastorno de adaptación, con estado de ánimo deprimido, en el que el factor de estrés es una afección médica grave). D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional. E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. *Especificar si:* **(F06.31) Con características depresivas:** No se cumplen todos los criterios para un episodio de depresión mayor. **(F06.32) Con episodio del tipo de depresión mayor:** Se cumplen todos los criterios (excepto el Criterio C) para un episodio de depresión mayor. **(F06.34) Con características mixtas**: También existen síntomas de manía o hipomanía pero no predominan en el cuadro clínico.

Variabilidad en los estudios

La revisión de los estudios sobre DPI pone a relucir una enorme variabilidad, tanto en lo que refiere a la prevalencia o incidencia de DPI como a los factores relacionados con la aparición de dicho trastorno. A continuación se enumeran las posibles razones de esta variabilidad:

- La **propia definición de la DPI**, es decir, los criterios diagnósticos utilizados. Si bien en algunos artículos se defiende la utilización de los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, en sus versiones III, IV-TR o 5 en función del año), otros muchos se basan en la puntuación de las escalas clínicas y cuestionarios de evaluación utilizados para poder llegar al diagnóstico. De esta forma, se puede dar el caso de que sujetos con sintomatología depresiva post-ictus sean considerados como sujetos con DPI, sin cumplir estrictamente con los criterios diagnósticos propuestos en el DSM. Este problema metodológico ya fue avisado por Paolucci y colaboradores en su estudio observacional multicéntrico de DPI en Italia. Indicaron que en publicaciones previas se estaba considerando como población con DPI a pacientes tanto con distimia, como trastorno depresivo mayor y trastorno adaptativo (19), siendo todos ellos trastornos con criterios diagnósticos diferentes.

- La anterior limitación enlaza con la dificultad para establecer un correcto **diagnóstico diferencial** entre los síntomas depresivos somáticos con los síntomas derivados del propio ictus, como pueden ser el insomnio, la pérdida de apetito o los síntomas vegetativos de ansiedad, entre otros (20). Resulta en ocasiones un verdadero reto distinguir si los síntomas que sufre el paciente forman parte del cuadro depresivo o son alteraciones del sistema autonómico. Por otro lado, la apatía ha sido motivo de numerosas publicaciones, pudiéndose encontrar de forma independiente al trastorno depresivo o como un síntoma más de la depresión, Algunos autores informan de una prevalencia de la apatía post-ictus como síndrome independiente de la DPI entre el 10 y 55%, lo que hace importante su diagnóstico diferencial (21–26), aspecto que más adelante se ampliará. Por último, se han descrito otras alteraciones tras el ictus que deben ser analizadas con cautela por no confundirlas con síntomas depresivos. Destacan en este sentido la labilidad emocional, la aprosodia afectiva o la fatiga (24).
- Otra limitación es la gran **variabilidad en las escalas de evaluación y/o cuestionarios utilizados**. Varios estudios comparan la validez de distintas escalas clínicas con resultados dispares. Tanto el Inventario de Depresión de Beck (BDI) como la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) han sido apoyados como instrumentos psicométricos para la detección de DPI (27–31). Maeder y colaboradores realizaron un metanálisis sobre los instrumentos de cribado disponibles para la DPI, y concluyeron que ningún instrumento es válido en sí mismo para realizar el diagnóstico, ya que éste debe hacerse mediante entrevista clínica (32).
- El **momento temporal de la evaluación del estado de ánimo del sujeto**. Parece no existir un consenso en cuándo determinar si un paciente sufre una DPI. En la literatura hay una gran variabilidad que va desde la fase aguda a meses e incluso años después del ictus. Esta variabilidad se traduce en una dispersión de datos sobre la prevalencia de DPI (13).
- Finalmente, los **criterios utilizados para seleccionar las muestras de estudio**. La mayoría de los estudios son muy estrictos en la exclusión de pacientes. Así, muchos artículos publicados en relación con la DPI excluyen a pacientes con ictus minor o AIT, lo que dificulta poder determinar la prevalencia de depresión en estos sujetos, analizar cómo evolucionan o determinar cuáles son los factores de riesgo en este subgrupo de pacientes. Hoy en día, pese a la transitoriedad de los síntomas o su práctica resolución, hay un consenso en considerar estos pacientes vulnerables no sólo por lo que refiere al riesgo de recurrencia, sino como demuestran estudios recientes, también al riesgo de desarrollar DPI o síntomas depresivos (33–35). Algunos artículos excluyen también de sus muestras a los sujetos con afasia, con deterioro cognitivo grave e incluso con antecedentes psiquiátricos

personales, eliminando por tanto a los sujetos con mayores probabilidades de desarrollar DPI.

Ninguna limitación invalida en sí las aportaciones de los diferentes estudios publicados, pero si dificulta la realización de estudios de metanálisis y metaregresión.

Factores de riesgo y predictores de la depresión post-ictus

No sólo es de interés concretar la importancia del problema sino que también es valioso poder determinar los factores de riesgo y/o predictores de DPI para poder identificar los pacientes más frágiles. De todos los factores de riesgo y predictores de la DPI publicados en la literatura, algunos gozan de mayor consenso respecto a otros. Según cuatro revisiones sistemáticas de estudios observacionales, estos son los factores que se han identificado como los más consistentes para la DPI (10,11,36,37):

- **Funcionalidad/discapacidad física**: existe un claro consenso en afirmar que hay una correlación positiva entre el grado de discapacidad física y/o la pérdida de autonomía para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), con la aparición de la DPI (10,20,38).
- **Antecedentes psiquiátricos personales**: tener antecedentes de depresión o de otros trastornos psiquiátricos incrementa el riesgo de DPI (13). Otros estudios también relacionan la DPI con el alcoholismo o los rasgos de personalidad neuróticos.
- **Deterioro cognitivo**: aunque durante años ha sido un factor controvertido actualmente existe consenso en considerar que la presencia de deterioro cognitivo incrementa el riesgo de desarrollar la DPI. No obstante, los últimos estudios indican una relación bidireccional: a mayor deterioro cognitivo, mayor riesgo de DPI, y cuanto más grave sea la DPI, más riesgo de deterioro cognitivo (39,40). Más adelante se profundizará en este aspecto.
- **Características del ictus**: también parece claro que cuanto mayor sea la gravedad del ictus, mayor riesgo de padecer DPI. La prevalencia de DPI es mayor en sujetos que han sufrido un infarto completo de circulación anterior (TACI *total anterior circulation infarct*) según la clasificación de Oxfordshire (41), lo que apoya la hipótesis de que a mayor tamaño de la lesión isquémica, mayor riesgo de DPI (42). También parece existir una relación con el hecho de que los pacientes sufran una alteración del lenguaje en forma de afasia (43).

No obstante, hay otros factores que a pesar de no haber mostrado una asociación consistente con el desarrollo de la DPI es preciso mencionar:

- **Sexo**: el sexo femenino supone un factor de riesgo para la DPI (13,44), sin embargo el pronóstico de los hombres con DPI es peor (45).

- **Edad**: en los pacientes jóvenes la DPI se desarrolla en fases más tempranas, en gran medida debido a las dificultades para retornar al entorno laboral. En cambio, en la población mayor el desarrollo de DPI es más frecuente entre los que viven solos o están institucionalizados (13,44).
- **Factores psicosociales**: mientras que el nivel educativo no ha demostrado tener ninguna relación con la aparición de DPI, sí lo han hecho el tener escaso apoyo social, vivir solo o el aislamiento social (10).
- **Calidad de vida**: algunos estudios correlacionan la DPI con una peor calidad de vida percibida (19,38,46,47). Otros estudios correlacionan una peor calidad de vida con una peor funcionalidad y mayor deterioro cognitivo, variables que a su vez también están relacionadas con la DPI.
- **Datos de neuroimagen**: la relación entre la neuroimagen y la depresión post-ictus es controvertida y también se ampliará más adelante. Los primeros estudios sobre el tema apuntaban a una fuerte relación entre la localización de la lesión y la aparición de síntomas depresivos (48,49), mientras que los últimos lo descartan y apuntan más al efecto de las conexiones cerebrales (50) o a la presencia d microhemorragias (51).
- **El índice de Melancolía de la Escala de Depresión de Hamilton**. Fuentes y colaboradores en su intento de identificar los factores presentes en la fase aguda que ayuden a predecir la aparición de DPI a los 3 meses, demostraron que el índice de melancolía de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) en los primeros 10 días era el factor que mejor identificaba a los sujetos con más riesgo de desarrollar DPI a los 3 meses (52).

En la Tabla 2 se presentan los principales hallazgos hasta la fecha con su respectiva valoración del consenso existente en la literatura.

Tabla 2: Factores de riesgo y/o predictores de DPI según revisión de la literatura científica

Factores de riesgo y predictores de DPI	*Principales hallazgos*	*Consenso clínico*	*Referencias*
Sexo	Sexo femenino factor de riesgo para DPI. Sexo masculino peor pronóstico de DPI.	++	(13,38)
Edad	Adultos jóvenes: desarrollo temprano de DPI (por dificultades para retorno al entorno laboral). Adultos mayores: DPI si viven solos o están institucionalizados.	++	(13,38)
Funcionalidad/discapacidad física	Correlación positiva entre el grado de discapacidad física y/o la pérdida de autonomía para las ABVD con la DPI.	++++	(10,20,38)
Factores psicosociales	Tener escaso apoyo social, vivir solo o el aislamiento se relacionan con DPI. No hay relación con el nivel educativo.	++	(10)
Calidad de vida	DPI correlaciona con una peor calidad de vida percibida. Otros estudios demuestran una correlación indirecta medida por una peor funcionalidad y mayor deterioro cognitivo.	++	(19,38,46,47)
Antecedentes psiquiátricos personales	Tener antecedentes de trastorno depresivo incrementa el riesgo de padecer DPI.	++++	(13)
Deterioro cognitivo	Relación bidireccional: a mayor deterioro cognitivo, mayor riesgo de DPI, y cuanto más grave sea la DPI, más riesgo de deterioro cognitivo.	++++	(39,40)
Datos de neuroimagen	Los primeros estudios afirmaban que había una fuerte relación entre la localización de la lesión (HI) y la aparición de síntomas depresivos, mientras que los últimos lo descartan y apuntan más al efecto de las conexiones cerebrales y las microhemorragias.	++	(49–51,53)
Características del ictus	Mayor riesgo de DPI cuanto mayor sea la gravedad del ictus, a mayor tamaño de la lesión isquémica y en recurrencia de ictus.	++++	(41–43)
Escala de Depresión de Hamilton (HDRS)	El índice de Melancolía de la HDRS en los primeros 10 días es el factor que mejor predice a los sujetos con más riesgo de DPI a los 3 meses.	+	(52)

Abreviaciones: DPI: depresión post-ictus; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; HI: hemisferio izquierdo; RM: resonancia magnética.
++++ indica mayor consenso clínico, + indica escaso consenso clínico

Resumiendo, tener antecedentes de depresión u otros trastornos psiquiátricos personales, la gravedad del ictus, la discapacidad física como consecuencia del ictus y el deterioro cognitivo son los factores de riesgo que más apoyo tienen en la comunidad científica (54). Otros factores como el sexo femenino, la edad, los factores psicosociales (vivir solo y/o tener escaso apoyo

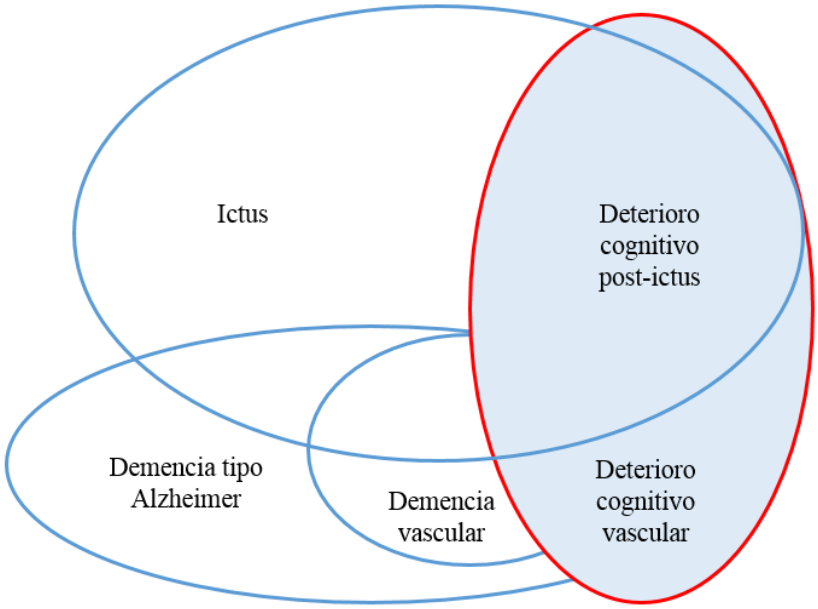
social), haber sufrido un ictus previo o la localización de la lesión hasta la fecha no son concluyentes para relacionarlos con el desarrollo de la DPI.

A pesar de la amplia gama de variables estudiadas en las últimas 2 décadas, persiste la incertidumbre acerca de los factores de riesgo específicos para DPI, ya que los datos disponibles provienen mayoritariamente de estudios de tamaño y, a veces, diseño insuficiente para permitir extrapolar los resultados de unas cohortes a otras.

Depresión post-ictus y rendimiento cognitivo

Existe tradición en cuanto a relacionar el desarrollo de la DPI y el rendimiento cognitivo. De hecho, el deterioro cognitivo tras haber sufrido un ictus es frecuente y se estima entre el 35,2% y el 87% de los pacientes (39); y hasta un 25-31% puede llegar a sufrir demencia post-ictus (55). A menudo en la literatura se usan indistintamente los términos deterioro cognitivo post-ictus y deterioro cognitivo vascular, aunque es necesario matizar a qué hace referencia cada uno. El primero sería aquel deterioro cognitivo que se acompaña de antecedentes de ictus o enfermedad vascular objetivada mediante neuroimagen, mientras que el segundo haría referencia a todo el espectro de trastornos cognitivos asociados con las lesiones vasculares, no sólo el ictus, que van des del deterioro cognitivo leve hasta la demencia vascular (56). En la Figura 1 adaptada del trabajo de Mijajlovic y colaboradores se muestra gráficamente el deterioro cognitivo post-ictus junto con las demás entidades diagnósticas asociadas (57).

Figura 1: Deterioro cognitivo post-ictus



No obstante, como en anteriores apartados, la revisión de la literatura existente específica sobre esta cuestión muestra diversidad de resultados y heterogeneidad metodológica. Resulta prioritario mencionar que la mayoría de los estudios que intentan relacionar la DPI con el deterioro cognitivo no utilizan baterías neuropsicológicas que permitan estudiar diferentes dominios cognitivos. En su lugar suelen utilizar instrumentos de cribado cognitivo como el Mini Examen del Estado Cognitivo (MMSE) o el Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA). Estos test de cribado no permiten establecer relaciones fiables entre el nivel cognitivo de la persona y su estado afectivo, ya que únicamente sirven como indicadores del estado cognitivo, y no permiten la evaluación de déficits cognitivos específicos (58). No obstante, hay numerosos estudios que se centran en comparar la sensibilidad y especificidad de ambos test para la detección del deterioro cognitivo leve en ictus y AIT (59–62). La mayoría concluyen que el MoCA supera al MMSE en estos índices, aunque la falta de medidas cronometradas para establecer la velocidad de procesamiento de la información explicaría la falta de sensibilidad relativa del MoCA para el deterioro cognitivo no amnésico (63). Siguiendo la estela de los test de cribado breves para la detección del deterioro cognitivo post-ictus, Demeyere y colaboradores desarrollaron y validaron el *Oxford Cognitive Screen* (OCS) (64). Según los autores, la OCS es más sensible que el MoCA (87% vs 78% respectivamente), además de no estar tan determinado por las lesiones del hemisferio izquierdo, lo que permite una mejor evaluación de los pacientes con afasia y negligencia (65).

Otra limitación de los estudios ha sido excluir a los pacientes con afasia, fatiga, malestar o estrés, por considerar que estos síntomas, a menudo presentes en la fase subaguda, son un obstáculo para la realización de la evaluación neuropsicológica de forma temprana. Según van Zandvoort y colaboradores, la incertidumbre sobre la viabilidad y fiabilidad de la evaluación cognitiva en la fase subaguda ha influido a la hora de posponer dicha evaluación (66). Resulta sorprendente entonces que el estado cognitivo se haya omitido de la mayoría de los modelos de predicción de resultados en la etapa temprana tras sufrir un ictus. Y aún sorprende más si se tiene en cuenta que desde el punto de vista clínico es necesario conocer las funciones cognitivas afectadas post-ictus para decidir la mejor estrategias de rehabilitación.

Así pues, y teniendo en cuenta únicamente los estudios que han utilizado baterías de exploración neuropsicológicas para evaluar a estos pacientes, se comentan a continuación los hallazgos más recientes en esta cuestión, dado que la evidencia sobre la afectación cognitiva de los pacientes que han sufrido un AIT o ictus minor se remonta a la década de los 80.

Nys y colaboradores intentaron examinar en 2005 la relación entre los síntomas depresivos y las funciones cognitivas en pacientes con ictus. A pesar de que fueron excluidos los sujetos con AIT, los autores describieron que el perfil de afectación neuropsicológica de los pacientes con DPI (alteraciones visuoperceptivas de memoria y de lenguaje) es diferente de los pacientes con depresión sin historia de ictus, en los que predominaban las dificultades de concentración, codificación de la información y velocidad de procesamiento de la información (58). Un año más tarde, los mismos autores plantearon otro estudio en el que examinaron el valor predictivo del deterioro cognitivo en la fase aguda post-ictus como factor de riesgo a largo plazo para el desarrollo de síntomas depresivos y menor calidad de vida. En este segundo estudio concluyeron que el deterioro cognitivo temprano y los factores de riesgo vascular predicen la aparición de DPI tardía y menor calidad de vida a los 6 meses. Apuntaron incluso a que el tratamiento con antidepresivos ayuda a mejorar el rendimiento cognitivo en estos sujetos (67). En esta misma línea de estudios del rol de los déficits cognitivos post-ictus y la supervivencia a largo plazo, Oksala y colaboradores realizaron un estudio longitudinal a 12 años y demostraron la relación entre una menor supervivencia post-ictus y los déficits en las funciones ejecutivas, la memoria, las habilidades visuoespaciales y el lenguaje. El deterioro cognitivo global (medido con el MMSE) también estuvo relacionado con una menor supervivencia. Los déficits en las funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales permanecieron como predictores independientes después de controlar el efecto del deterioro cognitivo global y la gravedad del ictus (55).

Otra cuestión de creciente interés es el efecto de la reserva cognitiva en la evolución de diferentes enfermedades. La hipótesis de la reserva cognitiva afirma que una mayor inteligencia y educación premórbida dotan al sujeto de la capacidad de reserva cerebral, es decir, de amortiguar o compensar los efectos del envejecimiento y la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado que cuanto mayor es el nivel educativo (como referente de reserva cognitiva), menor es el deterioro cognitivo post-ictus. No sólo esto, sino que además, se ha asociado con menos porcentaje de evolución a demencia, menor recurrencia de ictus y mejor supervivencia post-ictus (68).

En resumen, hasta la fecha parece claro que hay una relación entre depresión post-ictus y rendimiento cognitivo, aunque sigue habiendo disparidad de resultados debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios, y muy pocos que se centren en ictus minor y AIT. Ello hace que sea difícil extraer conclusiones fiables y válidas en la práctica clínica, especialmente en cuanto a los factores predictores tanto de la DPI como del deterioro cognitivo.

¿Y qué hay en ictus minor y ataque isquémico transitorio?

Pese a la vulnerabilidad de los pacientes que han sufrido un AIT o un ictus minor existen muy pocos trabajos que incluyan o se centren en ellos. Como demuestra la nueva definición tisular de AIT de 2009 (69), la transitoriedad de los síntomas no excluye la presencia de lesiones isquémicas agudas que pueden llegarse a observar en uno de cada dos pacientes que cumplan la definición clásica de AIT (duración de los síntomas menor a 24 horas). En esta línea, Snaphaan y colaboradores hipotetizaron que encontrarían una tasa de prevalencia de DPI menor en estos sujetos y sin embargo no hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la prevalencia de DPI en AIT respecto al ictus establecido (14). Este hecho demuestra cómo esta complicación afectiva también está presente en los sujetos con clínica transitoria y que, por tanto, los estudios que en el futuro valoren la prevalencia de DPI o los factores implicados en su desarrollo no pueden limitarse únicamente a aquellos pacientes que hayan sufrido mayor deterioro neurológico (33). De forma similar, Verbraak y colaboradores demostraron que a los 6 meses los sujetos que habían sufrido un AIT tenían dificultades en las actividades de la vida diaria, percibían una calidad de vida más baja y mostraban síntomas de ansiedad y depresión (70). Moran y colaboradores en 2014 hicieron una revisión sistemática para poner de manifiesto que los sujetos con AIT e ictus minor también sufren fatiga, alteraciones psicológicas y cognitivas post-ictus, a pesar de que no se les ofrece tratamiento para ello (71).

Pendlebury y colaboradores por su parte compararon las características del perfil cognitivo entre pacientes que habían sufrido un ictus establecido y los que habían tenido un AIT. Concluyeron que el perfil cognitivo de los pacientes con AIT e ictus establecido es cualitativamente similar aunque cuantitativamente los últimos tienen mayor afectación (72). Asimismo, en pacientes con ictus demostraron la presencia de deterioro cognitivo tanto en la fase aguda como subaguda, con un patrón de afectación de funciones ejecutivas y memoria de trabajo. Según este estudio, los test que miden estos dos dominios cognitivos (Torre de Hanoi y CANTAB) fueron los mejores descriptores de la correlación entre cognición y depresión (73). Además, afirmaron que este deterioro puede estar presente incluso en ictus leves y que puede influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Se demuestra así que, a pesar de la completa resolución o mejoría significativa de los síntomas neurológicos pasadas las primeras 24h, puede haber un deterioro cognitivo permanente.

En 2012 se publicó una revisión sobre la asociación entre depresión, deterioro cognitivo y disfunción ejecutiva post-ictus. Se incluyeron únicamente estudios que utilizaban baterías neuropsicológicas para evaluar el rendimiento cognitivo. En total se analizaron 6 trabajos

originales. Concluyeron que la DPI se asocia a mayor deterioro cognitivo y que los déficits cognitivos post-ictus más frecuentes son los de funciones ejecutivas, memoria, lenguaje y velocidad de procesamiento de la información. Los resultados también apuntaron a la asociación entre la gravedad de la depresión y la magnitud de los déficits cognitivos. Así, la alteración cognitiva es hasta tres veces más frecuente en pacientes con depresión grave, comparado con aquellos que presentan depresión leve (39).

Recientemente se ha publicado otra revisión sistemática sobre el deterioro cognitivo post-AIT que ha incluido únicamente estudios en los que la evaluación se había realizado mediante exploración neuropsicológica (para excluir estudios basados únicamente en test de cribado). En ella los autores han podido incluir solamente 13 estudios, haciendo hincapié en la enorme heterogeneidad que existe en este campo, lo que dificulta la generalización de resultados y posibles metanálisis. Han concluido que el deterioro cognitivo leve secundario al AIT tiene una prevalencia estimada entre el 29 y 68%, y del 8-22% para el deterioro cognitivo grave (40). En un estudio previo los mismos autores, describieron que los dominios cognitivos más afectados son la memoria de trabajo, la atención y la velocidad de procesamiento de la información (74).

Hasta la fecha muy pocos son los estudios que se han centrado en analizar los factores asociados al deterioro cognitivo en AIT e ictus minor. De hecho, muchos ponen de manifiesto la falta de datos disponibles sobre los factores asociados a este deterioro cognitivo, por lo que sugieren que futuros estudios tengan en cuenta tanto el papel de la neuroimagen como otros posibles factores predictivos. Chen y colaboradores realizaron un estudio con pacientes con ictus establecido para determinar los factores predictores del deterioro cognitivo vascular. Tener un menor nivel educativo, ser mujer y tener ictus recurrentes fueron los predictores del deterioro cognitivo vascular según los autores (75). Apuntaron además que las lesiones cerebrales crónicas (infartos lacunares y atrofia cortical) podrían ser potenciales biomarcadores de neuroimagen para la afectación cognitiva a estudiar y confirmar en futuros estudios. En otro estudio que sí se centra en personas que han sufrido un AIT o ictus minor, los autores sugirieron que la frecuencia de los factores de riesgo asociados con el ictus no se correlacionaba con la frecuencia de los factores de riesgo asociados con la disfunción cognitiva, por lo que no serían aplicables para el deterioro cognitivo los mismos factores de riesgo tradicionalmente descritos a la hora de tener un ictus (76). En resumen, aún dista mucho para poder concluir con firmeza cuáles son los factores de riesgo asociados a una mayor afectación cognitiva tras un AIT o ictus minor.

Los nuevos estudios sobre sintomatología depresiva en pacientes con AIT o ictus minor arrojan resultados parecidos. Maaijwee y colaboradores analizan la prevalencia de AIT e ictus

establecido en adultos jóvenes (18-50 años) (77). Concluyen que estos pacientes tienen hasta 5 veces más probabilidades de tener síntomas depresivos y de ansiedad respecto los sujetos controles sanos. Establecen también que la funcionalidad se relaciona con la sintomatología ansiosa-depresiva, sugiriendo que esta relación es recíproca, como ya habían apuntado anteriores estudios.

Neuroimagen de la depresión post-ictus y del deterioro cognitivo en ictus minor y ataque isquémico transitorio

Con la nueva definición del ataque isquémico transitorio (AIT), las secuencias de difusión de la resonancia magnética (DF) se han convertido en esenciales para el diagnóstico del AIT. Según el trabajo publicado por Easton y colaboradores en relación a la definición y evaluación del AIT, los autores aconsejan que estos pacientes deben someterse a una prueba de neuroimagen dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, preferiblemente con imágenes de resonancia magnética que incluyan DF (69). A pesar de la transitoriedad de los síntomas neurológicos focales, la DF revela un área de restricción de agua debido a la isquemia cerebral aguda en algo más de la mitad de los pacientes (16-67%) indicando un posible daño permanente en el tejido cerebral (78,79). Este hecho apoya la idea de que los efectos del AIT persisten más allá de la resolución de los síntomas focales (80). Además, los pacientes clínicamente definidos como AIT con anomalías en la DF tienen un mayor riesgo de ictus recurrente que los pacientes con DF normal (79). A pesar de estos datos relevantes, actualmente, hay poca información disponible sobre datos de neuroimagen y desarrollo de síntomas depresivos y/o deterioro cognitivo post-AIT (81).

Algunos de los estudios sobre predictores del rendimiento cognitivo en AIT e ictus minor sí que analizan el papel de las variables de neuroimagen. Por ejemplo, Mandzia y colaboradores afirman que los pacientes con infartos corticales previos y con infartos bilaterales agudos en DF tienen peor rendimiento en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento psicomotor. En cambio la localización de la lesión no se asocia a un peor rendimiento cognitivo. Tampoco encuentran relación entre los infartos crónicos lacunares, el volumen de las hiperintensidades de la sustancia blanca (VHSB) y el deterioro cognitivo (82). En cambio, otros autores previamente sí encontraron relación entre el VHSB y un menor rendimiento cognitivo. Comprobaron la hipótesis de la reserva cognitiva y afirmaron que los adultos mayores con mayor reserva cognitiva eran capaces de compensar mayores cantidades de VHSB que aquellos con menor reserva (83). Una revisión sistemática publicada en el 2010 sugirió una asociación

entre VHSB y el desarrollo de un deterioro más rápido del rendimiento cognitivo global, de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de la información (84).

Recientemente también se han empezado a publicar algunos trabajos de cognición y neuroimagen del AIT, especialmente en relación al papel de las microhemorragias cerebrales (MHC). Las MHC se definen como lesiones microvasculares hemorrágicas o microangiopatías en el cerebro. Tradicionalmente se han relacionado con las enfermedades cerebrovasculares y la demencia y se presentan con mayor frecuencia en pacientes con ictus isquémico que en la población general, pero su relación con la cognición en estos pacientes es incierta. Algunos estudios confirman que la presencia de estas lesiones conlleva un peor rendimiento cognitivo en estos sujetos (85,86) mientras que otros afirman que no se relacionan con el deterioro cognitivo (87). Incluso hay estudios que apuntan al efecto de las MHC en las funciones visuoespaciales (88) o en las funciones ejecutivas (89). Con tanta heterogeneidad de resultados Lei y colaboradores publicaron en 2013 una revisión sistemática sobre este tema. Tras poder incluir únicamente 7 estudios, concluyeron que las MHC se asocian consistentemente con el deterioro cognitivo, aunque también afirmaron que los hallazgos son provisionales dadas las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos (90). No obstante, afirmaron que los resultados son consistentes con los estudios previos que no fueron incluidos en la revisión por no cumplir los criterios de inclusión. Tras el metanálisis realizado, sugirieron que no sólo la presencia de MHC afecta al rendimiento cognitivo sino también su localización, especialmente en la zona frontal o temporal y los ganglios basales. Lo que no es de extrañar si se tiene en cuenta que la región frontal junto con los ganglios basales y el tálamo participan en los circuitos fronto-subcorticales encargados de las funciones cognitivas.

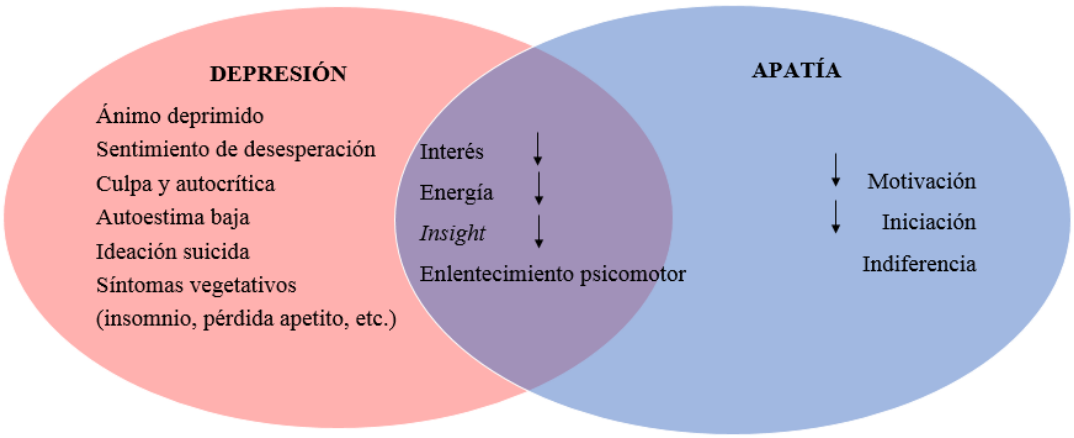
Finalmente, en cuanto a los estudios sobre hallazgos de neuroimagen y la relación con la depresión post-ictus los datos también son controvertidos. Tradicionalmente se había afirmado que existía una relación entre la localización de la lesión cerebral y la aparición de la DPI, especialmente en lesiones del hemisferio izquierdo y de los ganglios basales, también la proximidad al polo frontal se había asociado con la gravedad de la depresión (48,91–96). No obstante, una revisión sistemática del año 2000 publicada en Lancet y otra posterior realizada en el 2004 concluyeron que no se podía afirmar tal relación (49,97). Estudios posteriores han demostrado que la DPI puede darse tanto en lesiones de gran vaso como de pequeño vaso o infartos lacunares, e incluso por efecto acumulativo de leucaraiosis (33). Otros autores han sugerido el papel de las redes cerebrales implicadas en el mecanismo de la DPI. Yang y colaboradores han hipotetizado que existe una subred cerebral específica asociada con la DPI, y que el daño de esta subred podría ser un claro predictor de DPI. La citada subred está compuesta

por 17 regiones cerebrales (50). Otro estudio apoya el papel de las subredes cerebrales en la DPI. De esta forma, la interrupción del circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talámico izquierdo (especialmente la corteza cingulada anterior ventral y dorsal, la corteza subgénica, la amígdala y el subículo) se asocia al desarrollo de la DPI (98). En los últimos años también ha crecido el interés en relacionar las MHC con la depresión post-ictus. Parece que la presencia de estas lesiones en las zonas corticales puede tener un papel principal en la fisiopatología de la DPI (51,99).

Depresión y apatía post-ictus

Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico diferencial entre la DPI y la apatía es un reto, dado el solapamiento que puede existir entre ambas entidades. La apatía es un término psicológico que se utiliza para describir un estado de indiferencia, caracterizado por una falta de emoción, motivación e entusiasmo. Las personas que la sufren presentan una pérdida de motivación, preocupación, interés y respuesta emocional, resultando en una pérdida de iniciativa, una menor interacción con su entorno y un menor interés por la vida social. Puede ser síntoma de un trastorno depresivo o constituir un síndrome independiente. En la Figura 2 extraída del artículo de Ishizaki y colaboradores se observan los síntomas propios de la depresión y de la apatía, así como los síntomas que podrían ocurrir en ambos síndromes (100).

Figura 2: Depresión vs. Apatía



Adaptada de Ishizaki y colaboradores, 2011.

A pesar de que la apatía ha sido menos analizada, muchos estudios han concluido que también es una complicación neuropsiquiátrica frecuente tras sufrir un ictus (prevalencia estimada entre el 20 y el 25%) y que a menudo se asocia con depresión y deterioro cognitivo, aunque puede

ocurrir independiente de ambos (22). Se ha demostrado también que su presencia se asocia consistentemente a una peor recuperación funcional y de las ABVD, peor salud general y peor calidad de vida (26,101,102).

Algunos estudios también han relacionado la apatía post-ictus y la localización de la lesión isquémica. Jorge y colaboradores relacionaron la apatía con la interrupción de las redes neuronales que conectan el giro cingulado anterior, el córtex dorsomedial frontal y el polo frontal con las zonas ventales del núcleo caudado, el globo pálido anterior y ventral y los núcleos talámicos dorsomediales e intralaminares (22). Otros autores concluyeron que las hemorragias intracerebrales agudas y las lesiones en hemisferio derecho predecían la presencia apatía post-ictus (23). Tang y colaboradores, a su vez, demostraron que los pacientes con apatía post-ictus eran más propensos a tener infartos pontinos agudos que los sujetos sin apatía (21). No obstante, una revisión sistemática de Van Dalen y colaboradores publicada en 2013 determinó que no se podía establecer una asociación clara entre la apatía y una localización específica de lesión o hemisferio, ni tampoco con la gravedad del ictus ni el volumen de la lesión (26).

Algunos estudios han analizado posibles tratamientos farmacológicos para tratar la apatía post-ictus. Existen resultados poco concluyentes acerca del nootrópico nefiracetam (103), y estudios sin éxito con el inhibidor de la acetilcolinesterasa donepezilo (104). Existen experiencias positivas en series de casos tratados con agonistas de la dopamina y/o con metilfenidato (105,106). Aunque finalmente, las revisiones sistemáticas concluyen que no hay suficientes evidencias científicas que apoyen un enfoque farmacológico para el tratamiento de la apatía post-ictus y recomiendan que las estrategias de tratamiento prometedoras se sigan investigando mediante ensayos clínicos controlados aleatorios (26,100).

Se desprende pues la necesidad de reconocer mejor esta complicación neuropsiquiátrica, dado que su correcta identificación y tratamiento puede mejorar los programas de rehabilitación, mejorar la funcionalidad y calidad de vida de las personas, y evitar un inadecuado tratamiento de la depresión y enmascaramiento de los síntomas apáticos.

Consecuencias de la depresión post-ictus y del deterioro cognitivo

Bien es sabido que cualquier enfermedad tiene sus consecuencias. En este sentido, muchos han sido también los esfuerzos para estudiar los efectos de la DPI. El desarrollo de esta complicación está vinculado con un peor pronóstico, afectando negativamente a la mejoría

funcional de los pacientes así como al proceso social y familiar de reintegración, y a un incremento del riesgo de recurrencia vascular (20,33,107). La DPI no sólo tiene efectos adversos en la recuperación funcional sino que también se asocia con una peor calidad de vida (54,108).

También se ha descrito que los pacientes con DPI tienen de tres a cuatro veces más riesgo de mortalidad comparado con pacientes no deprimidos (109). Según la revisión sistemática y metanálisis de Bartoli y colaboradores, la DPI tiene una influencia importante en la mortalidad, con una OR de 1,22 (IC 95% 1,02 – 1,47) (110). Incluso se ha identificado un mayor riesgo de suicidio, con una prevalencia de ideas de suicidio del 7 al 15% (111–114). Sin embargo, a tenor de las últimas aportaciones científicas que igualan el riesgo de suicidio tras un ictus al de la población general (115), no queda claro si la DPI contribuye a la mortalidad tras un ictus como un factor de riesgo individual o como un factor independiente que influye negativamente a otros factores de riesgo.

Otros autores se han centrado en estudiar el efecto del deterioro cognitivo en estos sujetos, y han demostrado que el 37% puede llegar a tener dificultades en la realización de las actividades complejas de la vida diaria y, a menudo, problemas de comunicación en los primeros 9 meses tras un ictus (116).

Justificación de la necesidad

Tras esta revisión bibliográfica, se demuestra que hasta la fecha existen numerosos estudios de depresión y deterioro cognitivo post-ictus, si bien los pacientes con ictus minor o AIT han quedado muchas veces al margen. Éstos son sujetos de alto riesgo de recurrencia de ictus y como demuestran diversos estudios recientes también pueden desarrollar depresión, apatía y deterioro cognitivo. En consecuencia, interesa conocer los factores predictores de desarrollo de estas complicaciones neuropsiquiátricas presentes en los momentos iniciales tras el ictus minor y/o AIT (fase aguda y subaguda), para poder detectar y predecir los pacientes con más riesgo de desarrollar esta complicación, y así establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas. Para ello es necesario desarrollar nuevos estudios que tengan en cuenta algunas de las limitaciones metodológicas anteriormente mencionadas.

Una parte de esta revisión bibliográfica ha sido publicada en formato de artículo de revisión en la Revista de Neurología (117). Puede leerse el artículo en el apartado en el Anexo 3.

Hipótesis y objetivos

Teniendo en cuenta la revisión de la literatura previa existente, se plantearon los siguientes objetivos e hipótesis para esta investigación.

Objetivo principal

Estudiar la prevalencia de depresión post-ictus, de apatía y de deterioro cognitivo en pacientes con ictus minor y/o ataque isquémico transitorio en el área de influencia del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida), y determinar los factores predictores de estas complicaciones.

Objetivos secundarios

- Describir las características sociodemográficas y clínicas (afectivas, apatía, funcionalidad y calidad de vida) de la muestra.
- Describir las características de neuroimagen de la muestra.
- Describir el perfil cognitivo de la muestra.
- Establecer la relación entre las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas de la muestra.
- Establecer y comparar la evolución de las variables clínicas y cognitivas durante el primer año post-ictus.
- Valorar la satisfacción del apoyo emocional recibido tras el ictus minor y/o AIT durante el primer año de seguimiento.

Hipótesis

Hipótesis 1: La prevalencia esperada para la DPI en sujetos que hayan sufrido un ictus minor y/o AIT será similar a la encontrada en aquellos sujetos que han sufrido un ictus establecido (comparado con datos extraídos de la revisión bibliográfica).

Estudios previos han demostrado que los pacientes que han sufrido ictus minor y/o AIT también sufren complicaciones a nivel afectivo. No sólo pueden sufrir depresión post-ictus sino que ésta tiene la misma prevalencia que en población con ictus establecido. Altieri y colaboradores concluyeron que la prevalencia de DPI en sujetos que han sufrido un ictus minor se sitúa alrededor del 40% (33), mientras que Verbraak y colaboradores encontraron una prevalencia del 20% en sujetos con AIT (70). Aunque la prevalencia varíe según los estudios, una revisión sistemática publicada en 2014 concluyó que la DPI era relativamente alta en la fase aguda post-

AIT e ictus minor (71). E incluso se ha demostrado que no hay diferencias significativas entre la prevalencia de la depresión en AIT o los sujetos con ictus minor y los controles (118).

Hipótesis 2: Los sujetos con DPI basal tendrán mayor deterioro cognitivo y un perfil de lesión en neuroimagen propio en comparación con los sujetos que no presentan esta complicación, así como peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

Varios autores han encontrado una relación entre los síntomas depresivos post-ictus y el deterioro cognitivo. Pohjasvaara y colaboradores relacionaron la DPI con la presencia de disfunción ejecutiva (119), mientras que Nys y colaboradores la relacionaron con el deterioro en memoria, percepción visual y lenguaje (58). Por su parte, Barker-Collo y colaboradores encontraron un enlentecimiento en la VPI, déficits en la memoria verbal y mayor interferencia cognitiva en sujetos con DPI (120). Se demuestra así en una revisión publicada en 2012 que la DPI se asocia con un mayor deterioro cognitivo (39).

En cuanto a los datos reportados anteriormente de la relación entre neuroimagen y DPI, se ha demostrado el papel que tienen las MHC en el desarrollo de síntomas depresivos post-ictus, especialmente aquellas localizadas en zonas corticales (51,99), así como la interrupción de determinados circuitos neuronales como el límbico-córtico-estriado-pálido-talámico izquierdo (98). También se ha demostrado que los sujetos con AIT tienen signos de infarto agudo presentes en la secuencia de difusión de RM en el 30% de los casos (121). A su vez, también se ha relacionado el déficit cognitivo con las lesiones isquémicas, tanto agudas como crónicas (82) y con la presencia de MHC (90).

A pesar de la completa resolución de los síntomas neurológicos, tras un mes de sufrir el AIT los sujetos presentan puntuaciones inferiores a las normales en escalas de funcionalidad y calidad de vida. Ello confirma que estos pacientes son físicamente capaces de funcionar de forma independiente pero no de realizar las ABVD tan bien como solían hacerlo (70). Según Muss y colaboradores, el 43% de los sujetos con AIT e ictus minor tenían una peor calidad de vida a los 12 meses en comparación con antes de sufrir el ictus (122).

Hipótesis 3: Los sujetos con apatía basal tendrán más riesgo de padecer DPI, y peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

La apatía post-ictus también se ha relacionado con la presencia de DPI y deterioro cognitivo. Jorge y colaboradores concluyeron que la apatía ha sido consistentemente asociada con un

mayor deterioro funcional y que puede darse con o sin depresión (22). Otros autores también han concluido que podría estar más frecuentemente asociada con la funcionalidad y afectar negativamente al proceso de recuperación (102,123). Una puntuación baja en la escala *Mattis Dementia Rating Scale subtest Initiation/Perseveration* (MDRS I/P) se identificó como factor de riesgo para la apatía post-ictus (124). Tras varias publicaciones sobre la apatía post-ictus, en una revisión sistemática publicada en 2013, Van Dalen y colaboradores concluyeron que la apatía se asocia con un mayor deterioro cognitivo, y demostraron que tiene efectos considerables sobre la discapacidad y la calidad de vida (26).

Hipótesis 4: Los sujetos cuya DPI persiste a los 12 meses post-ictus tendrán mayor deterioro cognitivo y características lesionales singulares en neuroimagen respecto los sujetos que ha remitido la DPI, junto peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

La presencia de los síntomas depresivos, incluso una década después del ictus, se asoció con una peor funcionalidad y calidad de vida según Maaijwee y colaboradores (77). Igualmente, se ha asociado la DPI con mayor deterioro cognitivo a los 12 meses post-ictus (125). Otros autores demostraron que los pacientes con DPI evaluados a los 12 meses post-ictus tenían significativamente una mayor afectación de la capacidad funcional y de la cognición global que los pacientes con ictus no deprimidos o los sujetos control (126).

Hipótesis 5: Los sujetos cuya apatía persiste a los 12 meses post-ictus tendrán peor funcionalidad y calidad de vida percibida, y mayor riesgo de DPI.

Según Mayo y colaboradores, la presencia de apatía a los 12 meses conllevó un efecto negativo en la función física, la percepción de salud y la participación social durante los primeros 12 meses después del ictus (101). En otro estudio cuya reevaluación fue realizada a los 4 meses también se encontró asociación entre la apatía con síntomas de depresión (127). Brodaty y colaboradores reevaluaron a los pacientes a los 3-6 meses después del ictus y demostraron que la dependencia funcional y una menor puntuación en el MMSE se asociaba con la apatía (128).

Hipótesis 6: Los sujetos con ictus minor y/o AIT valoraran satisfactoriamente haber recibido apoyo emocional por parte de la psicóloga clínica.

Metodología

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y prospectivo y longitudinal, en el que se realizó un seguimiento a los 12 meses, con una visita basal y 3 visitas intermedias a los 2, 6 y 9 meses. En total se realizaron 5 visitas, en la Tabla 3 puede verse el cronograma del estudio. Durante el ingreso hospitalario se realizó la primera visita donde se entregó la hoja de información para el paciente y éste firmó el consentimiento informado. Tras el reclutamiento, se recogieron las variables de estudio sociodemográficas, clínicas de neuroimagen, clínicas neurológicas y farmacológicas, clínicas de afectividad y apatía, calidad de vida y funcionalidad mediante una entrevista semi-estructurada y siguiendo el protocolo de recogida de datos. Esta primera evaluación fue realizada por una psicóloga clínica y/o neuróloga.

Entre los 5 y 10 días post-alta hospitalaria (media 4,28; desviación estándar 6,95), se citaron los pacientes a la consulta externa de Psicología Clínica del Servicio de Interconsultas de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Arnau de Vilanova. Una psicóloga clínica experta en neuropsicología realizó la exploración neuropsicológica basal. El motivo de realizar la exploración cognitiva de forma ambulatoria en lugar de hacerlo en el mismo momento del reclutamiento, fue dividir y reducir el tiempo de evaluación de la primera visita. La realización de todas las evaluaciones y test en una única sesión en el momento basal hubiera implicado un tiempo de evaluación de más de 3h.

Posteriormente, los pacientes fueron citados a los 2, 6, 9 y 12 meses tras sufrir el ictus para las visitas de seguimiento. En dichas visitas, se repitieron las evaluaciones del estado afectivo, así como las valoraciones de calidad de vida y funcionalidad. Únicamente en la visita de los 12 meses se repitió la exploración neuropsicológica, para valorar la evolución del rendimiento cognitivo.

Aquellos pacientes que presentaron sintomatología depresiva post-ictus, fueron remitidos a la consulta externa de Psiquiatría del mismo Servicio de Interconsultas, para que el facultativo especialista considerara de manera naturalística la necesidad de iniciar tratamiento psicofarmacológico con antidepresivos.

Tabla 3: Cronograma del estudio

Prueba	Basal: ingreso hospitalario	Basal: 5-10 días post-alta	2 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Protocolo inicial	X					
Resonancia magnética	X					
Estudio neuropsicológico		X				X
BDI-II	X		X	X	X	X
MADRS	X		X	X	X	X
ECVI-38	X		X	X	X	X
AES-C	X		X	X	X	X
mRS	X		X	X	X	X
Índice Barthel	X		X	X	X	X

Abreviaciones: BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; mRS: Escala Modificada de Rankin.

Al finalizar el estudio se administró una encuesta de satisfacción voluntaria y anónima. La encuesta tenía 10 preguntas que hacían referencia tanto al ingreso hospitalario como al seguimiento del estudio. El objetivo fue evaluar la satisfacción de los participantes en el estudio con la atención recibida durante el primer año tras sufrir el ictus. A continuación se enumeran las 10 preguntas de la encuesta.

<u>Preguntas respecto al ingreso hospitalario:</u>

1) He recibido un trato agradable y respetuoso por parte del personal hospitalario.
2) El personal hospitalario ha atendido correctamente mis necesidades mientras he estado ingresado.
3) He recibido una información suficiente sobre la recuperación y la rehabilitación posterior al ictus.
4) Me han facilitado toda la información necesaria sobre el objetivo del estudio, número de visitas y metodología a seguir.

<u>Preguntas respecto al seguimiento del estudio:</u>

5) Los profesionales del estudio en el que participo han facilitado la programación de visitas según mis necesidades.
6) Estoy satisfecho con la asistencia que he recibido desde que me dieron el alta hospitalaria por parte de los profesionales del estudio en el que participo.
7) He recibido suficiente apoyo emocional desde que me fui del hospital por parte de los profesionales del estudio en el que participo.
8) He seguido diariamente el tratamiento médico que me han recomendado.

9) Participar en este estudio ha sido positivo para mí.
10) Recomendaría a otras personas que tengan un ictus que participen en este estudio.

Las respuestas a todas las preguntas fueron mediante escala tipo Likert con 4 opciones de respuesta (en total desacuerdo, en desacuerdo, de acuerdo y totalmente de acuerdo).

Sujetos

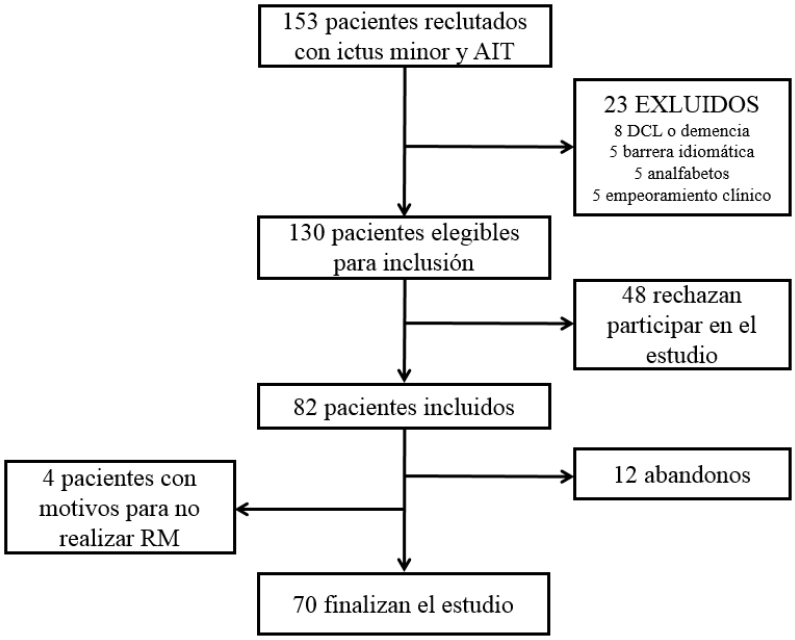
Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes entre 18 y 85 años que sufrieron un ictus minor y/o AIT ingresados en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, de Lleida. Un AIT se definió como un episodio reversible de déficit neurológico de origen isquémico que se resuelve completamente dentro de las primeras 24 horas tras la aparición de los síntomas (129). Un ictus minor como un episodio de duración mayor a 24 horas cuya sintomatología focal es igual o inferior a los 4 puntos en la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). El período de reclutamiento fue desde enero 2015 hasta diciembre de 2015.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y/o demencia previamente diagnosticada.
- Pacientes analfabetos.
- Pacientes con barrera idiomática.
- Pacientes con comorbilidad médica importante que comprometa la esperanza de vida < 1 año.
- Pacientes con afectación grave del lenguaje definida como una puntuación >2 en el ítem de lenguaje de la escala NIHSS.
- Pacientes con AIT retiniano (amaurosis fúgax).

Se identificaron 153 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 23 fueron excluidos (8 por deterioro cognitivo leve o demencia, 5 por barrera idiomática, 5 por analfabetismo y 5 por empeoramiento clínico durante su estancia en el hospital). De los 130 pacientes restantes, 48 rechazaron participar en el estudio. Finalmente, 82 pacientes iniciaron el estudio. Tras los 12 meses de seguimiento, 70 sujetos terminaron el estudio. Se presenta el diagrama de flujo de la muestra en la Figura 3.

Figura 3: Diagrama de la muestra



Procedimientos. Ética y calidad

Todos los participantes fueron informados de las características del estudio, los objetivos y la metodología a seguir. Se les entregó una hoja de información con todos los datos. Tras una explicación detallada y personalizada, todos los pacientes recibieron una hoja complementaria de información sobre el estudio (Anexo 1) y firmaron la hoja de consentimiento informado (Anexo 2). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (código CEIC 748). El estudio aplicó las normas de buenas prácticas clínicas, cumplió con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial que fija los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

En cuanto a la preservación y protección de datos personales de los pacientes incluidos, se cumplió con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Se garantizó la confidencialidad individual de los datos de los pacientes, asignando un código a cada paciente en la base de datos. Para la explotación de los datos y análisis estadístico se utilizó una base de datos con códigos.

Material

Variables sociodemográficas

Se describen a continuación las variables sociodemográficas recogidas en el protocolo de estudio: edad, fecha de nacimiento, sexo, estado civil, hijos, dominancia manual, nivel de estudios, situación laboral antes del ictus, ámbito sociodemográfico de residencia, hábitos tóxicos, factores de riesgo vascular (HTA, DM, DLP y ACxFA), antecedentes psiquiátricos personales y antecedentes psiquiátricos y neurológicos familiares.

Variables clínicas neurológicas y farmacológicas

Se incluyeron en el protocolo de recogida de datos las siguientes variables neurológicas: la puntuación en la escala NIHSS, la clasificación etiológica del ictus según la clasificación TOAST (el mecanismo del ictus minor o AIT se determinó utilizando los resultados de una evaluación exhaustiva y se clasificó en etiologías basadas en el Ensayo de Org 10172 en las directrices de ataque cerebrovascular agudo Trial of Org 10172 in Acute Stroke), el número de días de ingreso de hospitalización, el número de sujetos que han sufrido un ictus previo y si hubo recurrencia posterior de ictus.

En cuanto a las variables farmacológicas, se recogió información sobre el tratamiento de prevención secundario al ictus, sobre el uso de tratamiento psicofarmacológico previo al ictus, y sobre la toma posterior al ictus de tratamiento antidepresivo.

Variables clínicas de neuroimagen

En todos los casos se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas. Además, a 74 pacientes se les realizó una resonancia magnética (RM) craneal que se realizó dentro de la primera semana de seguimiento (Media 3,1 días [desviación estándar (DE) 1,9]). La RM se llevó a cabo con un equipo de 1,5 Teslas empleando una bobina de cuadratura específica de cráneo. Se incluyeron las siguientes secuencias: Sagital SE T1 (TR/TE 480/13), matriz de 256 x 256, campo de visión de 250 mm, con grosor de corte de 5 mm y 1 mm de distancia entre cortes; Axial SE T1 (TR/TE 439/15), matriz de 256 x 256, campo de visión de 220 mm con grosor de corte de 6 mm y 0,6 mm de distancia entre cortes; Axial SE en DP (Densidad Protónica) y T2 (TR/TE 2087/20 2087/90), matriz de 256 x 256, campo de visión de 230 mm, con grosor de corte de 6 mm y 0,6 mm de

distancia entre cortes; Axial y Coronal FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) (TR/TE/TI 8000/120/2200), matriz de 256 x 512, campo de visión de 220 mm con grosor de corte de 6 mm y 1,2 mm de distancia entre cortes. Se realizaron también secuencias de Difusión (b=1000), matriz de 256 x 256, campo de visión de 230 mm, con grosor de corte de 5 mm y 1 mm de distancia entre cortes.

La principal secuencia de interés fue la potenciada en difusión. Se definió una lesión en difusión como aquella área de incremento de señal que se correlaciona con una hipodensidad en el mapa ADC. Un facultativo con experiencia en interpretación de imágenes en RM craneal estableció la presencia o ausencia de lesión en difusión así como el patrón de lesión: lesiones fragmentadas en un territorio vascular, lesiones en múltiples territorios vasculares, lesión cortical única y lesión subcortical.

Además, se identificaron los lóbulos afectados y el territorio vascular de las lesiones isquémicas agudas: territorio de la arteria cerebral anterior, territorio cortical de la arteria cerebral media, territorio profundo de la arteria cerebral media, territorio de arterias perforantes, territorio de la arteria cerebral posterior, lesiones en tronco del encéfalo y en cerebelo.

Se utilizó el programa libre OsiriX versión 4.0 para calcular de forma semiautomática el volumen de las lesiones isquémicas en las secuencias potenciadas en difusión. Además, se estableció la presencia de leucaraiosis y su ubicación: subcortical y/o periventricular. Se clasificó el grado de leucaraiosis según escala Fazekas en 0: ausente, 1: focos puntiformes, 2: inicio de confluencia y 3 confluencia marcada.

También se identificó la presencia de microhemorragias. Las microhemorragias se definieron como la áreas de pérdida de señal en las secuencias potenciadas en T2*. En función de la ubicación de las microhemorragias se clasificaron en lobar (córtex y substancia blanca subcortical) y profundas (ganglios basales, cápsula interna y externa, tálamo y fosa posterior).

Variables clínicas de afectividad y apatía

Para la valoración del estado afectivo se utilizaron dos cuestionarios:

- Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (130). Escala autoaplicada de 21 ítems tipo Likert (entre 0 y 3). Su rango de puntuación oscila entre 0 y 63. Los puntos de corte establecidos son: puntuación entre 0 y 13 indica depresión mínima, entre 14 y 19 depresión leve, entre 20 y 28 depresión moderada, y entre 29 y 63 depresión grave.

- Escala de Depresión de Montomery-Asberg (MADRS) (131). Escala heteroaplicada de 10 ítems tipo Likert (entre 0 y 6). Su rango de puntuación oscila entre 0 y 60. Los puntos de corte establecidos son: puntuación entre 0 y 6 indica que no hay depresión, entre 7 y 19 depresión menor, entre 20 y 34 depresión moderada, y entre 35 y 60 depresión grave.

Para la valoración de la apatía se utilizó el siguiente instrumento:

- Escala de Evaluación de la Apatía (AES-C) (132), en su versión para clínicos. Es una escala heteroaplicada de 18 ítems tipo Likert (entre 1 y 4). Su rango de puntuación oscila entre 18 y 72. A mayor puntuación, el resultado indica mayor apatía. Se utilizó el punto de corte 37 siguiendo los estudios previos realizados con la misma escala (21).

Variables clínicas de calidad de vida

Para la valoración de la calidad de vida percibida por los pacientes se utilizó la siguiente escala:

- Escala de Calidad de Vida para el Ictus (ECVI-38) (133,134). Es una escala autoaplicada de 38 ítems tipo Likert (entre 1 y 5) agrupados en ocho subfactores: estado físico, comunicación, cognición, emociones, sentimientos, actividades básicas de la vida diaria, actividades comunes de la vida diaria y funcionamiento sociofamiliar. Para realizar la estandarización a porcentaje se utiliza el algoritmo del cuestionario de salud SF-36 (puntuación = [(media – 1) x 100] / 5 – 1). De esta forma, cada subfactor tiene un rango de puntuación entre 0 y 100, y la puntuación total de la escala se obtiene del promedio de la puntuación de los subfactores. Al ser una escala que evalúa el grado de dificultad para los distintos subfactores, a mayor puntuación de la escala, indica mayor dificultad, y por tanto, peor calidad de vida.

Variables clínicas de funcionalidad

Para medir el grado de funcionalidad del paciente se utilizaron dos instrumentos:

- Índice de Barthel (IB) (135). Es una escala que puede aplicarse tanto de forma autoaplicada como heteroaplicada. Consta de 10 ítems que se puntúan con 0, 5 o 10 puntos (en algunas actividades se permiten 15 puntos). Evalúa las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). La puntuación oscila entre 0 y 100. Los puntos de corte establecidos son: puntuación < 20 indica dependencia total para las ABVD, entre 20 y 35 dependencia severa, entre 40 y 55 dependencia moderada, entre 60 y 95 dependencia leve, y 100 independencia para las ABVD.

- Escala Modificada de Rankin (mRS) (136). Esta escala permite valorar el grado de incapacidad funcional del sujeto mediante una escala de 7 niveles de gravedad (de 0 a 6). A mayor funcionalidad y autonomía, menor puntuación.

Variables cognitivas

Se realizó un cribado cognitivo inicial mediante el Mini Examen del Estado Cognitivo (MMSE) y el Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) (137). A pesar de que el MMSE ha mostrado menor sensibilidad en la detección de un solo dominio cognitivo, ambos han sido probados como instrumentos útiles para la medición del estado cognitivo en el ictus estable (138).

No obstante, tal y como se ha descrito en la introducción, para corregir el déficit metodológico de la mayoría de los artículos que intentan demostrar la relación entre el deterioro cognitivo y la DPI, se administró una batería neuropsicológica que cubría la evaluación de ocho dominios cognitivos. Además, se realizó una estimación del nivel intelectual mediante el Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT) (139). Esta prueba es una herramienta fácil y breve que permite medir la inteligencia general a partir de dos subpruebas: vocabulario (mide habilidades verbales, desarrollo del lenguaje, formación de conceptos verbales y caudal de información) y matrices (mide razonamiento abstracto no verbal y capacidad para resolver problemas nuevos). Se obtiene una puntación de coeficiente intelectual total (CIT) cuya media es 100 y desviación estándar 15.

A continuación se detallan las pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluar cada uno de los ocho dominios cognitivos (en la Tabla 4 se resumen las pruebas para cada dominio cognitivo):

- **Memoria verbal**: se utilizó el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (140). Esta prueba permite medir la capacidad de aprendizaje y reconocimiento de información verbal. Entre las variables analizadas destacan la memoria libre a corto y largo plazo, la memoria con claves semánticas también a corto y largo plazo, el número de estrategias semánticas y seriales utilizadas y el reconocimiento verbal, entre otras. Esta prueba goza de unas buenas propiedades psicométricas, con unos índices de fiabilidad superiores a 0,80 descritos en el manual (140).
- **Memoria visual**: la prueba elegida para medir la memoria visual a corto y largo plazo fue la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (141–143). Además, permite evaluar la capacidad visuoespacial, la agnosia visual y la apraxia constructiva. El test de la FCRO tiene también unas buenas propiedades psicométricas (144).

- **Atención y velocidad de procesamiento de la información (VPI)**: para medir estas funciones se utilizaron distintas pruebas:
    - El subtest de Dígitos del WAIS-III (145) es una medida de la eficiencia en atención verbal (span atencional) y de memoria de trabajo simple. El WAIS-III es un test de inteligencia cuyas propiedades psicométricas son buenas (145).
    - El subtest de Clave de Números del WAIS-III (145) permite evaluar la atención sostenida, la VPI y la capacidad de aprendizaje asociativo e incidental.
    - El subtest de Búsqueda de Símbolos del WAIS-III (145) mide la rapidez y precisión perceptiva, y la velocidad para procesar información visual simple.
    - El Trail Making Test (TMT) (146) en su forma A es una medida de atención sostenida y VPI; mientras que en su forma B permite medir la atención alternante y flexibilidad cognitiva. El TMT tiene unas buenas propiedades psicométricas y valores normativos adaptados a la población española (144,147).
    - El test de atención d2 (148) permite evaluar la atención sostenida y selectiva mediante una tarea de cancelación, a la vez que permite obtener también medidas de velocidad y precisión, estabilidad del nivel atención y la eficacia de la inhibición atencional. Este test ha sido validado en población española con unos índices de fiabilidad y validez adecuados (148).
- **Funciones ejecutivas**: también se utilizaron distintas pruebas para medir las funciones ejecutivas:
    - Para la evaluación de la memoria de trabajo verbal se utilizó el subtest de Letras y Números del WAIS-III (145) y para la memoria de trabajo visual el subtest de Localización Espacial de la WMS-III (149), ambas son medidas de la habilidad para mantener y manipular mentalmente la información, la primera a nivel verbal y la segunda a nivel visual. La escala de memoria WMS-III tiene unas buenas propiedades psicométricas recogidas en el manual (149).
    - Para medir la capacidad de inhibición verbal se seleccionó el Test de Palabras y Colores, también conocido como Test de Stroop (150). La tercera lámina de esta prueba se utiliza para medir la inhibición verbal y la interferencia. Esta prueba goza de unas buenas propiedades psicométricas y datos normativos adaptados a la población española (144,151).
    - La prueba de Fluencia Verbal Fonética y Semántica se utilizó para evaluar la capacidad de recuperación bajo consigna fonética y la memoria semántica a largo plazo (147,152). Es también una medida de acceso al léxico.

- **Denominación**: para evaluar el lenguaje se utilizó el Boston Naming Test (BNT) (153) en su versión de 60 ítems. Se trata de una prueba de denominación por confrontación visual. La prueba BNT tiene unas propiedades psicométricas buenas (144,154).
- **Habilidad psicomotora**: el *Grooved Pegboard* (155) es una tarea que permite evaluar la coordinación ojo-mano y la velocidad psicomotora, por lo tanto, requiere la integración sensorial motora y un alto nivel de procesamiento motor. Permite obtener medidas de velocidad psicomotora (tiempo) así como precisión de ejecución (aciertos y caídas). Las propiedades psicométricas de esta prueba también son buenas (144).
- **Integración Visuoespacial**: el Test de Organización Visual de Hooper (156) sirve para evaluar las gnosias visuales mediante la habilidad para organizar estímulos visuales e integración visual. Este test goza de unas buenas propiedades psicométricas (144).
- **Praxis**: para evaluar las praxias se utilizaron algunas subpruebas del Programa Integral de Exploración Neuropsicológica PIEN, más conocido como Test Barcelona (157), que permiten evaluar el rendimiento de las praxis ideatorias y simbólicas. Concretamente se administraron las subpruebas de gesto simbólico, mímica de uso de objetos, imitación de posturas y secuencia de posturas. El Test Barcelona tiene unas buenas propiedades psicométricas descritas en su manual (157).

Tabla 4: Pruebas neuropsicológicas utilizadas para cada dominio cognitivo

Dominio cognitivo	Variables utilizadas para su medición
Memoria verbal	*Amplitud mnésica* - Ensayo 1 TAVEC
	Curva aprendizaje - Recuerdo Total TAVEC
	Inmediata - Recuerdo corto plazo TAVEC
	A largo plazo - Recuerdo largo plazo TAVEC
	Reconocimiento - Aciertos TAVEC
Memoria visual	*Inmediata* - FCRO inmediata
	A largo plazo - FCRO largo plazo
Atención y VPI	*Atención selectiva* - d2 (TA)
	Atención sostenida - d2 (CON) - TMT A - DD WAIS-III
	Atención alternante - TMT B
	Velocidad de procesamiento información - CN WAIS-III

	- BS WAIS-III - TMT A
Funciones ejecutivas	*Interferencia* - Stroop interferencia
	Acceso al léxico con consigna - Fluencia semántica - Fluencia fonética
	Memoria de trabajo verbal - LN WAIS-III - DI WAIS-III
	Memoria de trabajo visual - LE D WMS-III - LE I WMS-III
Denominación visuoverbal - Boston Naming Test	
Habilidad integración visoespacial - Hooper Visual Organization Test	
Habilidad psicomotora - Grooved Pegboard, mano dominante - Grooved Pegboard, mano no dominante	
Praxias	*Ideomotoras* - Imitación de posturas MD Test BCN-R - Imitación de posturas MI Test BCN-R - Imitación de posturas bilateral Test BCN-R - Secuencia posturas MD Test BCN-R - Secuencia posturas MI Test BCN-R - Secuencia posturas coordinación recíproca Test BCN-R
	Ideomotoras simbólicas -Gesto simbólico orden MD Test BCN-R -Gesto simbólico orden MI Test BCN-R
	Ideatorias - Mímica uso objetos orden MD Test BCN-R - Mímica uso objetos orden MI Test BCN-R

Abreviaciones: TAVEC: Test Aprendizaje Verbal España-Compluentse. FCRO: Figura Compleja de Rey – Osterrieth. d2: Test de atención d2; TA: total aciertos. CON: concentración. TMT A: Trail Making Test parte A. DD: dígitos directos. TMT B: Trail Making Test parte B. CN: calve de números. BS: búsqueda de símbolos. LN: letras y números. LE D: localización espacial directo. LE I: localización espacial inversa. MD: mano derecha. MI: mano izquierda; Test BCN-R: Test Barcelona Revisado.

Todas las puntuaciones directas obtenidas fueron transformadas a puntuación Z (media 0 y desviación estándar 1), teniendo en cuenta los baremos de población ajustados por edad y por nivel educativo. La puntuación Z indica la dirección y el grado en que la puntuación de un sujeto se aleja de la media de referencia (en términos de desviación estándar). Así, se identificó la presencia de deterioro cognitivo cuando alguna de las puntuaciones obtenidas en los test tenía una puntuación $Z \leq 1,5$. Se recategorizaron todas las variables cognitivas según si el sujeto había obtenido un rendimiento dentro de la normalidad (puntuación $Z > 1,5$) o patológico (puntuación $Z \leq 1,5$).

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de los datos se obtuvieron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y se calculó la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas, excepto para aquellas que mostraron una distribución no normal, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilks, para las que se obtuvo la mediana y el rango intercuartílico (RI).

Se describieron las trayectorias poblacionales y por subgrupos de riesgo basal (DPI sí/no, apatía sí/no, deterioro cognitivo sí/no) de las medidas longitudinales de las variables clínicas de afectividad y apatía –BDI-II, MADRS, AES-C– mediante regresión polinomial local no paramétrica (alisado *loess*).

Se realizaron análisis bivariados de las variables resultado principales basales y finales (estado de depresión –sí *vs* no–, nivel de apatía –AES-C≥37 *vs* AES-C<37–, deterioro cognitivo –dominios alterados, 3 o más *vs* menos de 3–) por el resto de variables de estudio. Para las variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba t de Student, o con la U de Mann-Whitney si mostraron una distribución no normal. Para el análisis de la evolución del deterioro cognitivo en los ocho dominios estudiados se utilizó la prueba de McNemar.

Se ajustaron modelos de regresión logística multivariable para todas las variables resultado principales, tanto basal como a los 12 meses. Los modelos de los resultados finales se ajustaron por las correspondientes medidas basales. La selección de variables explicativas se realizó de una en una hacia adelante basándose en la prueba de razón de verosimilitud (valor $p < 0,05$). También se exploraron posibles interacciones de primer orden. Para todas las variables resultado, se exploraron modelos obtenidos a partir de diferentes variables candidatas: sólo los instrumentos psicométricos empleados (Modelo A); los instrumentos psicométricos excepto BDI-II y MADRS (Modelo B); los instrumentos psicométricos excepto BDI-II y MADRS, junto con el resto de variables sociodemográficas y clínicas basales (Modelo C); sólo las variables sociodemográficas y clínicas basales sin los instrumentos psicométricos (Modelo D). La calibración de los modelos finalmente seleccionados se evaluó utilizando la prueba de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow. Para la discriminación se obtuvo el área bajo la curva ROC para evaluar qué tan bien el modelo distinguía a los pacientes con o sin la condición resultado. Todas las pruebas fueron bilaterales, a un nivel de significación del 5%.

Todos los análisis fueron realizados con el programa R.

Resultados

Descripción general de la muestra

Se incluyeron un total de 82 sujetos. 59 (72%) fueron hombres, con una media de edad de 66,4 años (DE 11,0). El 76,8% estaban casados o con pareja. Probablemente, fruto de la edad avanzada de la cohorte, el 62,2% de los sujetos estaban jubilados, frente al 26,8% que estaba activo laboralmente antes de sufrir el ictus. Un 51,2% tenía un nivel de estudios primarios. Casi la mitad de la muestra (40,2%) procedía de un ámbito sociodemográfico de menos de 5000 habitantes, en la mayoría de las ocasiones alejado del núcleo urbano de referencia, Lleida. La media del cociente intelectual fue de 91,51 (DE 9,66).

En cuanto a las características clínicas del ictus, la puntuación mediana de la escala NIHSS al ingreso fue de 1,00 (RI 0,0 – 2,8). Siguiendo la clasificación etiológica del ictus TOAST, el 40,2% se clasificaron como ictus indeterminados. La prevalencia de los ictus aterotrombóticos, cardioembólicos o lacunares fue de 22,0 25,9 y 22,0% respectivamente. En cuanto a los factores de riesgo vascular, la HTA fue la más frecuente (68,3%) seguida de la DLP (45,1%). Cabe destacar que un 17,1% de la muestra había sufrido un ictus previo y sólo el 4,9% tuvieron una recurrencia posterior durante los 12 meses siguientes al evento isquémico estudiado.

Finalmente, en cuanto al consumo de tóxicos, destacar que ningún sujeto reconoció consumir drogas ilegales. El 46,3% de la muestra bebía alcohol de forma ocasional y el 28% fueron fumadores activos. Por lo que refiere a la presencia de antecedentes psiquiátricos personales, el 34,1% había tenido depresión o ansiedad previamente, de los cuales sólo el 25,6% había tomado tratamiento psicofarmacológico para estos trastornos.

Todos los datos descriptivos de la muestra pueden verse en la Tabla 5.

Tabla 5: Descripción de la muestra

Variables		**Total n=82**
Edad, años		66,4 (11,0)
Sexo, hombres		59 (72,0)
Estado civil	Soltero	2 (2,4)
	Casado / pareja	63 (76,8)
	Divorciado / separado	6 (7,3)
	Viudo	11 (13,4)
Hijos		2,26 (1,32)
Situación laboral	Activo	22 (26,8)
	Desempleado	4 (4,9)
	Incapacidad laboral	5 (6,1)
	Jubilado	51 (62,2)
Nivel de estudios	Estudios primarios no finalizados	15 (18,3)
	Estudios primarios	42 (51,2)
	Estudios secundarios	18 (22,0)
	Estudios universitarios	7 (8,5)
Ámbito sociodemográfico de residencia	≤ 1000 habitantes	17 (20,7)
	1000 – 5000 habitantes	16 (19,5)
	5000 – 10000 habitantes	9 (11,0)
	10000 – 20000 habitantes	8 (9,8)
	20000 – 200000 habitantes	6 (7,32)
	≥ 200000 habitantes	26 (31,7)
CI		91,51 (9,66)
Dominancia manual, derecha		79 (96,3)
Puntuación NIHSS al ingreso		1,0 (0,0 - 2,8)
Días hospitalización		6,76 (2,6)
Etiología del ictus[1]	Aterotrombótico	18 (22,0)
	Cardioembólico	13 (15,9)
	Infarto lacunar	18 (22,0)
	Indeterminado	33 (40,2)
Factores de riesgo vascular	Hipertensión	56 (68,3)
	Diabetes mellitus	30 (36,6)
	Dislipemia	37 (45,1)
	Fibrilación auricular	5 (6,1)
Ictus previo		14 (17,1)
Recurrencia posterior		4 (4,9)
Consumo de alcohol ocasional		38 (46,3)
Tabaquismo	No fumador	31 (37,8)
	Exfumador	28 (34,1)
	Fumador activo	23 (28,0)
Bebe y fuma		13 (15,9)
Antecedentes psiquiátricos, depresión o ansiedad		28 (34,1)
Antecedentes familiares	Neurológicos	30 (36,6)
	Psiquiátricos	10 (12,2)
Tratamiento psicofarmacológico previo		21 (25,6)

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: CI: Cociente Intelectual; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*;
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).

Descripción de los hallazgos de neuroimagen

Se realizó resonancia magnética craneal a 74 pacientes. Los 8 sujetos restantes (hasta los 82 que conforman la muestra) no se les pudo realizar la RM craneal principalmente por dos motivos: portadores de marcapasos y sufrir claustrofobia que impidió realizar la prueba de neuroimagen.

En cuanto a los hallazgos de la neuroimagen (Tabla 6), destaca que el 59,5% presentaban alguna anormalidad en la secuencia de difusión de la resonancia magnética (DF). El 21,5% tenía un patrón de afectación subcortical y el 20,3% diseminado en un territorio arterial determinado. En cuanto a las lesiones isquémicas agudas, la mayoría se localizaron en el territorio cortical de la arteria cerebral media (ACM) (28,4%). Se detectaron microhemorragias cerebrales (MHC) en el 13,5% de los sujetos. También se analizaron la presencia de infartos crónicos. El 31,1% de los sujetos analizados tenía infartos crónicos cerebrales: corticales (13,5%) y profundos (17,6%).

Tabla 6: Descripción de los hallazgos de neuroimagen

Variables	**Total n=74**
DF positiva	44 (59,5)
Patrón de DF - Negativo - SPOT - Cortical - Subcortical - Múltiple	 32 (40,5) 15 (20,3) 13 (17,6) 16 (21,6) 0 (0)
Volumen de infartos agudos, media (RI) cc	0,87 (0,23-3,0)
Presencia de lesiones isquémicas agudas	
Lóbulo frontal	5 (6,8)
Lóbulo temporal	9 (12,2)
Lóbulo parietal	9 (12,2)
Lóbulo occipital	1 (1,4)
Tálamo	3 (4,1)
Ganglios basales	4 (5,4)
Lesión en sustancia blanca subcortical	4 (5,4)
Tronco cerebral	2 (2,7)
Cerebelo	1 (1,4)
Territorio ACA	3 (4,1)
Territorio cortical ACM	21 (28,4)
Territorio subcortical ACM	9 (12,2)
Territorio ACP	1 (1,4)
Arterias penetrantes	11 (14,9)
MHC	
Presencia de MHC	10 (13,5)
Lobares MHC	5 (6,8)
Profundas o infratentoriales MHC	8 (10,8)
Presencia de lesiones isquémicas crónicas	
Puntuación Fazekas PVL	1,0 (0-2,0)
Puntuación Fazekas HSBP	1,0 (0 -1,0)
Infartos crónicos profundos	13 (17,6)
Infartos crónicos corticales	10 (13,5)

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.

Abreviaciones: DF: Secuencia de Difusión de la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.

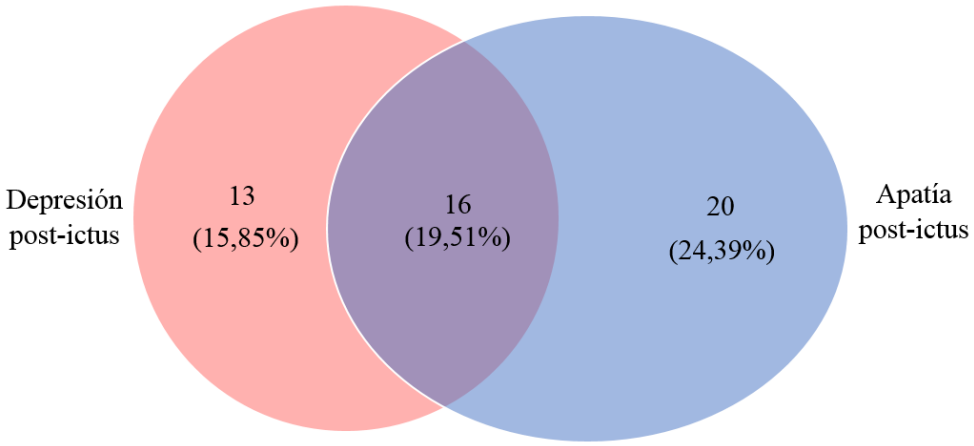
Descripción y evolución del estado afectivo y nivel de apatía post-ictus minor y/o ataque isquémico transitorio

29 sujetos (35,36%) fueron diagnosticados de DPI. No obstante, del 64,63% restante hubo 12 sujetos (14,63%) que tenían algún síntoma depresivo. Para los análisis de la DPI, estos sujetos se incluyeron en el grupo de sujetos sanos al no cumplir los criterios diagnósticos de DPI según los criterios del DSM-5. La puntuación mediana de toda la muestra en el cuestionario de depresión BDI-II fue 5,00 (RI 3,0 – 9,0) y en la MADRS fue 4,0 (RI 2,0 – 9,0).

En cuanto a la apatía, 36 sujetos (43,90%) presentaron un nivel de apatía basal patológico (superior al punto de corte de la escala AES-C ≥ 37). La mediana en la escala AES-C de toda la muestra fue 34,0 (RI 28,0 – 42,8).

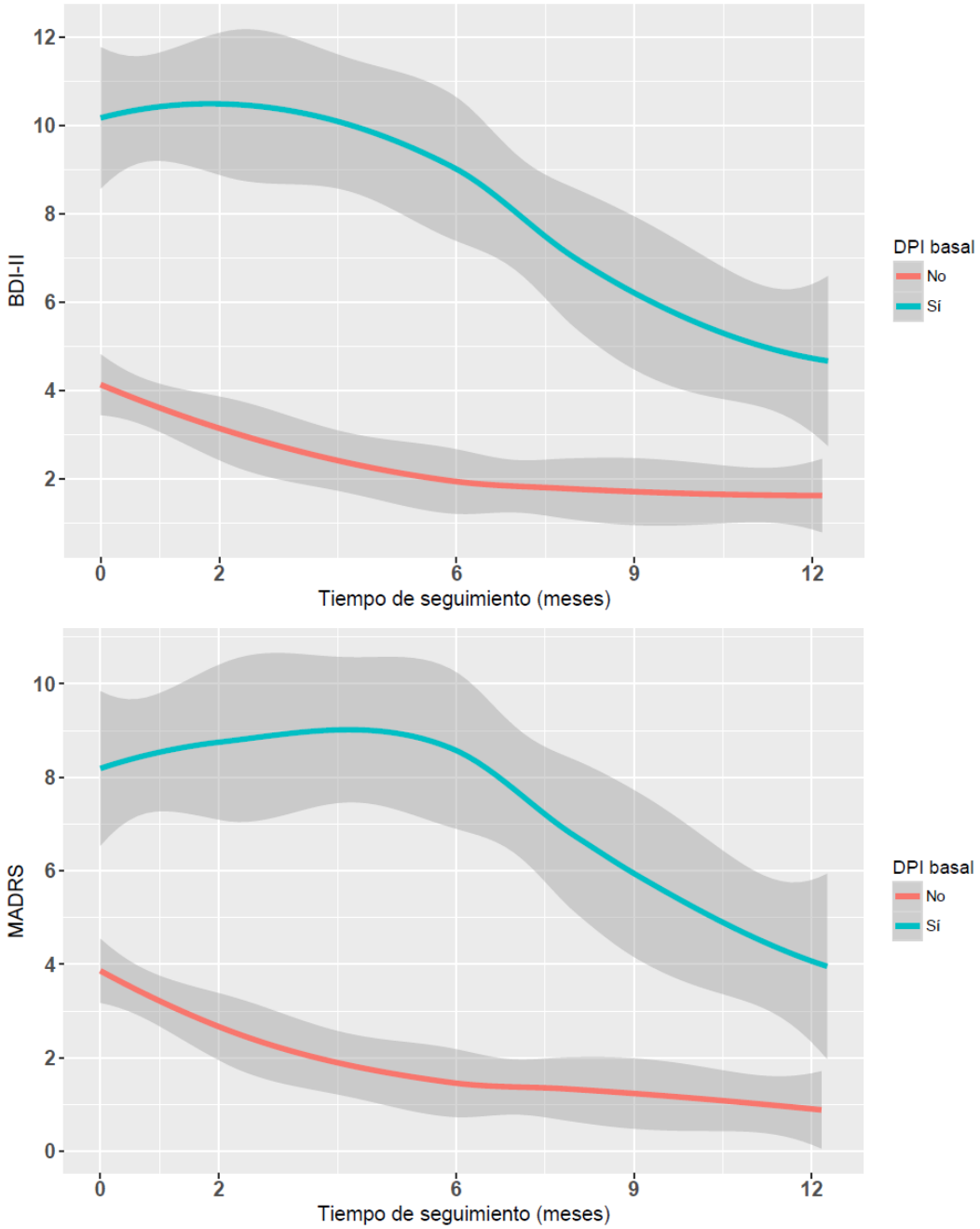
Es preciso mencionar el solapamiento entre los sujetos con DPI y apatía. En la Figura 4 puede verse la intersección entre ambas complicaciones (19,51%). Se observa entonces como la prevalencia de apatía post-ictus como síndrome independiente de la depresión fue de 24,39%, mientras que los sujetos con DPI sin sintomatología apática fue del 15,85%.

Figura 4: Prevalencia de DPI y apatía



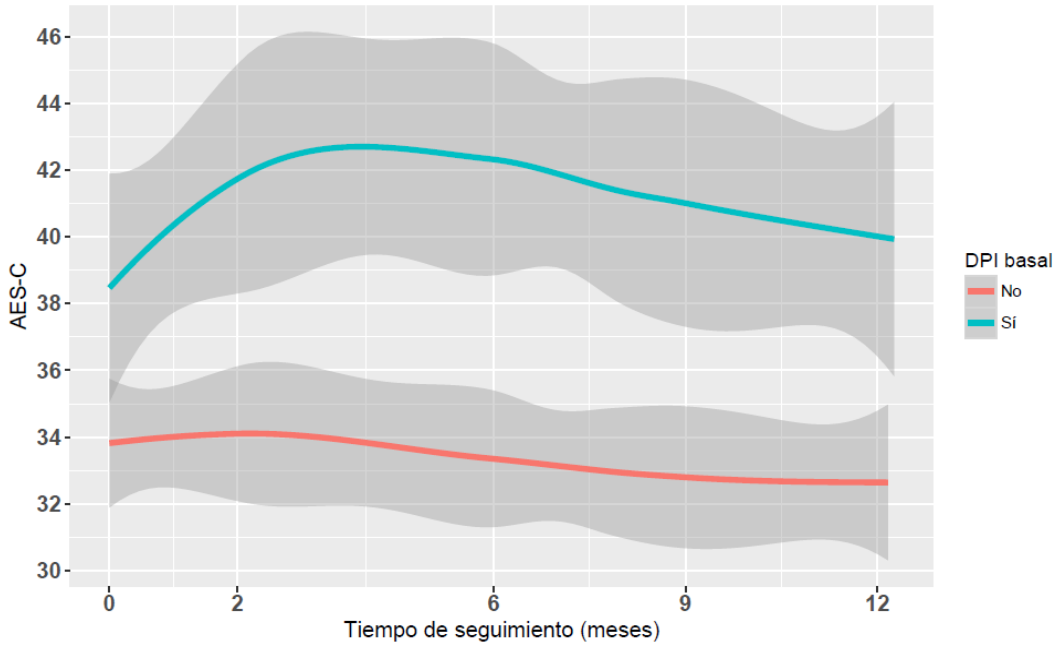
Para los resultados de la evolución de la DPI y apatía durante los 12 meses de seguimiento, se presentan a continuación los gráficos correspondientes. En la Figura 5 se presenta la evolución de la DPI según las escalas de depresión. Se observa claramente como hubo una disminución del nivel de DPI durante el primer año de seguimiento post-ictus con ambas escalas de medida, dado que para los sujetos que tenían DPI basal (línea azul), la puntuación disminuyó a los 12 meses. De hecho, la prevalencia de DPI a los 12 meses fue de 11,42%.

Figura 5: Evolución de la DPI según el BDI-II y MADRS



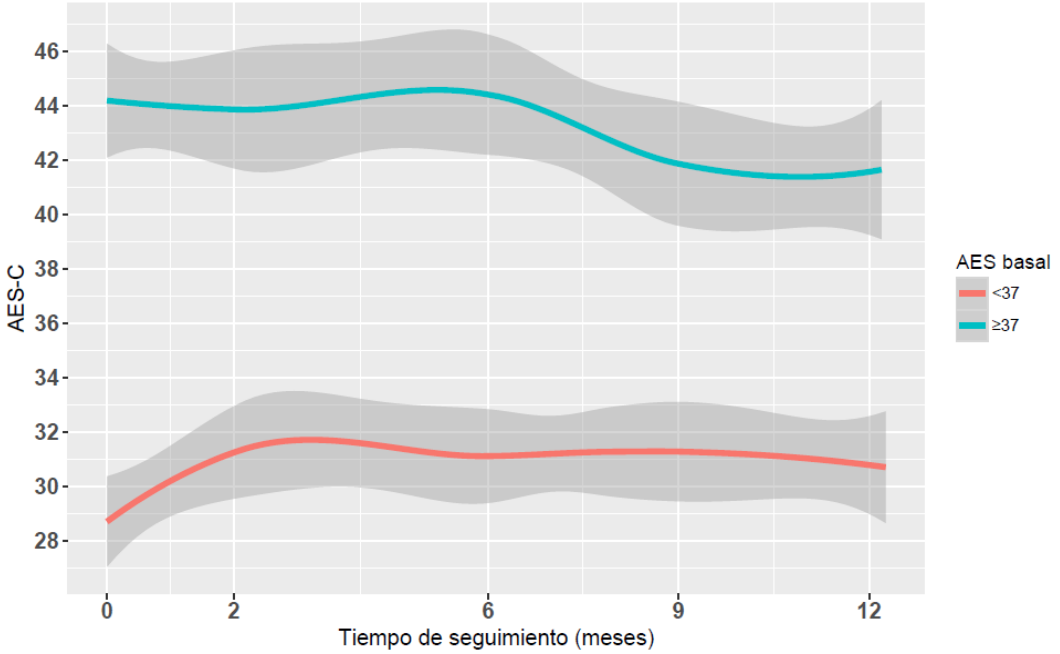
En cambio, en la Figura 6 se presenta la evolución de la DPI durante los 12 meses de seguimiento en función de la puntuación en la escala de apatía (AES-C). Se observa como el nivel de apatía en el grupo de sujetos con DPI basal se mantuvo bastante estable, incluso aumentó ligeramente el nivel de apatía entre los 2 y 6 meses post-ictus.

Figura 6: Evolución de la DPI según la AES-C



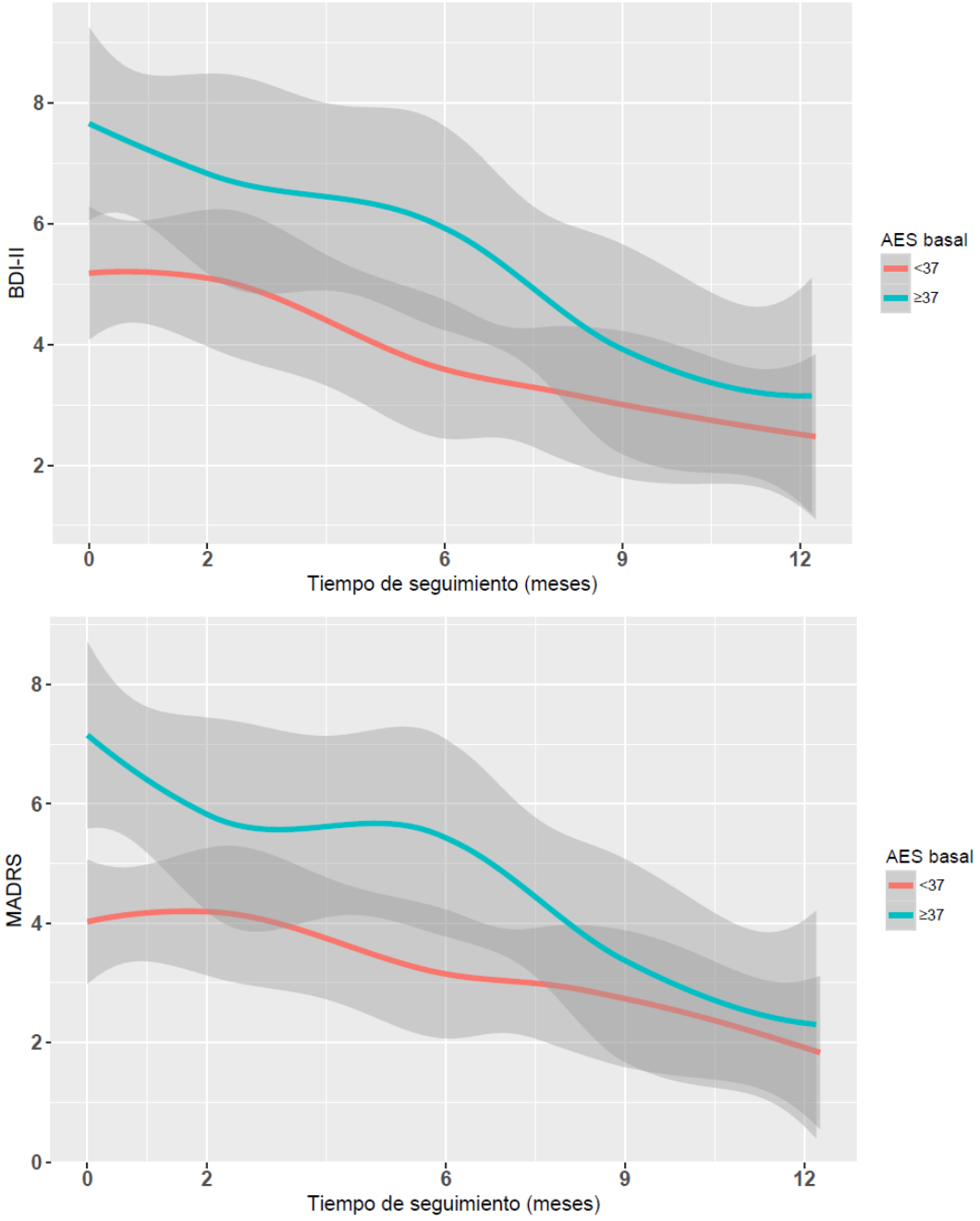
A continuación, en la Figura 7 se presenta la evolución de los sujetos con y sin apatía a lo largo del primer año post-ictus según la AES-C. Se observa como el nivel de apatía post-ictus para los sujetos con apatía significativa (puntuación AES-C ≥ 37) se mantuvo bastante estable a lo largo de los 12 meses con una ligera disminución. De hecho, del 43,90% de sujetos que tenían apatía post-ictus basal, a los 12 meses el 35,71% todavía persistía.

Figura 7: Evolución de la apatía según la AES-C



En cambio, en la Figura 8 se observa la disminución de las puntuaciones tanto del BDI-II como de la MADRS, especialmente para el grupo de sujetos con apatía post-ictus basal (línea azul). Es decir, que la sintomatología depresiva siguió disminuyendo a pesar de que los sujetos tuvieran apatía post-ictus.

Figura 8: Evolución de la apatía según el BDI-II y MADRS



Descripción y evolución del rendimiento cognitivo post-ictus minor y/o ataque isquémico transitorio

La disfunción cognitiva en al menos un dominio cognitivo estuvo presente en 72 (87,8%) sujetos. La media del número de dominios cognitivos alterados fue de 2,5 (DE 1,6). Los déficits más frecuentes se observaron en la habilidad psicomotora (89%), la memoria verbal (43,2%), la atención y velocidad de procesamiento de la información (40,5%), la integración visuoespacial (36,1%) y las funciones ejecutivas (23,0%). Cabe destacar que sólo un sujeto tuvo un rendimiento deficitario en la capacidad de denominación. En cuanto al resultado de las escalas de cribado cognitivo, la puntuación mediana del MMSE en toda la muestra fue de 27 puntos (RI 25,0 – 29,0) y la del MoCA fue 24,5 (RI 22,0 – 27,0). En la Tabla 7 puede verse la frecuencia y porcentaje de afectación cognitiva desglosada para cada uno de los ocho dominios cognitivos.

Tabla 7: Descripción del rendimiento cognitivo basal

Dominio cognitivo	**Total n=82**
Memoria verbal	32 (43,2)
Memoria visual	7 (9,7)
Atención y VPI	30 (40,5)
Funciones ejecutivas	17 (23,0)
Denominación	1 (1,4)
Integración visuoespacial	26 (36,1)
Habilidad psicomotora	65 (89)
Praxis	6 (8,1)

Frecuencias (%)

La valoración cognitiva que se realizó a los 12 meses post-ictus indicó una mejoría en cuatro de los ocho dominios cognitivos evaluados. Globalmente, hubo una mejoría significativa en el rendimiento de memoria verbal ($p < 0,001$) y visual ($p = 0,041$), de atención y VPI ($p = 0,009$) y de funciones ejecutivas ($p = 0,001$). En la Figura 9 puede verse la evolución del rendimiento cognitivo según cada dominio evaluado durante el primer año post-ictus.

En la Figura 10 puede verse la prevalencia de deterioro cognitivo en ambos momentos temporales (basal y 12 meses), según si los sujetos presentan, o no, deterioro cognitivo. Destaca como el grupo de sujetos con deterioro cognitivo (3 o más dominios cognitivos alterados) pasó del 39,19% en la evaluación basal al 28,57% en la evaluación final a los 12 meses.

Figura 9: Evolución del deterioro cognitivo durante el primer año post-ictus

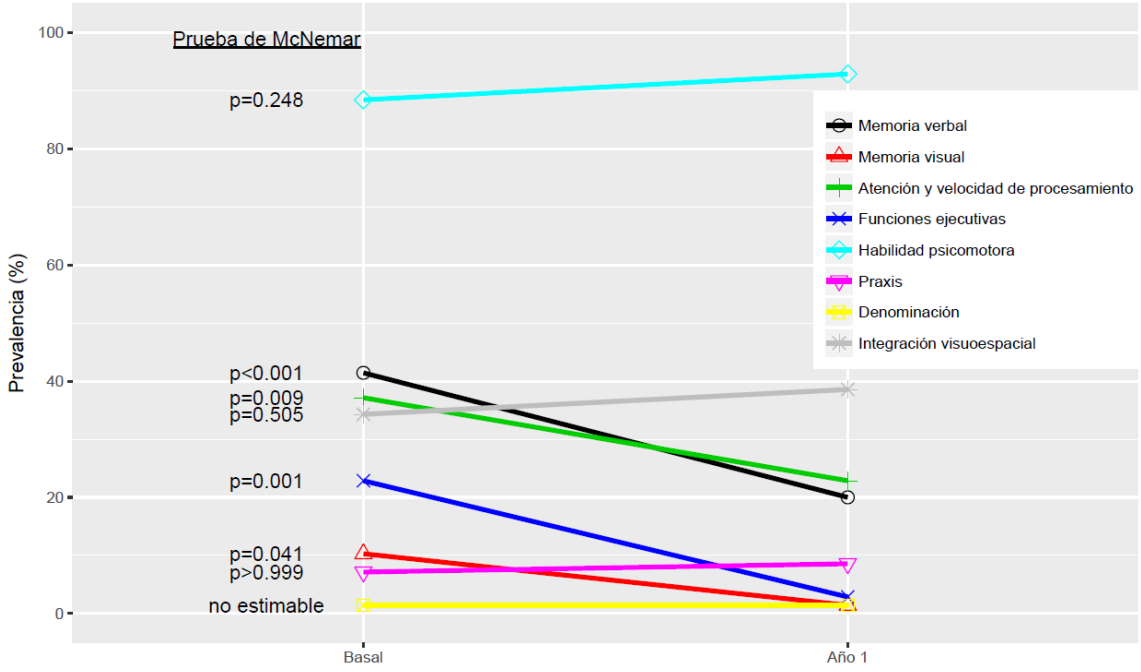
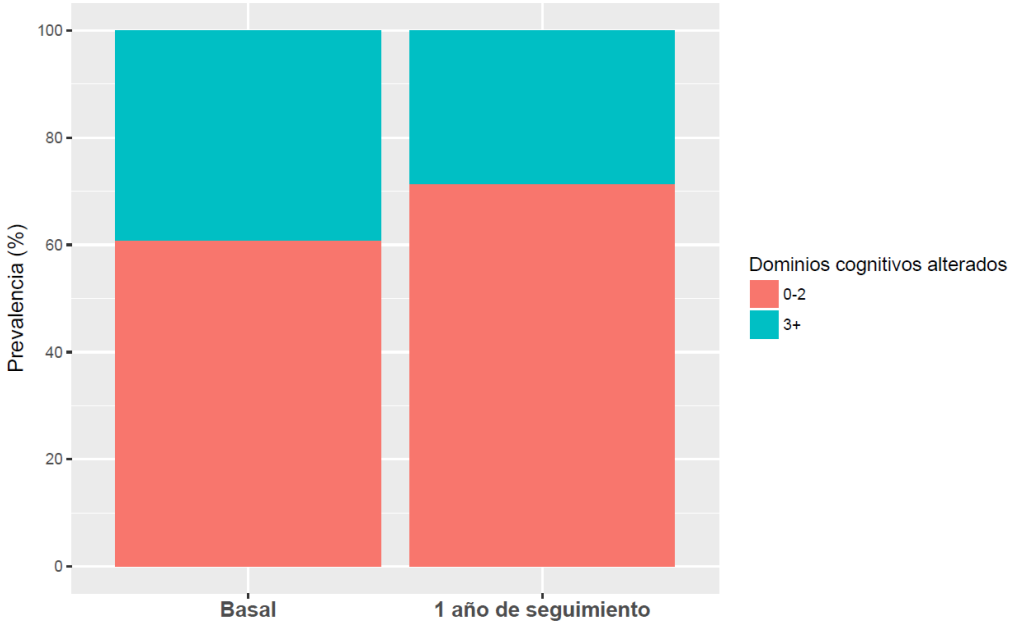
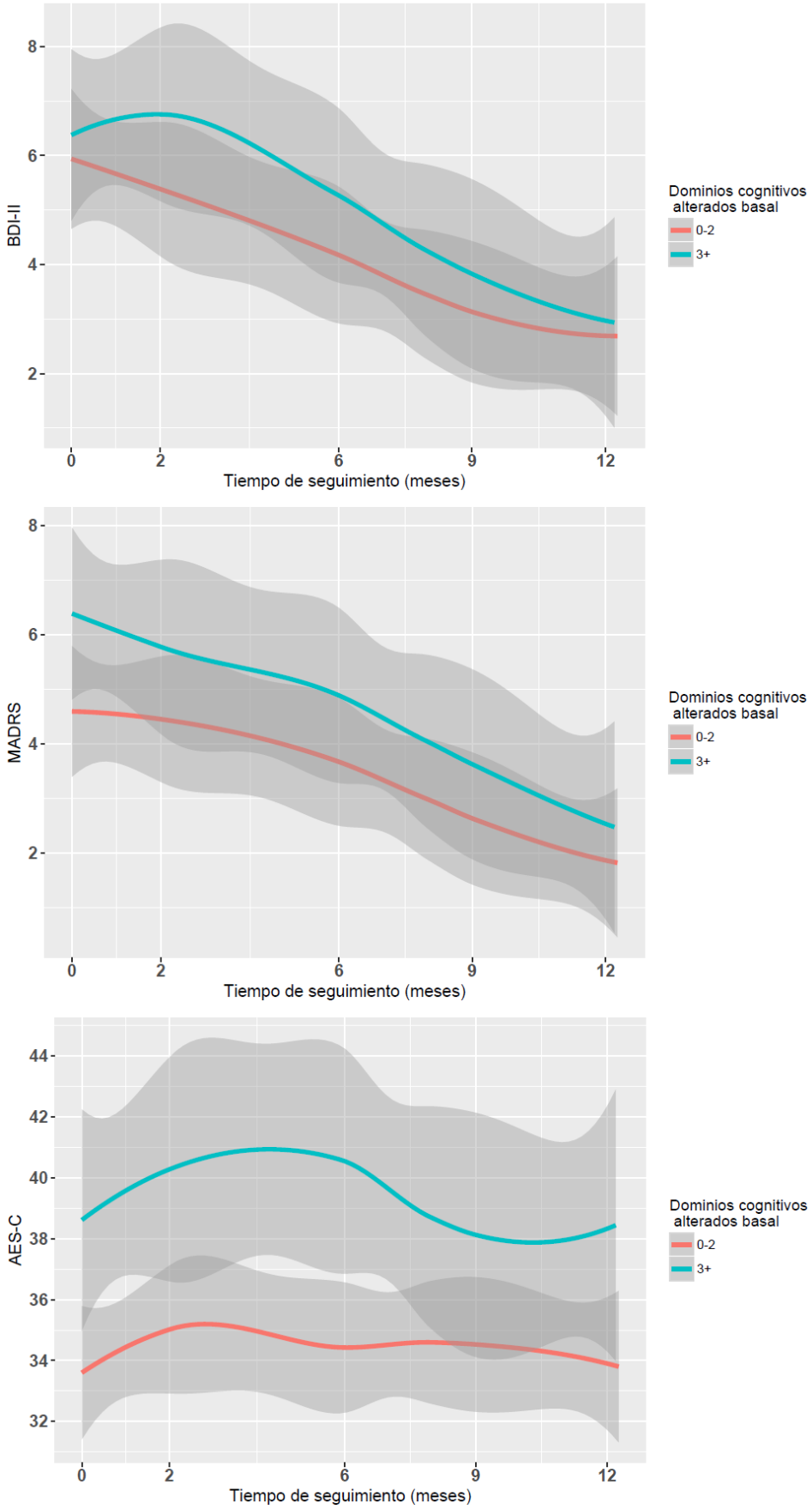


Figura 10: Prevalencia de dominios cognitivos alterados basal y final



Por último, en la Figura 11 se presentan los gráficos de evolución de los sujetos con y sin deterioro cognitivo según las escalas clínicas de depresión y apatía. Tanto en el BDI-II como en la MADRS se observa una disminución del nivel de depresión para ambos grupos. Es decir, que en ambos grupos (sujetos con y deterioro cognitivo) hubo una diminución de la puntuación en las escalas de depresión. En cambio, el nivel de apatía (AES-C) fluctuó durante los 12 meses de seguimiento.

Figura 11: Evolución del deterioro cognitivo según el BDI-II, MADRS y AES-C



Predictores de la depresión post-ictus y de la apatía basal

Para el análisis de las variables explicativas de la DPI basal se dividió la muestra según el diagnóstico clínico utilizando los criterios del DSM-5 entre sujetos sanos (n = 53, 64,63%) y sujetos con DPI (n = 29, 35,36%). El análisis bivariado de la DPI basal arrojó resultados significativos en algunas variables (Tabla 8). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos según la situación laboral (p = 0,029), al consumo de alcohol y tabaquismo (p = 027), y la diabetes mellitus (p = 0,019). También se observaron diferencias significativas según la presencia de antecedentes psiquiátricos previos (p = 0,006). Cabe destacar que la puntuación del NIHSS (indicador de gravedad del ictus) se situó al límite de la significación estadística (p = 0,063).

En cuanto a las variables de afectividad, se observaron diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de los dos test que miden sintomatología depresiva, tanto el BDI-II (p < 0,001) como la MADRS (p < 0,001). También se observaron diferencias en la escala de apatía AES-C (p = 0,046) y en la de calidad de vida ECVI-38 (p = 0,001). La exposición previa a tratamientos psicofarmacológicos se asoció con la DPI basal (p < 0,001). A nivel cognitivo los sujetos con DPI basal tuvieron peores puntuaciones en el MMSE (p = 0,005). No se observaron diferencias en las variables de neuroimagen entre los sujetos con y sin DPI.

Tabla 8: Análisis bivariado de la depresión post-ictus basal

	Sujetos sanos n=53	**Sujetos con DPI n=29**	**Valor p**
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	66,6 (11,0)	65,8 (11,1)	0,751
Sexo:			0,483
Hombre	40 (75,5)	19 (65,5)	
Mujer	13 (24,5)	10 (34,5)	
Estado civil:			0,296
Casado	37 (69,8)	26 (89,7)	
Viudo	9 (17,0)	2 (6,9)	
Divorciado / separado	5 (9,4)	1 (3,4)	
Soltero	2 (3,8)	0 (0,0)	
Situación laboral:			**0,039***
Activo	17 (32,1)	5 (17,2)	
Desempleado	1 (1,9)	3 (10,3)	
Jubilado	34 (64,2)	17 (58,6)	
Incapacidad laboral	1 (1,9)	4 (13,8)	
Nivel de estudios:			0,240
Estudios primarios	34 (64,2)	23 (79,3)	
Estudios secundarios o superiores	19 (35,8)	6 (20,7)	
Consumo alcohol ocasional	27 (50,9)	11 (37,9)	0,369

Continuación	**Sujetos sanos n=53**	**Sujetos con DPI n=29**	**Valor p**
Tabaquismo:			0,267
No fumador	18 (34,0)	13 (44,8)	
Exfumador	17 (32,1)	11 (37,9)	
Fumador	18 (34,0)	5 (17,2)	
Alcohol y tabaquismo	12 (22,6)	1 (3,4)	**0,027***
Diabetes mellitus	14 (26,4)	16 (55,2)	**0,019***
Hipertensión	37 (69,8)	19 (65,5)	0,880
Dislipemia	23 (43,4)	14 (48,3)	0,847
Fibrilación auricular	3 (5,7)	2 (6,9)	<0,999
Antecedentes psiquiátricos previos	12 (22,6)	16 (55,2)	**0,006***
Antecedentes familiares:			0,331
Neurológicos	18 (34,0)	12 (41,4)	
Psiquiátricos	5 (9,4)	5 (17,2)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,063
Ictus previo	9 (17)	5 (17,2)	<0,999
Etiología del ictus[1]:			0,516
Aterotrombótico	10 (18,9)	8 (27,6)	
Cardioembólico	9 (17,0)	4 (13,8)	
Lacunar	14 (26,4)	4 (13,8)	
Indeterminado	20 (37,7)	13 (44,8)	
Variables afectivas			
Índice Barthel	100,0 (95,0-100,0)	100,0 (85,0-100,0)	0,093
mRS	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,081
AES-C	33,0 (27,0-39,0)	40,0 (29,0-46,0)	**0,046***
BDI-II	4,0 (2,0-6,0)	9,0 (6,0-14,0)	**<0,001***
MADRS	3,0 (2,0-5,0)	9,0 (4,0-11,0)	**<0,001***
ECVI-38	7,2 (3,9-12,5)	13,8 (9,2-20,4)	**0,001***
Tratamiento psicofarmacológico previo	6 (11,3)	15 (51,7)	**<0,001***
Variables cognitivas			
MMSE	28,0 (26,0-29,0)	26,0 (24,0-28,0)	**0,005***
MoCA	24,0 (22,0-27,0)	25,0 (19,0-26,0)	0,552
CI	92,4 (10,3)	90,0 (8,5)	0,286
Deterioro cognitivo:			0,343
Sin deterioro cognitivo (0-2)	31 (66,0)	14 (51,9)	
Deterioro cognitivo (3+)	16 (34,0)	13 (48,1)	
Deterioro memoria verbal	18 (38,3)	14 (51,9)	0,374
Deterioro memoria visual	2 (4,3)	5 (19,2)	0,090
Deterioro atención / VPI	19 (40,4)	11 (40,7)	<0,999
Deterioro funciones ejecutivas	11 (23,4)	6 (22,2)	<0,999
Deterioro denominación	0 (0)	1 (3,7)	0,365
Deterioro habilidad psicomotora	41 (87,2)	24 (92,3)	0,703
Deterioro integración visuoespacial	18 (38,3)	14 (51,9)	0,408
Deterioro praxis	3 (6,4)	3 (11,1)	0,662
Variables de neuroimagen			
DF:			0,708
DF negativa	19 (37,3)	12 (44,4)	
DF positiva	32 (62,7)	15 (55,6)	

Continuación	**Sujetos sanos n=53**	**Sujetos con DPI n=29**	**Valor p**
Clasificación DF:			0,948
DF negativa	19 (37,3)	12 (44,4)	
SPOT	11 (21,6)	5 (18,5)	
Cortical	10 (19,6)	4 (14,8)	
Subcortical	11 (21,6)	6 (22,2)	
Lesión lóbulo frontal	5 (9,8)	2 (7,4)	<0,999
Lesión lóbulo temporal	6 (11,8)	3 (11,1)	<0,999
Lesión lóbulo parietal	6 (11,8)	4 (14,8)	0,731
Lesión lóbulo occipital	1 (2,0)	2 (7,4)	<0,999
Lesión Tálamo	1 (2,0)	2 (7,4)	0,274
Lesión ganglios basales	3 (5,9)	1 (3,7)	<0,999
Lesión en sustancia blanca subcortical	2 (3,9)	2 (7,4)	0,606
Tronco cerebral	1 (2,0)	1 (3,7)	<0,999
Cerebelo	0 (0)	1 (3,7)	0,346
Territorio ACA	3 (5,9)	1 (3,7)	<0,999
Territorio cortical ACM	15 (29,4)	6 (22,2)	0,680
Territorio subcortical ACM	7 (13,7)	2 (7,4)	0,485
Territorio ACP	1 (2,0)	0 (0)	<0,999
Arterias penetrantes	8 (15,7)	4 (14,8)	<0,999
Volumen total DF	0,7 (0,2-2,1)	1,0 (0,3-3,5)	0,446
Presencia de MHC	6 (11,8)	4 (14,8)	0,731
Presencia de MHC corticales	4 (7,8)	1 (3,7)	0,654
Presencia de MHC profundas	5 (9,8)	3 (11,1)	<0,999
Puntuación Fazekas PVL			0,343
0	20 (37,7)	16 (55,2)	
1	13 (24,5)	3 (10,3)	
2	10 (18,9)	4 (13,8)	
3	10 (18,9)	6 (20,7)	
Puntuación Fazekas HSBP			<0,999
0	23 (43,4)	12 (41,4)	
1	19 (35,8)	11 (37,9)	
2	8 (15,1)	5 (17,2)	
3	3 (5,7)	1 (3,4)	
Infartos crónicos profundos	12 (23,5)	2 (7,4)	0,120
Infartos crónicos corticales	7 (14,0)	4 (15,4)	<0,999

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.

Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.

[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).

* indica significación estadística p<0,05

A continuación se muestran los resultados del análisis multivariado para la depresión post-ictus basal en la Tabla 9.

Tabla 9: Análisis multivariado para la depresión post-ictus basal

Variable	Modelo A		Modelo B		Modelo D	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
BDI-II	1,35 (1,19 – 1,58)	<0,001	-	-	-	-
ECVI-38	-	-	1,09 (1,03 – 1,16)	0,006	-	-
MMSE	-	-	0,78 (0,63 – 0,94)	0,014	-	-
Antecedentes psiquiátricos	-	-	-	-	6,25 (1,98 – 22,92)	0,003
NIHSS	-	-	-	-	6,60 (2,12 – 24,55)	0,002
DM	-	-	-	-	4,04 (1,34 – 13,23)	0,015
H-L test, p-valor	0,825		0,699		0,941	
ABC ROC (IC 95%)	0,820 (0,723 – 0,918)		0,758 (0,65 – 0,866)		0,793 (0,695 – 0,891)	

Abreviaciones: BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; ECVI-38: Escala Calidad de Vida para el Ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; NIHSS: *National Insititute of Health Stroke Scale*; DM: Diabetes Mellitus; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva.

El BDI-II se erigió como un único predictor independiente de la DPI basal (OR 1,35; IC 95% 1,19 – 1,58). El Modelo B incorporó como predictores de DPI basal el MMSE (OR 0,78; IC 95% 0,63 – 0,94) y el ECVI-38 (OR 1,09; IC 95% 1,03 – 1,16). Finalmente se analizó el valor predictivo de las variables clínicas (Modelo C), observándose que tanto los antecedentes psiquiátricos personales (OR 6,25; IC 95% 1,98 – 22,92), como la puntuación en la escala NIHSS (OR 6,60; IC 95% 2,12 – 24,55) y el antecedente de diabetes mellitus (OR 4,04; IC 95% 1,34 – 13,23) fueron predictores independientes para el desarrollo de DPI basal. Los tres modelos ajustados mostraron buena calibración, obteniendo valores esperados cercanos a los observados. El modelo A fue el que presentó una mayor capacidad de discriminación. No se presenta el Modelo C dado no aportó nuevos factores predictores a los otros tres modelos.

Igualmente se analizaron las variables asociadas a la presencia de apatía basal. Existe comorbilidad entre depresión y apatía, a la vez que se ha descrito la posibilidad de padecer un síndrome de apatía independiente del trastorno depresivo. En la Tabla 10 pueden verse los resultados del análisis bivariado, dividiendo a la muestra entre los sujetos con (n = 36, 43,90%) y sin apatía clínicamente relevante (n = 46, 56,09%), separados mediante el punto de crte de 37 en la escala AES-C.

Tabla 10: Análisis bivariado de la apatía post-ictus basal

	Sin apatía n=46	Con apatía n=36	Valor p
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	66,8 (11,1)	65,8 (10,9)	0,691
Sexo:			0,075
Hombre	29 (63,0)	30 (83,3)	
Mujer	17 (37,0)	6 (16,7)	
Estado civil:			0,541
Casado	33 (71,7)	30 (83,3)	
Viudo	7 (15,2)	4 (11,1)	
Divorciado / separado	5 (10,9)	1 (2,8)	
Soltero	1 (2,2)	1 (2,8)	
Situación laboral:			0,058
Activo	14 (30,4)	8 (22,2)	
Desempleado	2 (4,3)	2 (5,6)	
Jubilado	30 (65,2)	21 (58,3)	
Incapacidad laboral	0 (0,0)	5 (13,9)	
Nivel de estudios:			0,818
Estudios primarios	31 (67,4)	26 (72,2)	
Estudios secundarios o superiores	15 (32,6)	10 (27,8)	
Consumo alcohol ocasional	13 (28,3)	25 (69,4)	**<0,001***
Tabaquismo:			0,683
No fumador	19 (41,3)	12 (33,3)	
Exfumador	14 (30,4)	14 (38,9)	
Fumador	13 (28,3)	10 (27,8)	
Alcohol y tabaquismo	7 (15,2)	6 (16,7)	<0,999
Diabetes mellitus	16 (34,8)	14 (38,9)	0,879
Hipertensión	32 (69,6)	24 (66,7)	0,967
Dislipemia	19 (41,3)	18 (50,0)	0,574
Fibrilación auricular	3 (6,5)	2 (5,6)	<0,999
Antecedentes psiquiátricos previos	13 (28,3)	15 (41,7)	0,300
Antecedentes familiares:			0,128
Neurológicos	20 (43,5)	10 (27,8)	
Psiquiátricos	3 (6,5)	7 (19,4)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,092
Ictus previo	4 (8,7)	10 (27,8)	**0,047***
Etiología del ictus[1]:			0,464
Aterotrombótico	9 (19,6)	9 (25,0)	
Cardioembólico	6 (13,0)	7 (19,4)	
Lacunar	9 (19,6)	9 (25,0)	
Indeterminado	22 (47,8)	11 (30,6)	
Variables afectivas			
Índice Barthel	100,0 (95,0-100,0)	97,5 (88,8-100,0)	0,092
mRS	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,188
BDI-II	4,0 (2,0-7,5)	6,0 (3,8-11,0)	**0,013***
MADRS	3,0 (1,2-5,0)	7,0 (3,8-11,0)	**0,002***
ECVI-38	9,5 (5,4-12,5)	12,8 (6,2-19,7)	**0,047***
Diagnóstico de DPI			0,198
Sin DPI	33 (71,7)	20 (55,6)	
Con DPI	13 (28,3)	16 (44,4)	

Continuación	**Sin apatía n=46**	**Con apatía n=36**	**Valor p**
Variables cognitivas			
MMSE	28,0 (25,0-29,0)	27,0 (26,0-29,0)	0,565
MoCA	24,0 (21,0-26,0)	25,0 (23,0-27,0)	0,412
CI	93,3 (9,8)	89,4 (9,2)	0,075
Deterioro cognitivo:			0,129
Sin deterioro cognitivo (0-2)	28 (70,0)	17 (50,0)	
Deterioro cognitivo (3+)	12 (30,0)	17 (50,0)	
Deterioro memoria verbal	15 (37,5)	17 (50,0)	0,397
Deterioro memoria visual	4 (10,5)	3 (8,8)	<0,999
Deterioro atención / VPI	14 (35,0)	16 (47,1)	0,415
Deterioro funciones ejecutivas	8 (20,0)	9 (26,5)	0,702
Deterioro denominación	0 (0,0)	1 (2,9)	0,459
Deterioro habilidad psicomotora	33 (84,6)	32 (94,1)	0,271
Deterioro integración visuoespacial	12 (30,0)	15 (44,1)	0,310
Deterioro praxis	3 (7,5)	3 (8,8)	<0,999
Variables de neuroimagen			
DF:			0,849
DF negativa	18 (41,9)	13 (37,1)	
DF positiva	25 (58,1)	22 (62,9)	
Clasificación DF:			0,462
DF negativa	18 (41,9)	13 (37,1)	
SPOT	6 (14,0)	10 (28,6)	
Cortical	9 (20,9)	5 (14,3)	
Subcortical	10 (23,3)	7 (20,0)	
Lesión lóbulo frontal	3 (7,0)	4 (11,4)	0,694
Lesión lóbulo temporal	5 (11,6)	4 (11,4)	<0,999
Lesión lóbulo parietal	3 (7,0)	7 (20,0)	0,103
Lesión lóbulo occipital	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Lesión Tálamo	2 (4,7)	1 (2,9)	<0,999
Lesión ganglios basales	0 (0,0)	4 (11,4)	**0,037***
Lesión en sustancia blanca subcortical	2 (4,7)	2 (5,7)	<0,999
Tronco cerebral	1 (2,3)	1 (2,9)	<0,999
Cerebelo	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Territorio ACA	2 (4,7)	2 (5,7)	<0,999
Territorio cortical ACM	11 (25,6)	10 (28,6)	0,969
Territorio subcortical ACM	3 (7,0)	6 (17,1)	0,285
Territorio ACP	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Arterias penetrantes	6 (14,0)	6 (17,1)	0,942
Volumen total DF	0,8 (0,2-3,0)	0,8 (0,2-2,3)	0,835
Presencia de MHC	5 (11,6)	5 (14,3)	0,746
Presencia de MHC corticales	3 (7,0)	2 (5,7)	<0,999
Presencia de MHC profundas	3 (7,0)	5 (14,3)	0,456
Puntuación Fazekas PVL			**0,049***
0	25 (54,3)	11 (30,6)	
1	5 (10,9)	11 (30,6)	
2	6 (13,0)	8 (22,2)	
3	10 (21,7)	6 (16,7)	

Continuación	**Sin apatía n=46**	**Con apatía n=36**	**Valor p**
Puntuación Fazekas HSBP			0,615
0	21 (45,7)	14 (38,9)	
1	14 (30,4)	16 (44,4)	
2	8 (17,4)	5 (13,9)	
3	3 (6,5)	1 (2,8)	
Infartos crónicos profundos	9 (20,9)	5 (14,3)	0,643
Infartos crónicos corticales	5 (11,9)	6 (17,6)	0,527

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía ; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; DPI: depresión post-ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).
* indica significación estadística p<0,05

Según nuestros resultados, el consumo de alcohol y antecedentes personales de ictus están asociados a un mayor nivel de apatía. Dada la asociación entre los síntomas depresivos y de apatía, también se observaron diferencias significativas tanto en el BDI-II (p = 0,013) como en la MADRS (p = 0,002). Los sujetos con apatía reportaron una peor calidad de vida (ECVI-38 p = 0,047) respecto a los sujetos sin apatía. Por lo que refiere a las variables cognitivas no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Por último, en relación a los hallazgos de neuroimagen, la presencia de lesión aguda en los ganglios basales (p = 0,037) y la puntuación de la escala Fazekas PVL (p = 0,049) se asociaron con apatía basal.

En la Tabla 11 pueden verse los resultados del análisis multivariado.

Tabla 11: Análisis multivariado de la apatía post-ictus basal

Variable	Modelo A		Modelo C	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MADRS	1,18 (1,06 – 1,32)	0,003	-	-
Consumo de alcohol	-	-	8,42 (2,94 – 27,80)	0,001
DPI	-	-	3,43 (1,16 – 11,36)	0,032
Ictus previo	-	-	5,00 (1,31 – 23,03)	0,025
H-L test, p-valor	0,968		0,428	
ABC ROC (IC 95%)	0,699 (0,584 – 0,814)		0,795 (0,699 – 0,891)	

Abreviaciones: MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; DPI: Depresión Post-Ictus; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva

Según el modelo A la escala de depresión MADRS fue el único factor predictor de la apatía (OR 1,18; IC 95% 1,06 – 1,32). En cambio, teniendo en cuenta el resto de características basales (Modelo C), se observó que el consumo de alcohol (OR 8,42; IC 95% 2,94 – 27,80), el diagnóstico clínico de DPI (OR 3,43; IC 95% 1,16 – 11,36) y haber sufrido ictus previo (OR 5,00; IC 95% 1,31 – 23,03) eran predictores independientes de tener apatía basal. Los modelos mostraron buena calibración. La mayor capacidad predictiva se alcanzó con la incorporación de variables clínicas en el modelo. No se presentan los Modelos B y D del análisis multivariado porque no aportaron nuevos factores predictores.

Por tanto, parece que para el diagnóstico basal de DPI fueron predictores independientes la puntuación de las escalas BDI-II y ECVI-38, así como el MMSE, tener antecedentes psiquiátricos personales, la puntación en la escala NIHSS y tener antecedente de diabetes mellitus. En cambio, para la apatía basal lo fueron la puntuación de la escala MADRS, el consumo de alcohol, haber sufrido un ictus previo y tener diagnóstico de DPI basal.

Predictores de deterioro cognitivo basal

En cuanto al rendimiento cognitivo, se presentan los resultados dividiendo a la muestra entre los sujetos sin deterioro cognitivo relevante (n = 45, 60,81%) y aquellos que presentan deterioro cognitivo (n = 29, 39,19%). Se consideró deterioro cognitivo relevante la afectación en 3 o más dominios cognitivos. En la Tabla 12 se muestran los resultados del análisis bivariado.

Tabla 12: Análisis bivariado del deterioro cognitivo post-ictus basal

	Sin deterioro cognitivo N=45	Con deterioro cognitivo N=29	Valor p
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	66,5 (10,1)	64,7 (12,3)	0,507
Sexo:			0,606
Hombre	32 (71,1)	23 (79,3)	
Mujer	13 (28,9)	6 (20,7)	
Estado civil:			0,769
Casado	34 (75,6)	25 (86,2)	
Viudo	7 (15,6)	3 (10,3)	
Divorciado / separado	2 (4,4)	1 (3,4)	
Soltero	2 (4,4)	0 (0,0)	
Situación laboral:			0,661
Activo	14 (31,1)	7 (24,1)	
Desempleado	3 (6,7)	1 (3,4)	
Jubilado	26 (57,8)	18 (62,1)	
Incapacidad laboral	2 (4,4)	3 (10,3)	
Nivel de estudios:			**0,020***
Estudios primarios	26 (57,8)	25 (86,2)	
Estudios secundarios o superiores	19 (42,2)	4 (13,8)	
Consumo alcohol ocasional	18 (40,0)	16 (55,2)	0,299
Tabaquismo:			0,443
No fumador	20 (44,4)	9 (31,0)	
Exfumador	13 (28,9)	12 (41,4)	
Fumador	12 (26,7)	8 (27,6)	
Alcohol y tabaquismo	6 (13,3)	5 (17,2)	0,742
Diabetes mellitus	13 (28,9)	14 (48,3)	0,149
Hipertensión	27 (60,0)	21 (72,4)	0,399
Dislipemia	20 (44,4)	13 (44,8)	<0,999
Fibrilación auricular	3 (6,7)	1 (3,4)	<0,999
Antecedentes psiquiátricos previos	15 (33,3)	10 (34,5)	<0,999
Antecedentes familiares:			0,305
Neurológicos	19 (42,2)	7 (24,1)	
Psiquiátricos	5 (11,1)	4 (13,8)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,219
Ictus previo	7 (15,6)	5 (17,2)	<0,999
Etiología del ictus[1]:			0,590
Aterotrombótico	9 (20,0)	7 (24,1)	
Cardioembólico	5 (11,1)	6 (20,7)	
Lacunar	12 (26,7)	5 (17,2)	
Indeterminado	19 (42,2)	11 (37,9)	
Variables afectivas			
Índice Barthel	100,0 (95,0-100,0)	100,0 (90,0-100,0)	0,355
mRS	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,148
AES-C	33,6 (7,8)	38,6 (9,9)	**0,027***
BDI-II	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (2,0-11,0)	0,693
MADRS	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (2,0-11,0)	0,186
ECVI-38	8,6 (4,6-13,8)	11,8 (7,2-18,4)	0,057

Continuación	**Sin deterioro cognitivo N=45**	**Con deterioro cognitivo N=29**	**Valor p**
Diagnóstico de DPI			0,343
Sin DPI	31 (68,9)	16 (55,2)	
Con DPI	14 (31,1)	13 (44,8)	
Variables cognitivas			
MMSE	28,0 (26,0-29,0)	26,0 (24,0-28,0)	**0,014***
MoCA	24,0 (23,0-27,0)	24,0 (19,0-26,0)	0,150
CI	95,1 (8,5)	86,0 (8,7)	**<0,001***
Deterioro memoria verbal	10 (22,2)	22 (75,9)	**<0,001***
Deterioro memoria visual	0 (0,0)	7 (25,0)	**0,001***
Deterioro atención / VPI	6 (13,3)	24 (82,8)	**<0,001***
Deterioro funciones ejecutivas	2 (4,4)	15 (51,7)	**<0,001***
Deterioro denominación	0 (0,0)	1 (3,4)	0,392
Deterioro habilidad psicomotora	38 (86,4)	27 (93,1)	0,465
Deterioro integración visuoespacial	5 (11,1)	22 (75,9)	**<0,001***
Deterioro praxis	3 (6,7)	3 (10,3)	0,673
Variables de neuroimagen			
DF:			0,288
DF negativa	21 (47,7)	9 (32,1)	
DF positiva	23 (52,3)	19 (67,9)	
Clasificación DF:			0,164
DF negativa	21 (47,7)	9 (32,1)	
SPOT	5 (11,4)	9 (32,1)	
Cortical	7 (15,9)	5 (17,9)	
Subcortical	11 (25,0)	5 (17,9)	
Lesión lóbulo frontal	4 (9,1)	1 (3,6)	0,642
Lesión lóbulo temporal	4 (9,1)	5 (17,9)	0,297
Lesión lóbulo parietal	3 (6,8)	6 (21,4)	0,140
Lesión lóbulo occipital	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Lesión Tálamo	2 (4,5)	1 (3,6)	<0,999
Lesión ganglios basales	3 (6,8)	1 (3,6)	<0,999
Lesión en sustancia blanca subcortical	4 (9,1)	0 (0,0)	0,152
Tronco cerebral	1 (2,3)	1 (3,6)	<0,999
Cerebelo	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Territorio ACA	2 (4,5)	1 (3,6)	<0,999
Territorio cortical ACM	8 (18,2)	11 (39,3)	0,088
Territorio subcortical ACM	4 (9,1)	4 (14,3)	0,703
Territorio ACP	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Arterias penetrantes	8 (18,2)	3 (10,7)	0,511
Volumen total DF	0,5 (0,2-1,0)	1,9 (0,5-3,8)	0,065
Presencia de MHC	7 (15,9)	3 (10,7)	0,730
Presencia de MHC corticales	4 (9,1)	1 (3,6)	0,642
Presencia de MHC profundas	5 (11,4)	3 (10,7)	<0,999
Puntuación Fazekas PVL			0,281
0	21 (46,7)	12 (41,4)	
1	5 (11,1)	8 (27,6)	
2	8 (17,8)	5 (17,2)	
3	11 (24,4)	4 (13,8)	

Continuación	**Sin deterioro cognitivo N=45**	**Con deterioro cognitivo N=29**	**Valor p**
Puntuación Fazekas HSBP			0,567
0	18 (40,0)	11 (37,9)	
1	15 (33,3)	14 (48,3)	
2	9 (20,0)	3 (10,3)	
3	3 (6,7)	1 (3,4)	
Infartos crónicos profundos	8 (18,2)	4 (14,3)	0,755
Infartos crónicos corticales	6 (13,6)	4 (15,4)	<0,999

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía ; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; DPI: depresión post-ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).
* indica significación estadística p<0,05

Los sujetos con estudios primarios presentaron una mayor afectación cognitiva que aquellos con estudios superiores (p = 0,020). En cuanto a las variables afectivas, se observaron diferencias significativas entre los grupos en el nivel de apatía (AES-C p = 0,027), con mayor apatía para el grupo con afectación cognitiva. Como era de esperar, hubo diferencias significativas en prácticamente todas las variables que miden rendimiento cognitivo, excepto en aquellas que miden funciones psicomotoras (praxis y habilidad psicomotora) y denominación. En relación a las variables de neuroimagen, no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tendencia a la significación con respecto al volumen de la lesión (p = 0,065) y a la afectación cortical de la ACM (p = 0,088).

Se presentan los resultados del análisis multivariado para el deterioro cognitivo basal en la Tabla 13. La exploración de posibles variables predictoras según los diferentes modelos mostró los mismos resultados entre el Modelo A y B, y entre el Modelo C y D. Se observó que el MMSE (OR 0,76; IC 95% 0,61 – 0,93), la escala de apatía AES-C (OR 1,07; IC 95% 1,01 – 1,14) y la valoración del nivel intelectual mediante el K-BIT (OR 0,887; IC 95% 0,81 – 0,94) eran buenos instrumentos para detectar el deterioro cognitivo basal (menor puntuación en el MMSE y K-BIT y mayor puntuación en la AES-C).

Tabla 13: Análisis multivariado del deterioro cognitivo post-ictus basal

Variable	Modelo A		Modelo C	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MMSE	0,76 (0,61 – 0,93)	0,009	-	-
AES-C	1,07 (1,01 – 1,14)	0,025	-	-
K-BIT	-	-	0,88 (0,81 – 0,94)	0,001
H-L test, p-valor	0,339		0,495	
ABC ROC (IC 95%)	0,738 (0,623 – 0,852)		0,782 (0,675 – 0,89)	

Abreviaciones: MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; K-BIT: Test Breve de Inteligencia de Kaufman Test; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva.

Predictores de la depresión post-ictus y de la apatía a los 12 meses

En 70 sujetos (85,36%) se consiguió finalizar el seguimiento longitudinal durante 12 meses. A los 12 meses, únicamente en 8 sujetos persistía la DPI (11,43%).

A continuación se presentan los resultados del análisis bivariado para la presencia de depresión post-ictus a los 12 meses (Tabla 14). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la situación laboral (p = 0,013) y también en tres variables clínicas: diabetes mellitus (p = 0,045), la puntuación de la escala NIHSS (p = 0,011) y la clasificación etiológica según TOAST (p = 0,017). En cuanto a las variables afectivas, hubo diferencias significativas entre los sujetos con y sin DPI a los 12 meses respecto la puntuación de la escala de apatía basal AES-C (p = 0,018). También hubo diferencias significativas en el tratamiento psicofarmacológico realizado (p = 0,023). Este hecho se explica porque un porcentaje importante de pacientes con DPI basal que recibieron tratamiento mejoraron y pasaron a engrosar la cohorte de sujetos sin DPI a los 12 meses. Por último, se asociaron a la DPI a los 12 meses las lesiones agudas del lóbulo parietal (p = 0,030) y la puntuación de la escala Fazekas HSBP (p = 0,041).

Tabla 14: Análisis bivariado de la depresión post-ictus a los 12 meses

	Sujetos sanos N=62	Sujetos con DPI N=8	Valor p
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	65,9 (11,3)	63,2 (9,1)	0,474
Sexo:			<0,999
Hombre	45 (72,6)	6 (75,0)	
Mujer	17 (27,4)	2 (25,0)	
Estado civil:			0,426
Casado	48 (77,4)	7 (87,5)	
Viudo	10 (16,1)	0 (0,0)	
Divorciado / separado	2 (3,2)	1 (12,5)	
Soltero	2 (3,2)	0 (0,0)	
Situación laboral:			**0,013***
Activo	19 (30,6)	1 (12,5)	
Desempleado	3 (4,8)	1 (12,5)	
Jubilado	38 (61,3)	3 (37,5)	
Incapacidad laboral	2 (3,2)	3 (37,5)	
Nivel de estudios:			0,700
Estudios primarios	43 (69,4)	5 (62,5)	
Estudios secundarios o superiores	19 (30,6)	3 (37,5)	
Consumo alcohol ocasional	28 (45,2)	2 (25,0)	0,452
Tabaquismo:			0,638
No fumador	27 (43,5)	2 (25,0)	
Exfumador	19 (30,6)	3 (37,5)	
Fumador	16 (25,8)	3 (37,5)	
Alcohol y tabaquismo	10 (16,1)	0 (0,0)	0,591
Diabetes mellitus	20 (32,3)	6 (75,0)	**0,045***
Hipertensión	41 (66,1)	4 (50,0)	0,443
Dislipemia	25 (40,3)	5 (62,5)	0,275
Fibrilación auricular	3 (4,8)	0 (0,0)	<0,999
Antecedentes psiquiátricos previos	20 (32,3)	4 (50,0)	0,432
Antecedentes familiares:			0,172
Neurológicos	25 (40,3)	1 (12,5)	
Psiquiátricos	6 (9,7)	2 (25,0)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	3,0 (2,0-3,0)	**0,011***
Ictus previo	8 (12,9)	3 (37,5)	0,105
Etiología del ictus[1]:			**0,017***
Aterotrombótico	12 (19,4)	4 (50,0)	
Cardioembólico	7 (11,3)	2 (25,0)	
Lacunar	14 (22,6)	2 (25,0)	
Indeterminado	29 (46,8)	0 (0,0)	
Variables afectivas			
Índice Barthel basal	100,0 (95,0-100,0)	95,0 (85,0-100,0)	0,321
mRS basal	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,204
AES-C basal	33,7 (7,8)	45,2 (10,6)	**0,018***
BDI-II basal	4,5 (3,0-7,8)	7,0 (2,8-13,2)	0,404
MADRS basal	4,0 (2,0-7,0)	6,5 (1,8-11,2)	0,441
ECVI-38 basal	9,5 (5,3-14,1)	13,8 (9,0-19,1)	0,123

Continuación	**Sujetos sanos N=62**	**Sujetos con DPI N=8**	**Valor p**
Diagnóstico de DPI basal			**<0,001***
Sin DPI	44 (71,0)	0 (0,0)	
Con DPI	18 (29,0)	8 (100,0)	
Tratamiento psicofarmacológico para la DPI	13 (21,9)	5 (62,5)	**0,023***
Variables cognitivas			
MMSE basal	27,0 (25,0-29,0)	27,5 (22,8-29,0)	0,696
MoCA basal	24,0 (21,2-26,0)	26,5 (23,2-28,2)	0,201
CI	91,7 (9,3)	92,1 (13,3)	0,931
Deterioro cognitivo:			0,124
Sin deterioro cognitivo (0-2)	42 (67,7)	3 (37,5)	
Deterioro cognitivo (3+)	20 (32,3)	5 (62,5)	
Deterioro memoria verbal basal	24 (38,7)	5 (62,5)	0,262
Deterioro memoria visual basal	6 (10,0)	1 (12,5)	<0,999
Deterioro atención / VPI basal	21 (33,9)	5 (62,5)	0,137
Deterioro funciones ejecutivas basal	13 (21,0)	3 (37,5)	0,372
Deterioro denominación basal	0 (0,0)	1 (12,5)	0,114
Deterioro habilidad psicomotora basal	54 (88,5)	7 (87,5)	<0,999
Deterioro integración visuoespacial basal	19 (30,6)	5 (62,5)	0,113
Deterioro praxis basal	3 (4,8)	2 (25,0)	0,097
Variables de neuroimagen			
DF:			0,451
DF negativa	28 (45,9)	2 (25,0)	
DF positiva	33 (54,1)	6 (75,0)	
Clasificación DF:			0,482
DF negativa	28 (45,9)	2 (25,0)	
SPOT	10 (16,4)	3 (37,5)	
Cortical	10 (16,4)	1 (12,5)	
Subcortical	13 (21,3)	2 (25,0)	
Lesión lóbulo frontal	4 (6,6)	1 (12,5)	0,471
Lesión lóbulo temporal	7 (11,5)	1 (12,5)	<0,999
Lesión lóbulo parietal	4 (6,6)	3 (37,5)	**0,030***
Lesión lóbulo occipital	1 (1,6)	0 (0,0)	<0,999
Lesión Tálamo	3 (4,9)	0 (0,0)	<0,999
Lesión ganglios basales	2 (3,3)	1 (12,5)	0,313
Sustancia blanca subcortical	3 (4,9)	1 (12,5)	0,396
Tronco cerebral	1 (1,6)	1 (12,5)	0,220
Cerebelo	1 (1,6)	0 (0,0)	<0,999
Territorio ACA	3 (4,9)	0 (0,0)	<0,999
Territorio cortical ACM	15 (24,6)	3 (37,5)	0,421
Territorio subcortical ACM	5 (8,2)	1 (12,5)	0,537
Territorio ACP	1 (1,6)	0 (0,0)	<0,999
Arterias penetrantes	9 (14,8)	1 (12,5)	<0,999
Volumen total DF	0,7 (0,2-3,0)	0,5 (0,1-1,0)	0,251
Presencia de MHC	8 (13,1)	1 (12,5)	<0,999
Presencia de MHC corticales	5 (8,2)	0 (0,0)	<0,999
Presencia de MHC profundas	6 (9,8)	1 (12,5)	<0,999

Continuación	**Sujetos sanos N=62**	**Sujetos con DPI N=8**	**Valor p**
Puntuación Fazekas PVL			0,903
0	29 (46,8)	3 (37,5)	
1	9 (14,5)	1 (12,5)	
2	11 (17,7)	2 (25,0)	
3	13 (21,0)	2 (25,0)	
Puntuación Fazekas HSBP			**0,041***
0	27 (43,5)	0 (0,0)	
1	21 (33,9)	6 (75,0)	
2	10 (16,1)	2 (25,0)	
3	4 (6,5)	0 (0,0)	
Infartos crónicos profundos	11 (18,0)	1 (12,5)	<0,999
Infartos crónicos corticales	8 (13,3)	2 (28,6)	0,279

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía ; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).
* indica significación estadística p<0,05

Dado que todos los pacientes con DPI a los 12 meses tenían DPI basal, el mejor predictor de la DPI a los 12 meses fue precisamente la presencia de DPI basal. Para poder determinar otros factores predictivos de la DPI a los 12 meses se optó por ajustar un modelo multivariado a la subpoblación con DPI basal. Al realizar el análisis multivariado incluyendo solamente a los sujetos con diagnóstico clínico de DPI basal (Tabla 15), el modelo resultante arrojó como único factor predictor para la DPI a los 12 meses la escala de apatía AES-C (OR 1,53; IC 95% 1,03 – 1,35). No hubo otros factores predictores para los otros modelos explorados (B, C y D).

Tabla 15: Análisis multivariado de la depresión post-ictus a los 12 meses (ajustado por la subpoblación con DPI basal)

Variable	**Modelo A**	
	OR (IC 95%)	Valor p
AES-C basal	1,53 (1,03 – 1,35)	0,026
H-L test, p-valor	0,401	
ABC ROC (IC 95%)	0,799 (0,569 − 1,028)	

Abreviaciones: AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva.

A continuación se presentan los resultados del análisis bivariado para la apatía a los 12 meses (Tabla 16), utilizando el mismo criterio para distinguir los dos grupos: sujetos sin apatía (n = 45, 64,28%) y sujetos con apatía clínicamente relevante (n = 25, 35,71%).

Tabla 16: Análisis bivariado de la apatía post-ictus a los 12 meses

	Sin apatía N=45	**Con apatía N=25**	**Valor p**
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	64,6 (11,3)	67,3 (10,4)	0,325
Sexo:			0,471
Hombre	31 (68,9)	20 (80,0)	
Mujer	14 (31,1)	5 (20,0)	
Estado civil:			0,944
Casado	36 (80,0)	19 (76,0)	
Viudo	6 (13,3)	4 (16,0)	
Divorciado / separado	2 (4,4)	1 (4,0)	
Soltero	1 (2,2)	1 (4,0)	
Situación laboral:			**0,006***
Activo	16 (35,6)	4 (16,0)	
Desempleado	2 (4,4)	2 (8,0)	
Jubilado	27 (60,0)	14 (56,0)	
Incapacidad laboral	0 (0,0)	5 (20,0)	
Nivel de estudios:			0,071
Estudios primarios	27 (60,0)	21 (84,0)	
Estudios secundarios o superiores	18 (40,0)	4 (16,0)	
Consumo alcohol ocasional	19 (42,2)	11 (44,0)	<0,999
Tabaquismo:			0,983
No fumador	19 (42,2)	10 (40,0)	
Ex-fumador	14 (31,1)	8 (32,0)	
Fumador	12 (26,7)	7 (28,0)	
Alcohol y tabaquismo	8 (17,8)	2 (8,0)	0,314
Diabetes mellitus	12 (26,7)	14 (56,0)	**0,030***
Hipertensión	30 (66,7)	15 (60,0)	0,766
Dislipemia	18 (40,0)	12 (48,0)	0,692
Fibrilación auricular	2 (4,4)	1 (4,0)	<0,999
Antecedentes psiquiátricos previos	14 (31,1)	10 (40,0)	0,626
Antecedentes familiares:			0,456
Neurológicos	19 (42,2)	7 (28,0)	
Psiquiátricos	4 (8,9)	4 (16,0)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,091
Ictus previo	6 (13,3)	5 (20,0)	0,506
Etiología del ictus[1]:			0,873
Aterotrombótico	10 (22,2)	6 (24,0)	
Cardioembólico	5 (11,1)	4 (16,0)	
Lacunar	10 (22,2)	6 (24,0)	
Indeterminado	20 (44,4)	9 (36,0)	
Variables afectivas			
Índice Barthel basal	100,0 (95,0-100,0)	95,0 (85,0-100,0)	**0,034***
mRS basal	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	**0,024***

Continuación	**Sin apatía N=45**	**Con apatía N=25**	**Valor p**
AES-C basal	31,0 (6,1)	42,4 (8,5)	**<0,001***
BDI-II basal	4,0 (2,0-7,0)	6,0 (4,0-9,0)	**0,043***
MADRS basal	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-9,0)	0,093
ECVI-38 basal	7,2 (5,3-12,5)	11,8 (9,2-18,4)	**0,011***
Diagnóstico de DPI basal			**0,007***
Sin DPI	34 (75,6)	10 (40,0)	
Con DPI	11 (24,4)	15 (60,0)	
Diagnóstico de DPI a los 12 meses			**0,002***
Sin DPI	44 (97,8)	18 (72,0)	
Con DPI	1 (2,2)	7 (28,0)	
Variables cognitivas			
MMSE basal	28,0 (25,0-29,0)	26,0 (24,0-28,0)	0,064
MoCA basal	24,0 (22,0-26,0)	24,0 (21,0-25,0)	0,694
CI	92,9 (9,1)	89,6 (10,6)	0,201
Deterioro cognitivo:			0,063
Sin deterioro cognitivo (0-2)	33 (73,3)	12 (48,0)	
Deterioro cognitivo (3+)	12 (26,7)	13 (52,0)	
Deterioro memoria verbal basal	16 (35,6)	13 (52,0)	0,278
Deterioro memoria visual basal	3 (6,8)	4 (16,7)	0,233
Deterioro atención / VPI basal	16 (35,6)	10 (40,0)	0,912
Deterioro funciones ejecutivas basal	8 (17,8)	8 (32,0)	0,289
Deterioro denominación basal	0 (0,0)	1 (4,0)	0,357
Deterioro habilidad psicomotora basal	37 (84,1)	24 (96,0)	0,243
Deterioro integración visuoespacial basal	13 (28,9)	11 (44,0)	0,311
Deterioro praxis basal	42 (93,3)	23 (92,0)	<0,999
Variables de neuroimagen			
DF:			0,489
DF negativa	21 (47,7)	9 (36,0)	
DF positiva	23 (52,3)	16 (64,0)	
Clasificación DF:			0,136
DF negativa	21 (47,7)	9 (36,0)	
SPOT	5 (11,4)	8 (32,0)	
Cortical	9 (20,5)	2 (8,0)	
Subcortical	9 (20,5)	6 (24,0)	
Lesión lóbulo frontal	3 (6,8)	2 (8,0)	<0,999
Lesión lóbulo temporal	4 (9,1)	4 (16,0)	0,448
Lesión lóbulo parietal	3 (6,8)	4 (16,0)	0,245
Lesión lóbulo occipital	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Lesión Tálamo	1 (2,3)	2 (8,0)	0,296
Lesión ganglios basales	2 (4,5)	1 (4,0)	<0,999
Lesión en sustancia blanca subcortical	2 (4,5)	2 (8,0)	0,617
Tronco cerebral	1 (2,3)	1 (4,0)	<0,999
Cerebelo	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999
Territorio ACA	2 (4,5)	1 (4,0)	<0,999
Territorio cortical ACM	9 (20,5)	9 (36,0)	0,259
Territorio subcortical ACM	4 (9,1)	2 (8,0)	<0,999
Territorio ACP	1 (2,3)	0 (0,0)	<0,999

Continuación	**Sin apatía N=45**	**Con apatía N=25**	**Valor p**
Arterias penetrantes	7 (15,9)	3 (12,0)	0,737
Volumen total DF	0,7 (0,2-1,8)	1,0 (0,3-3,0)	0,502
Presencia de MHC	6 (13,6)	3 (12,0)	<0,999
Presencia de MHC corticales	3 (6,8)	2 (8,0)	<0,999
Presencia de MHC profundas	4 (9,1)	3 (12,0)	0,698
Puntuación Fazekas PVL			0,126
0	25 (55,6)	7 (28,0)	
1	6 (13,3)	4 (16,0)	
2	6 (13,3)	7 (28,0)	
3	8 (17,8)	7 (28,0)	
Puntuación Fazekas HSBP			0,078
0	22 (48,9)	5 (20,0)	
1	14 (31,1)	13 (52,0)	
2	6 (13,3)	6 (24,0)	
3	3 (6,7)	1 (4,0)	
Infartos crónicos profundos	9 (20,5)	3 (12,0)	0,515
Infartos crónicos corticales	3 (7,0)	7 (29,2)	**0,028***

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía ; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; DPI: depresión post-ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).
* indica significación estadística p<0,05

Destacaron las diferencias significativas entre ambos grupos en la situación laboral (p = 0,006) y la DM (p = 0,030). En cuanto a las variables afectivas, hubo diferencias en casi todos los instrumentos, excepto en la MADRS. Se observaron también diferencias significativas tanto en la variable de diagnóstico clínico de DPI basal (p = 0,007) como a los 12 meses (p = 0,002). Se observó que los sujetos con apatía a los 12 meses tenían más infartos crónicos corticales (p = 0,028). En las variables cognitivas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En cuanto al análisis multivariado para la apatía a los 12 meses se presentan los resultados en la Tabla 17. Este análisis fue ajustado por la variable apatía basal. Los resultados del Modelo A indicaron que el MMSE basal (OR 0,78; IC 95% 0,58 – 0,99) y la AES-C basal (OR 1,25; IC 95% 1,14 – 1,42) fueron predictores independientes de la apatía a los 12 meses. Según el modelo C aparecieron como variables explicativas el nivel de estudios secundarios o superior (OR 0,19; IC 95% 0,03 – 0,93) así como el diagnóstico de DPI basal (OR 4,34; IC 95% 1,08 –

19,85). Dado que el valor de la OR de la variable nivel de estudios es inferior a 1, indica justamente que las personas con nivel de estudios inferior (primarios) son aquellas con más riesgo de tener apatía a los 12 meses. Entre el modelo A y B no hubo diferencias, así como tampoco entre el modelo C y D.

Tabla 17: Análisis multivariado de la apatía post-ictus a los 12 meses

Variable	**Modelo A**		**Modelo C**	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
MMSE basal	0,78 (0,58 – 0,99)	0,059	-	-
AES-C basal	1,25 (1,14 – 1,42)	<0,001	1,25 (1,14 – 1,42)	<0,001
Estudios secundarios o superiores	-	-	0,19 (0,03 – 0,93)	0,056
DPI basal	-	-	4,34 (1,08 – 19,85)	0,043
H-L test, p-valor	0,498		0,172	
ABC ROC (IC 95%)	0,875 (0,785 − 0,966)		0,882 (0,792 − 0,973)	

Abreviaciones: MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; DPI: Depresión Post-Ictus; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva.

En resumen, los factores que predecían la presencia de DPI a los 12 meses tras el ictus fueron la apatía (AES-C), la DM, la puntuación de la escala NIHSS y el número de dominios cognitivos afectados. Mientras que para la apatía también a los 12 meses, fueron factores predictores la apatía y DPI basal, el MMSE y los estudios secundarios o superiores.

Predictores del deterioro cognitivo a los 12 meses

Del mismo modo que se analizaron los factores predictores de la apatía y la depresión post-ictus a los 12 meses, se realizó el mismo procedimiento con el deterioro cognitivo. En la Tabla 18 se presentan los resultados del análisis bivariado utilizando la misma distinción entre sujetos con (n = 20, 28,57%) y sin deterioro cognitivo (n = 50, 71,43%).

Tabla 18: Análisis bivariado del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses

	Sin deterioro cognitivo N=50	Con deterioro cognitivo N=20	Valor p
Variables sociodemográficas y clínicas			
Edad, años	66,0 (9,6)	64,4 (14,1)	0,637
Sexo:			0,524
Hombre	38 (76,0)	13 (65,0)	
Mujer	12 (24,0)	7 (35,0)	
Estado civil:			0,633
Casado	37 (74,0)	18 (90,0)	
Viudo	8 (16,0)	2 (10,0)	
Divorciado / separado	3 (6,0)	0 (0,0)	
Soltero	2 (4,0)	0 (0,0)	
Situación laboral:			<0,999
Activo	14 (28,0)	6 (30,0)	
Desempleado	3 (6,0)	1 (5,0)	
Jubilado	29 (58,0)	12 (60,0)	
Incapacidad laboral	4 (8,0)	1 (5,0)	
Nivel de estudios:			<0,999
Estudios primarios	34 (68,0)	14 (70,0)	
Estudios secundarios o superiores	16 (32,0)	6 (30,0)	
Consumo alcohol ocasional	23 (46,0)	7 (35,0)	0,567
Tabaquismo:			0,927
No fumador	20 (40,0)	9 (45,0)	
Ex-fumador	16 (32,0)	6 (30,0)	
Fumador	14 (28,0)	5 (25,0)	
Alcohol y tabaquismo	9 (18,0)	1 (5,0)	0,262
Diabetes mellitus	16 (32,0)	10 (50,0)	0,257
Hipertensión	32 (64,0)	13 (65,0)	<0,999
Dislipemia	23 (46,0)	7 (35,0)	0,567
Fibrilación auricular	3 (6,0)	0 (0,0)	0,552
Antecedentes psiquiátricos previos	18 (36,0)	6 (30,0)	0, 842
Antecedentes familiares:			<0,999
Neurológicos	18 (36,0)	8 (40,0)	
Psiquiátricos	6 (12,0)	2 (10,0)	
Puntuación NIHSS al ingreso	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-2,2)	0,178
Ictus previo	8 (16,0)	3 (15,0)	<0,999
Etiología del ictus[1]:			**0,040***
Aterotrombótico	8 (16,0)	8 (40,0)	
Cardioembólico	5 (10,0)	4 (20,0)	
Lacunar	12 (24,0)	4 (20,0)	
Indeterminado	25 (50,0)	4 (20,0)	
Variables afectivas			
Índice Barthel basal	100,0 (95,0-100,0)	100,0 (88,8-100,0)	0,568
mRS basal	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,086
AES-C basal	34,3 (8,5)	36,8 (9,8)	0,333
BDI-II basal	5,0 (3,0-8,0)	4,0 (2,8-10,2)	0,724
MADRS basal	4,0 (2,0-7,0)	4,0 (2,0-9,2)	0,464
ECVI-38 basal	7,9 (5,3-14,1)	12,2 (8,6-15,5)	0,081

Continuación	**Sin deterioro cognitivo N=50**	**Con deterioro cognitivo N=20**	**Valor p**
Diagnóstico de DPI basal			0,557
Sin DPI	33 (66,0)	11 (55,0)	
Con DPI	17 (34,0)	9 (45,0)	
Variables cognitivas			
MMSE basal	27,5 (26,0-29,0)	26,0 (23,8-28,2)	0,094
MoCA basal	24,0 (23,0-26,0)	24,5 (18,0-26,2)	0,506
CI	93,7 (8,7)	86,8 (10,6)	**0,015***
Deterioro memoria verbal basal	17 (34,0)	12 (60,0)	0,084
Deterioro memoria visual basal	3 (6,1)	4 (21,1)	0,089
Deterioro atención / VPI basal	11 (22,0)	15 (75,0)	**<0,001***
Deterioro funciones ejecutivas basal	8 (16,0)	8 (40,0)	0,056
Deterioro denominación basal	0 (0,0)	1 (5,0)	0,286
Deterioro habilidad psicomotora basal	43 (87,8)	18 (90,0)	<0,999
Deterioro integración visuoespacial basal	10 (20,0)	14 (70,0)	**<0,001***
Deterioro praxis basal	3 (6,0)	2 (10,0)	0,619
Variables de neuroimagen			
DF:			0,240
DF negativa	24 (49,0)	6 (30,0)	
DF positiva	25 (51,0)	14 (70,0)	
Clasificación DF:			**0,006***
DF negativa	24 (49,0)	6 (30,0)	
SPOT	4 (8,2)	9 (45,0)	
Cortical	8 (16,3)	3 (15,0)	
Subcortical	13 (26,5)	2 (10,0)	
Lesión lóbulo frontal	3 (6,1)	2 (10,0)	0,623
Lesión lóbulo temporal	3 (6,1)	5 (25,0)	**0,040***
Lesión lóbulo parietal	3 (6,1)	4 (20,0)	0,181
Lesión lóbulo occipital	1 (2,0)	0 (0,0)	<0,999
Lesión Tálamo	3 (6,1)	0 (0,0)	0,551
Lesión ganglios basales	3 (6,1)	0 (0,0)	0, 551
Lesión en sustancia blanca subcortical	3 (6,1)	1 (5,0)	<0,999
Tronco cerebral	1 (2,0)	1 (5,0)	0,499
Cerebelo	1 (2,0)	0 (0,0)	<0,999
Territorio ACA	3 (6,1)	0 (0,0)	0,551
Territorio cortical ACM	7 (14,3)	11 (55,0)	**0,001***
Territorio subcortical ACM	4 (8,2)	2 (10,0)	<0,999
Territorio ACP	1 (2,0)	0 (0,0)	<0,999
Arterias penetrantes	9 (18,4)	1 (5,0)	0,261
Volumen total DF	0,7 (0,2-1,9)	0,9 (0,2-2,8)	0,639
Presencia de MHC	9 (18,4)	0 (0,0)	0,051
Presencia de MHC corticales	5 (10,2)	0 (0,0)	0,311
Presencia de MHC profundas	7 (14,3)	0 (0,0)	0,098

Continuación	**Sin deterioro cognitivo N=50**	**Con deterioro cognitivo N=20**	**Valor p**
Puntuación Fazekas PVL			0,166
0	23 (46,0)	9 (45,0)	
1	7 (14,0)	3 (15,0)	
2	12 (24,0)	1 (5,0)	
3	8 (16,0)	7 (35,0)	
Puntuación Fazekas HSBP			0,158
0	22 (44,0)	5 (25,0)	
1	16 (32,0)	11 (55,0)	
2	10 (20,0)	2 (10,0)	
3	2 (4,0)	2 (10,0)	
Infartos crónicos profundos	8 (16,3)	4 (20,0)	0,734
Infartos crónicos corticales	7 (14,3)	3 (16,7)	<0,999

Medias (desviación estándar) o medianas (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Frecuencias (%) para las variables cualitativas.
Abreviaciones: NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; mRS: Escala Modificada de Rankin; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía ; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; DPI: depresión post-ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; CI: cociente intelectual; VPI: velocidad de procesamiento de la información; DF: Secuencia de Difusión en la resonancia magnética; SPOT: lesiones isquémicas fragmentadas en un territorio vascular; cc: centímetros cúbicos; ACA: Arteria Cerebral Anterior; ACM: Arteria Cerebral Media; ACP: Arteria Cerebral Posterior; MHC: Microhemorragias Cerebrales; PVL: Periventricular; HSBP: Hiperintensidades en la Sustancia Blanca Profunda.
[1] TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke).
* indica significación estadística p<0,05

Entre las variables clínicas se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etiología del ictus (p = 0,040). En cambio no se observaron diferencias en las medidas de afectividad. En las variables cognitivas, a diferencia del análisis basal donde había diferencias en casi todas las medidas, a los 12 meses únicamente hubo diferencias en la atención / VPI (p < 0,001) y la integración visuoespacial (p < 0,001), también en el cociente intelectual medido con el K-BIT (p = 0,015). En cuanto a las variables de neuroimagen, las diferencias entre grupos se observaron en el patrón de DF (p = 0,006), en la lesión aguda del lóbulo temporal (p = 0,040) y del territorio cortical de la ACM (p = 0,001).

El análisis multivariado del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses arrojó dos factores predictores (Tabla 19): el número de dominios cognitivos afectados basal (OR 2,31; IC 95% 1,56 – 3,73) y la lesión en el territorio cortical de la ACM (OR 6,88; IC 95% 1,74 – 30,64). Tampoco se presentan los modelos B y D por no aportar nuevos factores predictores a los ya mencionados.

Tabla 19: Análisis multivariado del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses

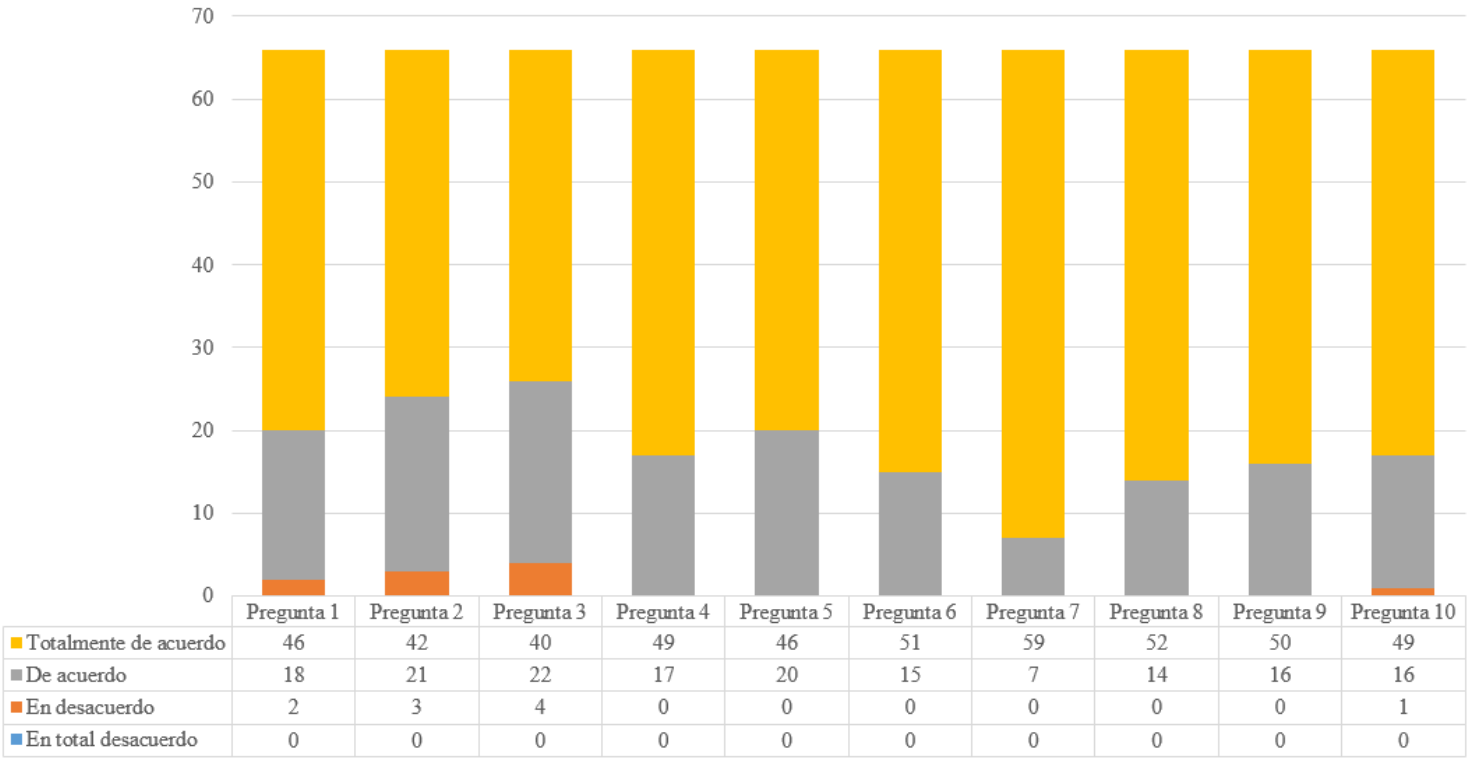
Variable	Modelo A		Modelo C	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Dominios cognitivos afectados	2,31 (1,56 – 3,73)	0,001	2,19 (1,45 – 3,61)	0,001
Territorio cortical ACM	-	-	6,88 (1,74 – 30,64)	0,007
H-L test, p-valor	0,530		0,602	
ABC ROC (IC 95%)	0,796 (0,671 − 0,92)		0,859 (0,759 − 0,958)	

Abreviaciones: ACM: Arteria Cerebral Media; H-L: Hosmer-Lemeshow; ABC: área bajo la curva.

Resultados de la encuesta de satisfacción de los participantes en el estudio

De los 70 sujetos que finalizaron el estudio, 66 (94,23%) contestaron la encuesta. Los resultados para cada pregunta de la encuesta de satisfacción pueden verse en la Figura 12 que se presenta a continuación.

Figura 12: Resultados encuesta satisfacción



En general los resultados indicaron un porcentaje muy elevado de satisfacción con todos los ítems preguntados. La pregunta que mayor puntuación obtuvo es la número 7. El 89,39% de los participantes respondieron que estaban totalmente satisfechos con el apoyo emocional recibido por parte de los miembros del estudio tras el alta hospitalaria. En cambio, el ítem que obtuvo peor valoración fue si habían tenido suficiente información sobre la recuperación y rehabilitación posterior al ictus. En conjunto, las preguntas que hacían referencia a la satisfacción con el seguimiento del estudio obtuvieron mejores valoraciones con respecto a las preguntas sobre el ingreso hospitalario. De estas últimas, 2 sujetos (3,03%) estuvieron en desacuerdo en la pregunta número 1. Es decir, que no estaban satisfechos con el trato recibido por parte del personal hospitalario, y 3 sujetos (4,54%) respondieron que tampoco se habían atendido correctamente a sus necesidades mientras habían estado ingresados. Solamente un participante (1,51%) no recomendaría participar en este estudio a otras personas que tengan un ictus, lo que indica que la gran mayoría de sujetos que participaron sí lo harían, valorando así de forma positiva los beneficios del estudio. De hecho, el 75,75% respondieron que estaban totalmente de acuerdo con la afirmación de la pregunta 9 ("participar en este estudio ha sido positivo para mi").

A pesar de ser una encuesta breve que no evalúa todas las dificultades que pueden tener los sujetos a la hora de participar en un estudio ni de tener un apartado de expresión y opinión libre, la satisfacción y la valoración en general han sido muy positiva.

Discusión

Esta tesis pretende definir las variables predictoras de las complicaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas más frecuentes tras sufrir un ictus minor y/o AIT, específicamente la depresión, la apatía y el deterioro cognitivo. Dadas las implicaciones que tienen en el tratamiento y rehabilitación del ictus, es importante poder detectar aquellos sujetos con más riesgo de desarrollar dichas complicaciones para optimizar las intervenciones e individualizarlas. A continuación se discuten los resultados de forma separada: DPI, apatía y deterioro cognitivo. Se termina con una reflexión conjunta que facilite la aplicabilidad de los resultados al ámbito clínico. En la Tabla 20 se resumen los principales factores de riesgo hallados para cada una de las complicaciones para facilitar al lector esta revisión.

Tabla 20: Resumen de las variables predictoras halladas para la DPI, apatía y deterioro cognitivo

	DPI		**Apatía**		**Deterioro cognitivo**	
	Basal	12 meses	Basal	12 meses	Basal	12 meses
BDI-II basal	+					
MADRS basal			+			
AES-C basal		+	+	+	+	
ECVI-38 basal	+					
MMSE basal	+			+	+	
K-BIT					+	
NIHSS	+++					
Consumo ocasional alcohol			+++			
DM	++					
Ictus previo			++			
Antecedentes psiquiátricos	+++					
3 o más dominios cognitivos afectados						+
Estudios primarios				+		
Lesión isquémica aguda en el territorio cortical ACM						+++
Diagnóstico clínico de DPI basal			++	++		

Abreviaciones: DPI: Depresión Post-Ictus; BDI-II: Inventario de Depresión de Beck; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; AES-C: Escala de Evaluación de la Apatía; ECVI-38: Escala de Calidad de Vida para el Ictus; MMSE: Mini Examen del Estado Cognitivo; K-BIT: Test Breve de Inteligencia de Kaufman Test; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; DM: Diabetes Mellitus; ACM: Arteria Cerebral Media.
+ indica OR ≤ 2; ++ indica OR entre 2 y 5; +++ indica OR > 5

Predictores de la depresión post-ictus

La DPI ha sido ampliamente estudiada y analizada. Su interés creciente se asienta en las consecuencias negativas que tiene para la recuperación y rehabilitación del ictus. Muchos autores han estudiado los factores que permitan predecir la aparición de estos síntomas. No obstante, pocos se han centrado exclusivamente en los sujetos que han sufrido un ictus minor o AIT.

Según los resultados encontrados, los sujetos con ictus minor y/o AIT que tenían más riesgo de padecer DPI fueron aquellos que obtuvieron una puntuación más alta en la escala BDI-II, hecho que no es de extrañar si se tiene en cuenta que este instrumento mide la sintomatología depresiva. Otro hallazgo fue que los sujetos con DPI basal obtuvieron una menor puntuación en el MMSE, lo que indicó un mayor deterioro cognitivo. La relación entre DPI y deterioro cognitivo ha sido respaldada por numerosos estudios previos, entre los que destacan el trabajo de Vermeer y colaboradores (158). Estos autores concluyeron que los factores de riesgo para la DPI son el deterioro cognitivo, la presencia de dolor, el consumo de nicotina y la participación en terapia de rehabilitación. Aunque de estos cuatro, el factor predictor con mayor fuerza fue el deterioro cognitivo. En un estudio los pacientes que presentaban alteraciones cognitivas tenían 4 veces más probabilidades de presentar síntomas depresivos que aquellos que no la tenían. Anteriormente, Snaphaan y colaboradores habían encontrado que los sujetos con una puntuación alta en el MMSE tenían menos riesgo de desarrollar DPI, junto con aquellos que tenían una mayor funcionalidad (14). La relación entre la presencia de deterioro cognitivo y la aparición de DPI también se ha confirmado en varias revisiones sistemáticas, que concluyen que la afectación cognitiva predice los síntomas depresivos (39,71).

La puntuación en la escala NIHSS, entendida como una medida de la gravedad del ictus, también apareció como un factor predictor de la DPI. Los sujetos con DPI basal y a los 12 meses obtuvieron una mayor puntuación en la escala NIHSS. La relación entre la gravedad del ictus y la aparición de DPI también ha sido previamente demostrada. Snaphaan y colaboradores encontraron la misma relación entre la escala NIHSS y la aparición de DPI (14), mientras que otros autores demostraron que la presencia de síntomas depresivos era mayor en los sujetos que habían sufrido un TACI (42). Se puede concluir entonces que, en parte, la DPI es reactiva al déficit dado la asociación entre DPI y la puntuación en la escala NIHSS.

Según lo esperado, los sujetos deprimidos obtuvieron mayores puntuaciones en la escala de calidad de vida (ECVI-38), lo que indica peor calidad de vida. Esta variable apareció como un

factor de riesgo para la DPI basal. Es decir, que a mayor puntuación en esta escala (peor calidad de vida), más riesgo de desarrollar trastorno depresivo. En la literatura previa también se demuestra que los sujetos con síntomas depresivos refieren una peor calidad de vida, aunque la relación parece estar mediada en gran parte por la funcionalidad del sujeto (67).

La DM se erigió como otro predictor de DPI, sin embargo, no hay tantos estudios que lo hayan corroborado previamente. Altieri y colaboradores también observaron que tener DM predecía la sintomatología depresiva post-ictus (33). Otro trabajo también confirmó que los sujetos deprimidos tienen proporcionalmente mayor prevalencia de DM (98). Sí en cambio, artículos recientes relacionan de forma más consistente la DM con la afectación cognitiva, como es el caso de Mandzia y colaboradores (82). El sustrato de dicha relación es que la DM tipo 2 altera la integridad de los tractos de sustancia blanca y contribuye a una mayor atrofia cortical, generando así un mayor deterioro cognitivo (159,160).

La relación entre antecedentes psiquiátricos previos y el desarrollo de DPI basal está respaldada por la literatura, como demuestran algunas revisiones sistemática (13,37). Aunque también hay estudios en los que no se confirma dicha relación, posiblemente debido a limitaciones metodológicas según refieren los autores (14).

A pesar de que la apatía no apareció como factor predictor de la DPI basal, sí hubo diferencias significativas en el análisis univariado entre ambos grupos, siendo los sujetos deprimidos los que presentaban mayores niveles de apatía. No obstante, la presencia de apatía basal sí predijo la DPI persistente a los 12 meses del ictus. Por tanto, los resultados confirmaron la importancia de la sintomatología apática en la aparición y mantenimiento de la DPI. A lo largo de la literatura existen numerosos trabajos que analizan la relación entre apatía y depresión post-ictus, así como la comorbilidad entre ambas categorías diagnósticas. Los resultados son consistentes con estudios previos que demuestran como la presencia de apatía facilita el desarrollo de síntomas depresivos post-ictus (26,101,124,128).

Existen otras variables que mostraron diferencias significativas entre los sujetos no deprimidos y los deprimidos en el análisis univariado que, aunque no tengan el mismo valor predictivo que los resultados del análisis multivariado, también son de importancia dado que existen precedentes en la literatura. Es el caso de la situación laboral, donde se encontró mayor proporción de sujetos desempleados o con incapacidad laboral en el grupo de pacientes con DPI. De hecho, el trabajo de Maaijwee y colaboradores concluyó que el desempleo era un factor de riesgo para la DPI (77). Otro hallazgo inesperado fue que el consumo de alcohol y

tabaquismo fue mucho más frecuente en sujetos no deprimidos, aunque tampoco existe consenso en la literatura previa sobre los efectos del consumo de estas sustancias en el desarrollo de la depresión. Precisamente el mismo estudio de Maaijwee y colaboradores no encontró relación entre el consumo de alcohol y la aparición de DPI. El consumo de nicotina sí se relacionó con la DPI en el trabajo de Vermeer y colaboradores (158). En publicaciones anteriores se demostró la relación entre el consumo de estas sustancias y la recurrencia de ictus (161). La etiología del ictus según la clasificación TOAST mostró diferencias significativas en el análisis univariado de la DPI a los 12 meses. Así, ningún sujeto asignado como de etiología indeterminada desarrolló DPI. Aparentemente, según estudios previos, la etiología subyacente del ictus no juega un papel importante en la aparición de síntomas depresivos (77,162).

Resultó sorprendente que en el análisis de la DPI basal ninguna variable de neuroimagen mostrara diferencias estadísticamente significativas entre grupos, tanto en el análisis univariado como multivariado. A diferencia de otros estudios, donde sí se había relacionado la presencia de síntomas depresivos con la presencia de lesiones isquémicas agudas o de microhemorragias cerebrales (51,99). En cambio, sí hubo diferencias significativas en las lesiones localizadas en el lóbulo parietal y en la puntuación de la escala Fazekas HSBP en el análisis univariado de la DPI a los 12 meses. En el estudio de Hommel y colaboradores pusieron a prueba la hipótesis de que la leucaraiosis o atrofia influía en la depresión, pero no encontraron efectos significativos (73). Altieri y colaboradores tampoco encontraron ningún parámetro de neuroimagen relacionado con la DPI, incluida la leucaraiosis (33).

Los hallazgos descritos permiten extender la evidencia científica sobre los factores de riesgo para desarrollar DPI, siendo los más importantes la presencia deterioro cognitivo, la gravedad del ictus, la apatía y los antecedentes psiquiátricos personales. A estos predictores se añaden otras variables que también mostraron significación como son la situación laboral, el consumo de alcohol y tabaquismo y la presencia de leucaraiosis, que probablemente con un mayor tamaño de la muestra aparecerían como factores independientes de la DPI. A pesar de que los hallazgos de neuroimagen no fueron predictores de la DPI, y que tampoco son factores concluyentes en las revisiones sistemáticas, es importante señalar que hay argumentos a favor de que la DPI no es sólo una reacción emocional a un suceso estresante, sino que tiene causas biológicas subyacentes como resumen Towfighi y colaboradores (54). En primer lugar, se ha demostrado que la depresión es más frecuente después del ictus que tras otras enfermedades que también causan discapacidad, como las enfermedades ortopédicas (163). En segundo lugar la DPI aparece también en sujetos con anosognosia, es decir, sin conciencia del déficit ni de la discapacidad. Tercero, la DPI tardía se ha asociado con lesiones en sustancia blanca e infartos

silentes. Cuarto, se han observado síntomas depresivos post-ictus en varios modelos animales (164,165). Y en último lugar, y apoyado por los resultados encontrados, la DPI también se presenta en sujetos con AIT e ictus minor, cuya discapacidad se supone menor a la del ictus establecido.

Por el contrario, la evidencia sugiere que la DPI tiene causas biológicas subyacentes y no es meramente una respuesta psicológica a una nueva discapacidad o un evento potencialmente mortal. En primer lugar, un estudio mostró que la depresión era más común después del accidente cerebrovascular que otras enfermedades físicas con niveles similares de discapacidad física. Sin embargo, otros estudios no han corroborado estos hallazgos. En segundo lugar, la DPI se ha observado en individuos con anosognosia. Tercera, la depresión tardía se ha asociado con enfermedad de la sustancia blanca y pequeños infartos silenciosos. Cuarto, se han observado síntomas de tipo depresivo post-golpe en varios modelos animales. Por último, se ha informado de depresión tras un ataque isquémico transitorio y un accidente cerebrovascular menor.

Predictores de la apatía post-ictus

Tradicionalmente la apatía post-ictus no había recibido tanta atención como la DPI. No obstante, y a pesar de que ambas complicaciones neuropsiquiátricas puedan confundirse, en los últimos años está creciendo el interés científico para determinar los factores predictores y las causas neuroanatómicas subyacentes a esta complicación. Existe controversia sobre si la apatía se ha infradiagnosticado, como argumentaron Brodaty y colaboradores que hipotetizaron que una de las posibles causas de que la prevalencia de la apatía post-ictus sea baja es que se puede diagnosticar erróneamente como depresión (126). Por el contrario otros autores argumentan que se ha sobrediagnosticado, como afirman Van Dalen y colaboradores, alegando que debido a que la apatía se ha evaluado en gran parte como un resultado secundario, esto puede haber incrementado las tasas de prevalencia (26).

La prevalencia de la apatía encontrada fue del 43,9%. Teniendo en cuenta el solapamiento entre los sujetos con DPI y apatía presentado en la Figura 4 en el apartado de resultados, puede observase entonces como la prevalencia de apatía post-ictus como síndrome independiente de la depresión fue de 24,39%, que se ajusta más a la reportada en varias revisiones sistemáticas que la sitúan alrededor del 34,6% (26) y del 36,3% (166). En otro estudio se exploró el constructo de la apatía clasificando a los sujetos en 5 grupos según la gravedad de los síntomas apáticos, y se encontró que la prevalencia variaba del 19 al 55%. Como en la mayoría de los estudios

previos, en los resultados se observó que tanto la apatía basal como su persistencia a los 12 meses se relacionaba con el diagnóstico clínico de DPI y con la puntuación de la escala MADRS que mide sintomatología depresiva. Es decir, que la depresión se mantuvo como un factor predictor de la apatía post-ictus. Según varios estudios, la depresión constituye un factor de riesgo para la aparición de apatía como síndrome independiente (22,26,123,128,167).

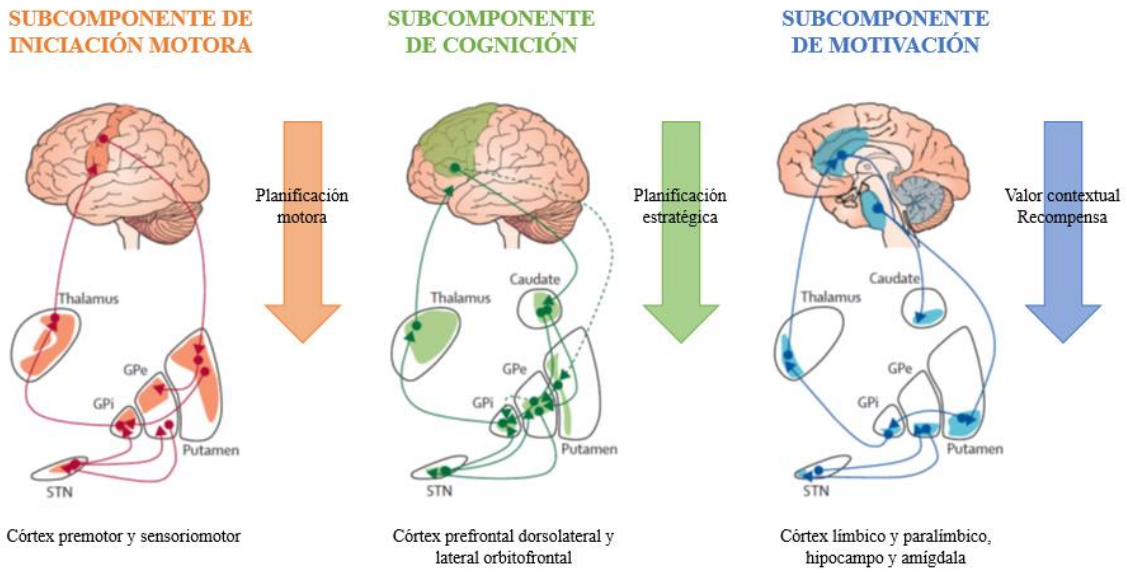
Otra variable que apareció como significativa para predecir la aparición de apatía basal fue haber sufrido un ictus previo. Aunque no existen muchos antecedentes que apoyen este hallazgo, sí existe un trabajo de Yang y colaboradores que concluyó que tener antecedentes de enfermedad cerebrovascular era un factor de riesgo para la apatía (124). En otro trabajo apareció la comorbilidad somática como predictor de la apatía (127). Existe la posible explicación de que la historia previa de ictus sea un factor de riesgo basado en el daño de circuitos estratégicos después del ictus, como el circuito fronto-subcortical. Esta hipótesis estaría apoyada también por el estudio de Angelelli y colaboradores, quienes encontraron que la apatía era más frecuente a los 6 meses post-ictus que durante la fase subaguda, es decir, cuando ya son evidentes los daños cerebrales secundarios al ictus (168).

Enlazado con esta hipótesis, en el análisis univariado se encontró una asociación entre la presencia de lesiones isquémicas agudas en los ganglios basales y la puntuación de la escala Fazekas PVL y los sujetos con apatía basal. También se encontró una asociación entre la presencia de infartos crónicos corticales y la persistencia de apatía a los 12 meses. Son muchas también las evidencias científicas sobre la relación entre la apatía y las características de neuroimagen. La atrofia cortical se ha asociado con fuerza a los síntomas de apatía (167), igual que la reducción de la integridad de la sustancia blanca (169,170) o las hiperintensidades en sustancia blanca localizadas en el hemisferio derecho (128). A pesar de estas y otras evidencias, según revisiones sistemáticas recientes no se puede establecer con claridad la asociación entre la apatía post-ictus y la localización o tamaño de la lesión (26,166). A pesar de no existir todavía un claro consenso, también hay estudios que han relacionado las lesiones profundas en sustancia blanca con la presencia de síntomas de apatía en población mayor, sin antecedentes de ictus, por lo que parecería que la apatía se asocia a microhemorragias cerebrales, independientemente de las lesiones isquémicas agudas (171).

Estudios sobre la apatía en la enfermedad de Parkinson (EP) afirman la existencia de redes neuronales fronto-subcorticales potencialmente implicadas en la apatía, y que se diferencian según cuál sea el componente que destaca (iniciación motora, cognición y motivación). Rodríguez-Oroz y colaboradores publicaron en 2009 una revisión sobre las manifestaciones

motoras, cognitivas y psiquiátricas asociadas al déficit dopaminérgico en la fase temprana de la EP y los diferentes circuitos neuronales implicados. Referente a la apatía, los autores afirmaron que puede ocurrir entre un 17 y 70% de los pacientes con EP, de ahí que estudiaran la fisiopatología y describieran los circuitos neuronales implicados en esta complicación neuropsiquiátrica, no sólo presente en el ictus sino también en otras enfermedades neurológicas, con especial implicación de los ganglios basales (Figura 13 adaptada del trabajo de Rodríguez-Oroz y colaboradores) (172).

Figura 13: Subredes neuronales de los componentes de la apatía



Adaptada de Rodríguez-Oroz y colaboradores de 2009.

Otro hallazgo en consonancia con la literatura previa fue la relación entre la persistencia de la apatía a los 12 meses y deterioro cognitivo global (MMSE). En muchos trabajos se ha concluido que el deterioro cognitivo global fue un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas de apatía (101,102,166,169,173–175). En otros se ha relacionado directamente el rendimiento de algún dominio cognitivo con la presencia de apatía, como fue el caso de Brodaty y colaboradores que encontraron una reducción significativa de la atención y VPI en sujetos con apatía (128), o como Lohner y colaboradores que la relacionaron con la disfunción ejecutiva y déficit de procesamiento de la información (169). Yang y colaboradores por su parte también concluyeron que un peor rendimiento en una tarea que evalúa funciones ejecutivas se asociaba con mayores niveles de apatía (124).

Funcionalidad, calidad de vida y apatía también han sido ampliamente estudiados y relacionados. A pesar de que los resultados apuntaron únicamente a diferencias significativas en

el análisis univariado sin llegar a tener la condición de factor predictor, hay que destacar que los sujetos con apatía basal refirieron peor calidad de vida percibida, y tuvieron peores niveles de funcionalidad en el análisis de la apatía a los 12 meses post-ictus. En el estudio de Hollocks y colaboradores la calidad de vida sí que apareció como factor de riesgo para la apatía (169). Igualmente, la funcionalidad se ha relacionado con la apatía, estableciéndose igualmente una relación bidireccional (101,123,173).

El nivel de estudios fue otro factor que predijo la apatía, siendo los sujetos con nivel de estudios primarios o inferiores los que tenían más riesgo de que persista la apatía a los 12 meses del ictus. En el análisis univariado hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el nivel intelectual, siendo los sujetos sanos aquellos que tenían un CI mayor. Aunque el nivel de estudios y el CI no es la misma variable, ambas están estrechamente relacionadas. A pesar de que tradicionalmente se ha relacionado el bajo nivel educativo con un mayor deterioro cognitivo, algunos estudios lo han relacionado también con la presencia de apatía post-ictus. Es el caso de Caeiro y colaboradores, quienes encontraron que un nivel de estudios bajo predecía la aparición de apatía (23).

El papel que juega el alcohol en el desarrollo de la apatía no ha sido muy estudiado, a diferencia de su relación con el deterioro cognitivo y la demencia. Hay numerosos estudios que analizan el efecto del consumo de alcohol en el rendimiento cognitivo, si bien es cierto que sigue siendo un tema controvertido. Según el metanálisis de 15 estudios prospectivos publicado por Anstey y colaboradores, los bebedores moderados de alcohol en la vida tardía tenían un riesgo más bajo de demencia (176). Sin embargo, los estudios también varían en la cantidad de alcohol que se asocia con un efecto positivo (177). Teniendo en cuenta que sí se ha demostrado la relación entre apatía y deterioro cognitivo, se podría hipotetizar que el efecto que tiene el alcohol sobre la apatía puede estar mediado por el efecto que su consumo supone en el rendimiento cognitivo, lo que a su vez afecta en la aparición de síntomas de apatía.

De nuevo los hallazgos encontrados confirman y amplían los datos aportados previamente en la comunidad científica en cuanto a los factores que predicen la aparición de apatía post-ictus. Los más relevantes que se encontraron fueron la presencia de síntomas depresivos, haber sufrido un ictus previo, tener un bajo nivel de estudios y una peor funcionalidad y calidad de vida, junto con la presencia de lesiones isquémicas en el sistema límbico y signos de leucaraiosis periventricular e infartos crónicos corticales.

Predictores del deterioro cognitivo post-ictus

El deterioro cognitivo post-ictus también ha sido ampliamente estudiado, aunque no tanto en los sujetos que han sufrido un ictus minor y/o AIT. De hecho existen numerosas revisiones sistemáticas sobre los factores de riesgo para el deterioro cognitivo post-ictus y la demencia post-ictus.

Según los resultados, los principales factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo post-ictus basal fueron la presencia de apatía así como un mayor deterioro cognitivo global (MMSE) y un menor nivel de inteligencia (K-BIT). El nivel de estudios también mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado. Chen y colaboradores ya anunciaron en 2016 que los pacientes con mayor deterioro cognitivo tenían mayores niveles de apatía, y obtenían un peor funcionamiento cognitivo global (evaluado también con el MMSE y MoCA) respecto los sujetos sin deterioro cognitivo (178). No sólo esto sino que otros autores relacionaron el rendimiento en el MMSE con una mayor disfunción ejecutiva post-ictus (119). En cambio otros autores consideraron que el MMSE puede ser problemático para identificar pacientes con posible deterioro cognitivo post-ictus dada la alta tasa de falsos positivos que puede ocasionar (179). Lo que sí parece claro es que un bajo rendimiento en el MMSE predice un mayor deterioro cognitivo en otros dominios cognitivos específicos.

La relación entre cognición y nivel de estudios también ha sido reportada anteriormente en la literatura. Diferentes trabajos concluyen que tener un bajo nivel de estudios es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo post-ictus y para la demencia post-ictus (75,179,180). Ello podría relacionarse con las hipótesis de la reserva cognitiva y el efecto neuroprotector del nivel de estudios e inteligencia, así como del estilo de vida y la estimulación cognitiva recibida.

Como principal predictor de la persistencia del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses se encontró que tenían más riesgo aquellos sujetos que tuvieron un déficit cognitivo post-ictus basal moderado (mayor número de dominios cognitivos alterados). Es decir, que los sujetos con mayor deterioro cognitivo basal tuvieron mayor riesgo de que esta afectación se mantuviera en el tiempo. Este resultado concuerda con las evidencias científicas previas, que afirman no sólo la presencia de deterioro cognitivo post-ictus minor y/o AIT sino que éste se mantiene a lo largo del tiempo cuanto más grave sea (40,181–184). No obstante, los estudios longitudinales sobre el deterioro cognitivo no son concluyentes en cuanto a la trayectoria del déficit. Algunos estudios informan de que éste se mantiene estable a lo largo del tiempo (76), mientras que otros afirman que puede mejorar por efecto de la recuperación espontánea y de la plasticidad cerebral

(185,186), y otros concluyen que empeora con el paso del tiempo (187,188). En aquellos casos en los que se reporta un empeoramiento, se especula que, al efecto propio del ictus sobre el rendimiento cognitivo, podrían estar añadiéndose el efecto de otros procesos patológicos neurodegenerativos asociados en este caso a la edad. Donde sí coinciden los autores es en que el criterio temporal de evaluación (y reevaluación) del deterioro cognitivo y los instrumentos utilizados son factores determinantes y que condicionan los resultados obtenidos.

La literatura existente sobre la relación entre el deterioro cognitivo post-ictus y los hallazgos de neuroimagen también es muy controvertida. Según los resultados encontrados, la presencia de lesiones isquémicas agudas en el territorio cortical de la ACM fue un predictor de la persistencia del deterioro cognitivo post-ictus a los 12 meses. También hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado entre los sujetos con y sin deterioro cognitivo en el patrón de clasificación de las lesiones en la secuencia de difusión (mayor predominio de patrón SPOT en los sujetos con deterioro cognitivo), y en las lesiones isquémicas agudas en el lóbulo temporal. Todo ello concuerda con los hallazgos previamente descritos en la literatura científica. Con el objetivo de simplificar los hallazgos de neuroimagen descritos hasta la fecha, Gottesman y Hillis resumieron cuáles son las principales características de imagen asociadas con un mayor riesgo de afectación cognitiva en los primeros 3 meses después del ictus. Los autores destacan la importancia de la integridad de la sustancia blanca, mientras que confirman que el tamaño y ubicación de la lesión isquémica no es concluyente para la aparición del deterioro cognitivo (189). Otros autores también han reafirmado el papel de la sustancia blanca en la cognición (178,179,190). Incluso los ictus lacunares, a pesar de que afectan a una pequeña área del cerebro, se han asociado repetidamente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo (180,189,191). En el caso de los pacientes con AIT, pese a la transitoriedad de los síntomas según una reciente metanálisis de Brazzelli y colaboradores, hasta un 67% de ellos pueden tener lesiones isquémicas agudas que expliquen que podrían explicar la alteración del rendimiento cognitivo (121). Finalmente, también están apareciendo numerosos estudios que relacionan el efecto de las MHC en la cognición post-ictus (90). A pesar de las controversias, también se ha asociado con un menor rendimiento cognitivo en sujetos sanos (85,192–194). A parte de los ya descritos, para el desarrollo del deterioro cognitivo y demencia post-ictus se han descrito muchos otros marcadores de neuroimagen, entre los que destacan la atrofia cerebral y los infartos silenciosos (195,196).

En los mismos trabajos en los que se detallan los predictores para el desarrollo de deterioro cognitivo dependientes del ictus, se especifican también los factores potencialmente tratables pero también implicados en la aparición del déficit cognitivo. Los factores de riesgo vascular

son los que mayor consenso reciben en la literatura, especialmente la HTA, la DM y la ACxFA (195,196), aunque también hay estudios que no han encontrado relación entre la HTA y el deterioro cognitivo (179,181). En el análisis univariado se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la etiología del ictus entre los sujetos con y sin deterioro, siendo aquellos de causa aterotrombótica y cardioembólica los que obtuvieron peor rendimiento cognitivo. Otros factores que se han relacionado con el déficit cognitivo han sido la obesidad, la hipercolesterolemia y el síndrome metabólico.

Es importante mencionar que la mayoría de revisiones sistemáticas sobre predictores del déficit cognitivo post-ictus y la demencia post-ictus coinciden en determinar que la edad es uno de los principales factores de riesgo (57,189,195). Sin embargo, ello no se encontró en nuestros resultados. Una posible explicación es que la edad está más relacionada con la demencia post-ictus que no con el deterioro cognitivo leve post-ictus. En este trabajo ningún sujeto cumplía con los criterios diagnósticos de la demencia post-ictus, por lo que el déficit observado fue menor y en consecuencia los factores predictores hallados son específicos del déficit leve. De hecho, otros estudios previos de deterioro cognitivo post-ictus (excluyendo sujetos con demencia), no concluyen que la edad sea un factor predictor (82,178).

Con todo ello, cada vez se hace más evidente la necesidad de incluir más y mejores medidas del rendimiento cognitivo en los estudios sobre ictus, especialmente en los estudios de modificación de los factores de riesgo vascular. Incluso esta evidente necesidad empieza a ponerse por escrito en revisiones y trabajos publicados que ponen el acento en la importancia de la cognición post-ictus (197,198).

Evolución durante el primer año post-ictus minor y ataque isquémico transitorio

Resultó sorprendente observar que la DPI disminuyó significativamente durante el primer año post-ictus, mientras que la apatía se mantuvo estable. Cabe destacar que de los 29 sujetos con DPI basal, 18 (62,10%) recibieron tratamiento psicofarmacológico para la depresión. En cambio, de los 36 sujetos con apatía, sólo 9 (25%) recibieron tratamiento psicofarmacológico. Ello puede ser debido posiblemente a las dificultades para diagnosticar y tratar eficazmente a la apatía. Como se ha mencionado en la introducción, todavía no hay resultados concluyentes sobre cuál es el mejor tratamiento farmacológico para la apatía. Mientras que para la DPI según una revisión de Cochrane el tratamiento de elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (199). No obstante, como afirman Towfighi y colaboradores, todos los estudios longitudinales de DPI han descrito una evolución natural dinámica con

recuperaciones a lo largo del tiempo, pero todavía se sabe poco acerca de si el curso de la DPI difiere del curso de la depresión sin historia de ictus (54).

Para terminar la discusión sobre la evolución de la DPI y apatía, es necesario fijarse en la evolución de la funcionalidad y calidad de vida, dada la estrecha relación entre ellas. A medida que disminuye la DPI, aumenta la funcionalidad y la calidad de vida; en cambio, aquellos sujetos en los que persiste la DPI a los 12 meses no se observa esta mejoría (Figura 14).

En cambio, la mejor funcionalidad y de calidad de vida no repercute igual en la apatía, dado que se mantiene estable a pesar de que los pacientes mejoran en cuanto a la autonomía en ABVD y refieren mejor calidad de vida (Figura 15).

Por otra parte, la mejora en el rendimiento cognitivo también se puede explicar por la disminución de la DPI y el aumento progresivo de la funcionalidad. En la Figura 11 presentada anteriormente se observaba como el grupo de sujetos con 3 o más dominios cognitivos alterados presentaba también una diminución en los niveles de depresión (BDI-II y MADRS) mientras que fluctuaba el nivel de apatía (AES-C).

Figura 14: Evolución de la calidad de vida y funcionalidad según la DPI

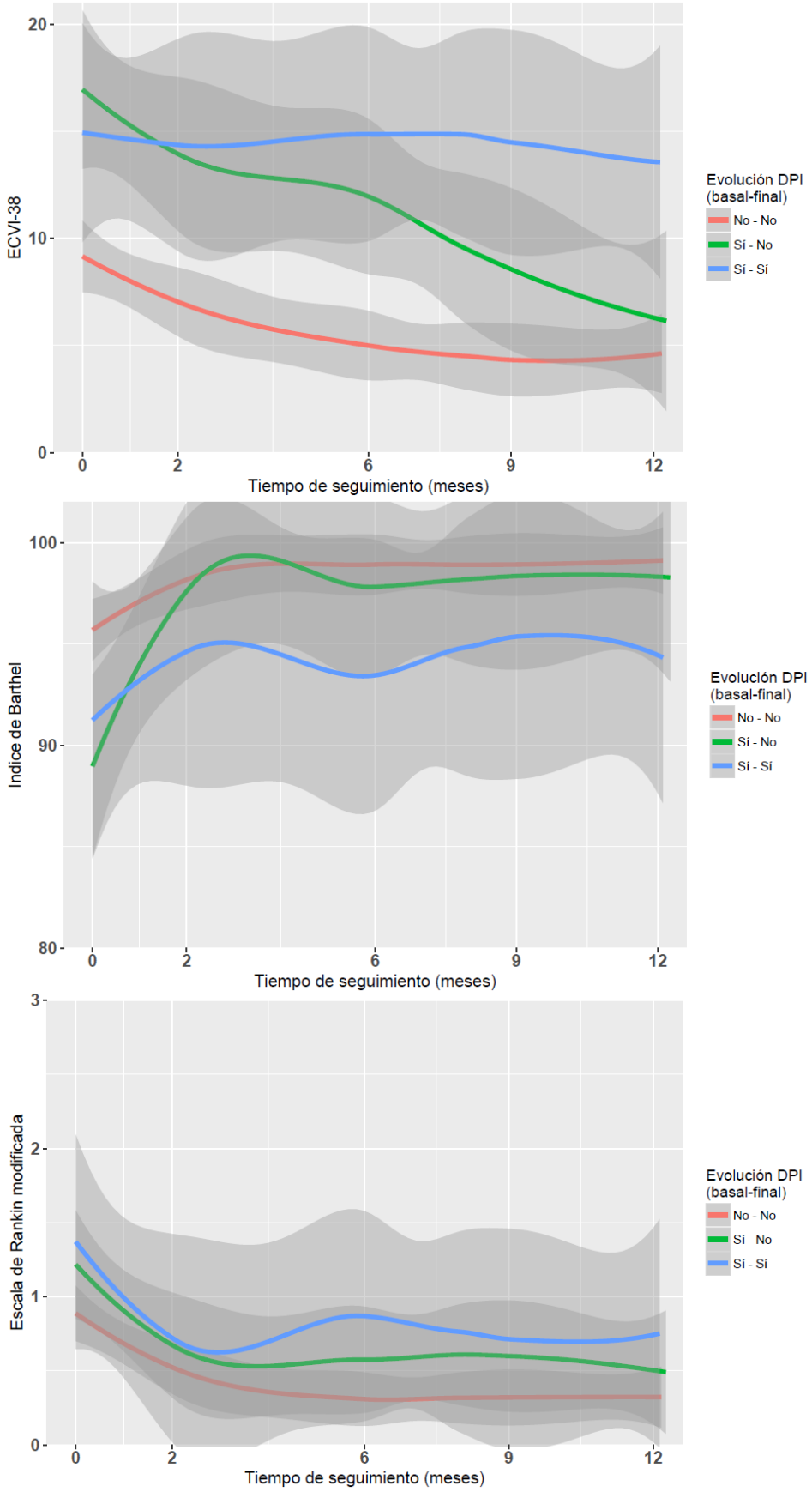
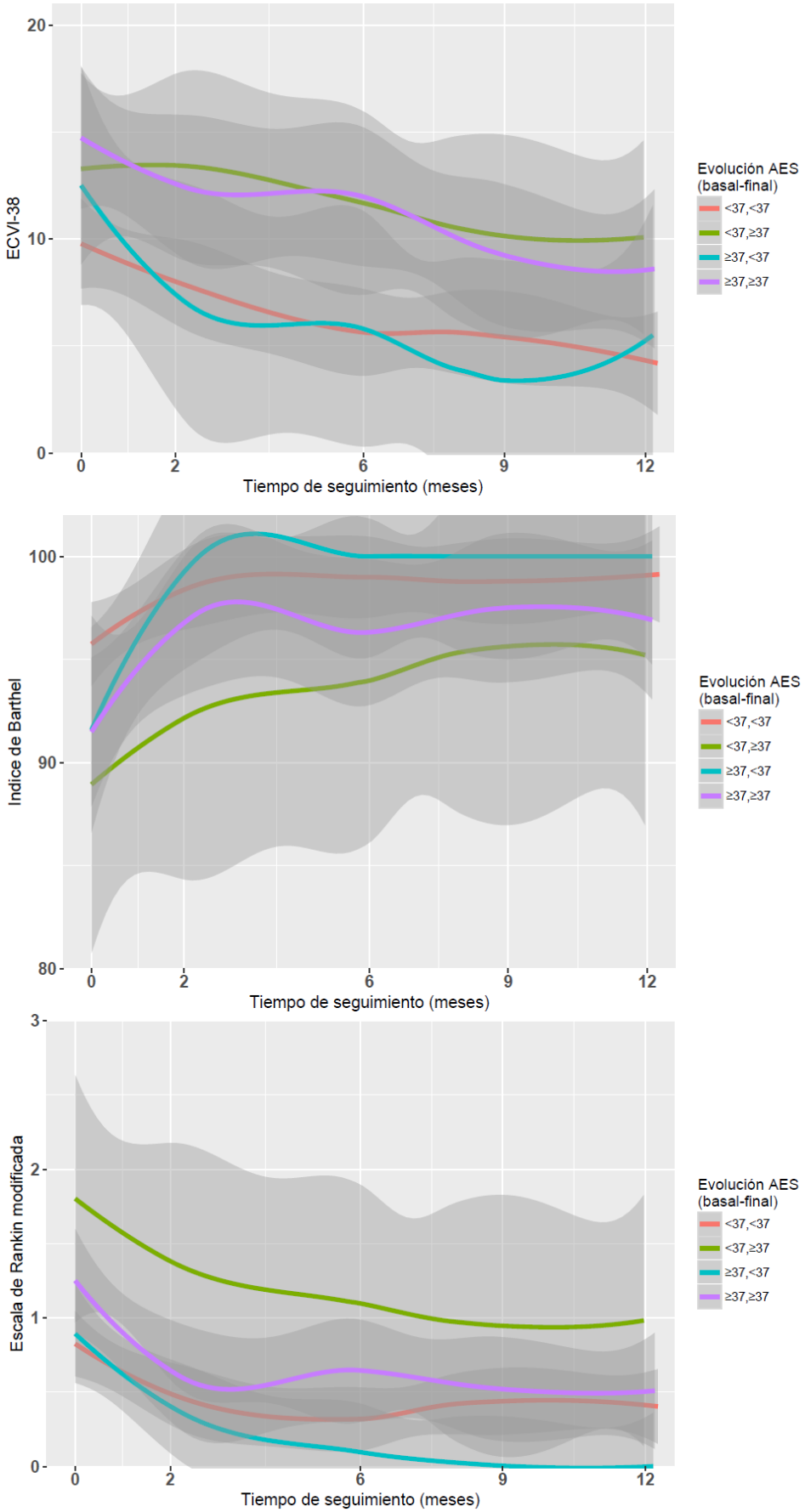


Figura 15: Evolución de la calidad de vida y funcionalidad según la apatía



Aplicabilidad clínica de los resultados

Al inicio de esta tesis se ponía de relieve la importancia de estudiar a los sujetos con ictus minor y/o AIT dado el alto riesgo de recurrencia de ictus y por no estar exentos de sufrir las complicaciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas post-ictus más frecuentes: la depresión, la apatía y el deterioro cognitivo.

De los 2.000 AIT que se diagnostican en un año en Catalunya según cálculo del estudio IBERICTUS (200), 660 sufren DPI, 692 apatía, 580 deterioro cognitivo leve y 160 deterioro cognitivo grave. Con el objetivo de detectar y predecir a los sujetos con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones, se han descrito los principales factores de riesgo hallados en esta cohorte. Para que los resultados tengan una mayor aplicabilidad clínica, se hace una propuesta de evaluación que incluya medidas cognitivas, de afectividad y apatía (Figura 16). Se opta por el MoCA como test de cribado, en lugar del MMSE que surgió como factor predictor según los resultados, porque según la literatura científica es más sensible para detectar deterioro cognitivo leve (respecto al MMSE). Igualmente, en lugar de usar el BDI-II para detectar sintomatología depresiva, se opta por la MADRS porque contiene dos ítems específicos para medir apatía, que permiten hacer el doble cribado, de depresión y apatía, además de haberse erigido como predictor de la apatía basal.

Finalmente, en la Tabla 21 se presenta la propuesta de batería neuropsicológica a aplicar en el caso de que el test de cribado inicial (MoCA) de una puntuación < 26. Se propone evaluar únicamente los 4 dominios cognitivos en los que se observó que había diferencias significativas entre la evaluación basal y final, dado que se vio que son los más sensibles al cambio, y en consecuencia, que pueden afectar a la funcionalidad y autonomía del sujeto.

Figura 16: Propuesta de evaluación cognitiva y afectiva

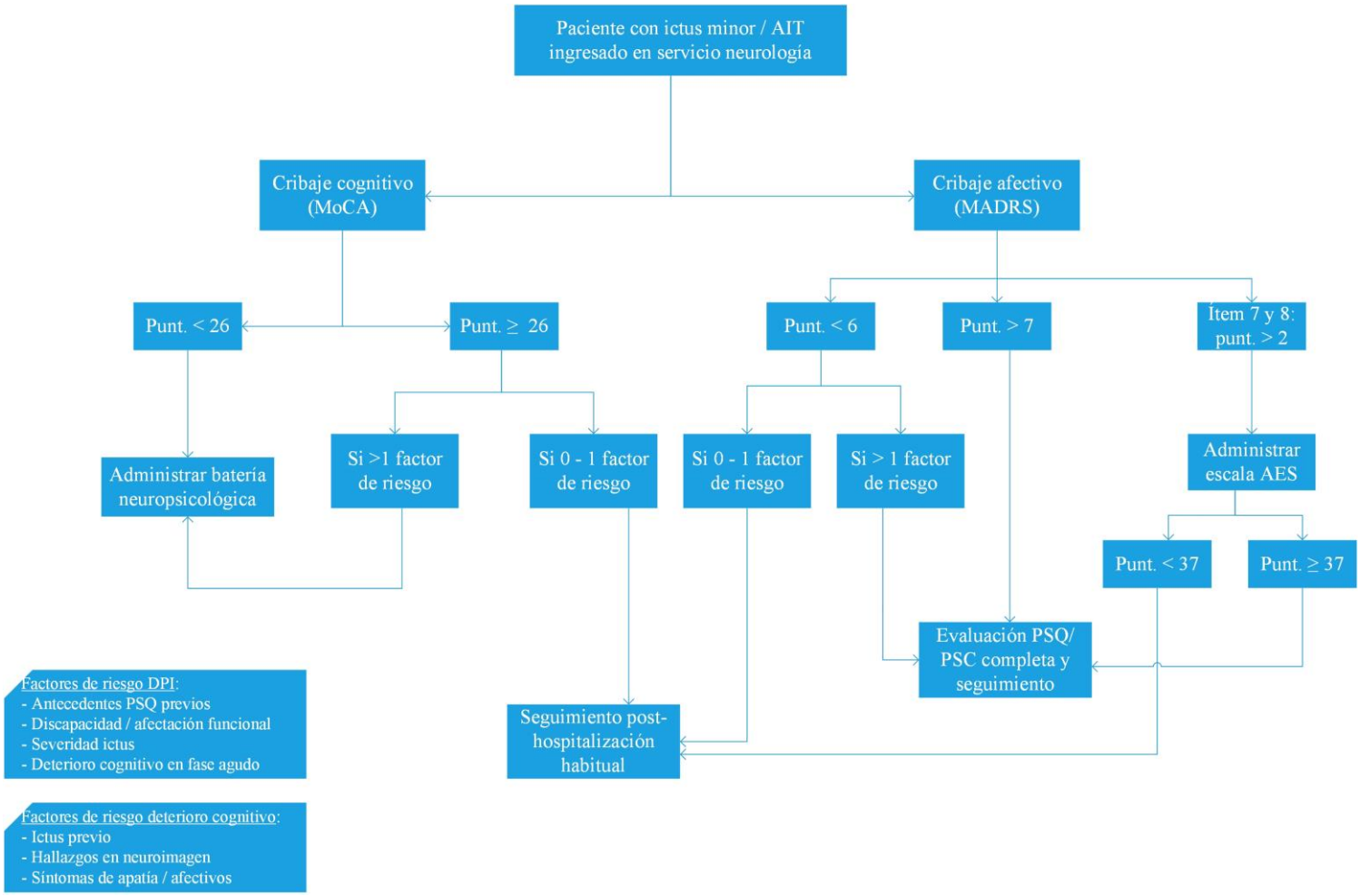


Tabla 21: Propuesta de batería neuropsicológica

Dominio cognitivo	Test neuropsicológicos
Memoria verbal	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)
Memoria visual	Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO)
Atención y VPI	- Subtest de Dígitos del WAIS-III - Subtest de Clave de Números del WAIS-III - Trail Making Test (TMT) Parte A y B
Funciones ejecutivas	- Subtest de Letras y Números del WAIS-III - Subtest de Localización Espacial de la WMS-III - Test de Palabras y Colores (Test de Stroop) - Fluencia Verbal Fonética y Semántica

De aplicar y seguir este algoritmo permitiría detectar de forma precoz aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollo de DPI, apatía y/o deterioro cognitivo, y así poder aplicar las estrategias terapéuticas más adecuadas.

Propuestas de futuro

El ictus es una de las principales causas de discapacidad con un impacto socioeconómico en la persona afectada, su entorno y la sociedad. De las múltiples complicaciones y secuelas, Pollock y colaboradores se propusieron identificar las 10 principales prioridades de investigación relacionadas con el ictus, mediante el consenso de los propios supervivientes, los cuidadores y los profesionales de la salud (201). Seis de las 10 prioridades acordadas se relacionaban con las deficiencias específicamente relacionadas con el ictus, incluyendo la cognición no lingüística, la afasia, la visión, las extremidades superiores, la movilidad y la fatiga. Tres se relacionaban con aspectos más sociales (aceptar las consecuencias a largo plazo, la confianza y ayudar a lidiar con los problemas del habla). Y el último se relacionaba con las consecuencias secundarias y la posterior prevención. De este trabajo se desprende la necesidad de seguir investigando las complicaciones neuropsiquiátricas asociadas al ictus, dado que son una prioridad para los propios pacientes, sus cuidadores y también para los profesionales de la salud.

Con todo ello, y en base a los resultados observados, se considera importante ampliar la investigación en algunos aspectos.

En primer lugar, y dada la prevalencia encontrada en los resultados, es necesario ampliar la investigación sobre la apatía post-ictus. Los pacientes con ictus minor y/o AIT también sufren estos síntomas de desmotivación, pérdida de interés, indiferencia y falta de energía, que no sólo repercute a nivel emocional sino también en la recuperación y rehabilitación del ictus. Es necesario ampliar la investigación no sólo del diagnóstico sino también del tratamiento de la apatía.

En segundo lugar, se considera importante ampliar los estudios sobre biomarcadores de la DPI, que no fueron incluidos en esta tesis por motivos de recursos humanos y económicos disponibles. Como se apuntaba anteriormente, cada vez aparecen más argumentos en favor de una causa biológica subyacente a la DPI. El metanálisis de Noonan y colaboradores del 2013 apuntaba que una mejor comprensión de la biología de la DPI podría ser importante para mejorar la gestión clínica y, por ello, revisaron los marcadores biológicos disponibles de la depresión asociada al ictus. Concluyeron que las terapias de reducción del cortisol y las que

aumentan el flujo sanguíneo y los factores neurotróficos son terapias novedosas a la vez que prometedoras para algunos subtipos de depresión y pueden reducir el riesgo de depresión en los pacientes con ictus (202).

En tercer lugar, y continuando con la investigación del tratamiento, cada vez se destinan más esfuerzos en mejorar el tratamiento de la fase aguda del ictus. Se está empezando a plantear que un mejor y más rápido abordaje del ictus podría tener efectos en las complicaciones neuropsiquiátricas. Se hipotetiza que si mejora el tratamiento del ictus, se conseguirá disminuir la tasa de prevalencia de DPI y deterioro cognitivo post-ictus. Es importante entonces, tener en cuenta estas variables en los estudios de eficacia sobre las nuevas terapias para la fase aguda del ictus.

De igual modo, se está estudiando el efecto del abordaje farmacológico con ISRS en los sujetos con ictus, independientemente de la depresión. Se postula que la administración de ISRS post-ictus puede mejorar la recuperación clínica. Aunque ya se han publicado algunos ensayos clínicos randomizados y aleatorizados que demuestran la eficacia de estas intervenciones (203), todavía no se conocen los mecanismos por los cuales los ISRS mejorarían la recuperación clínica de los pacientes con ictus (204). De hecho, es un tema controvertido, dado que existe el debate entre los profesionales de la salud sobre la administración indiscriminada de ISRS a todos los pacientes con ictus o ajustarse a aquellos casos cuyo perfil sea candidato a este tratamiento. Es necesario ampliar la investigación en esta línea y dotar a los profesionales de una guía de tratamiento eficaz.

Finalmente, es preciso ampliar el estudio de los déficits cognitivos post-ictus minor y/o AIT, dado que su prevalencia y sus efectos también en la recuperación y rehabilitación del ictus, así como su efecto negativo en la calidad de vida de los sujetos, lo hacen también relevante. No sólo eso, sino que es necesario realizar un seguimiento para ver cuántos sujetos con AIT y deterioro cognitivo leve evolucionan a demencia. Se ha empezado el análisis de las asociaciones entre todas las variables analizadas para cada uno de los dominios cognitivos. La explotación de datos para la DPI ya se ha realizado y está en proceso de publicación. Como propuesta de futuro sería importante realizar también dicho análisis pormenorizado de cada dominio cognitivo con la apatía, así como valorar en estudios longitudinales de mayor duración la evolución de dicho déficit y la tasa de conversión a demencia post-AIT.

Limitaciones

Este estudio presenta ciertas limitaciones, algunas de ellas están relacionadas con el contexto clínico en el que se ha realizado el estudio.

La principal limitación de esta investigación fue el tamaño de nuestra cohorte, lo que a su vez limitaba la capacidad de observar efectos (potencia estadística) y la representatividad de resultados. La muestra obtenida limitó el estudio de subgrupos, especialmente entre los sujetos con DPI y con deterioro cognitivo. El mismo motivo impidió el análisis detallado de las regiones anatómicas cerebrales afectadas y el desarrollo de complicaciones afectivas o cognitivas.

La dificultad para generalizar los resultados también viene dada por la ausencia de grupo control. No obstante, para las situaciones en las que fue necesario comparar nuestros resultados con los de la población general se realizó una extensa revisión bibliográfica para valorar la validez de los datos obtenidos. En cuanto a la comparación del rendimiento cognitivo de la muestra con la población general, cabe recordar que se usaron los baremos poblacionales ajustados por edad y nivel educativo, lo que permitió establecer conclusiones fiables sobre los resultados obtenidos. Esta estrategia es una práctica habitual en neuropsicología.

Otra limitación también podría verse como una fortaleza de esta investigación. Se evaluó el rendimiento cognitivo con una extensa batería neuropsicológica, compuesta por numerosos test que permiten extraer muchas variables para cada dominio cognitivo estudiado. Debido por tanto al elevado número de variables, éstas se tuvieron que aglutinar en la afectación por dominios cognitivos, dado que el análisis de todas las variables recogidas hubiera elevado significativamente el volumen de datos. Ello hubiera condicionado la integración posterior de todos los resultados obtenidos y poder extraer las conclusiones que se mencionan en el siguiente y último apartado. Además, el uso de una batería neuropsicológica extensa puede haber aumentado el número de pacientes con algún dominio cognitivo alterado por hipersensibilidad, teniendo en cuenta además que se han considerado por igual la afectación en cualquier dominio cognitivo.

No obstante, esta última limitación se podría considerar una fortaleza del estudio, en comparación con estudios previos en los que se midió el rendimiento cognitivo únicamente con test de cribado. Por tanto, con este trabajo se proporciona información extensa sobre el rendimiento cognitivo de los sujetos con ictus minor y AIT. Otro punto fuerte es el diseño del estudio, con un seguimiento prospectivo durante un año natural. De esta cohorte se han recogido características neuropsicológicas, clínicas y de neuroimagen, que han sido evaluadas de forma

amplia y estricta. Cabe destacar que pocos estudios previos habían informado de la asociación entre neuroimagen y deterioro cognitivo y depresión post-ictus en población con ictus minor y AIT. A su vez, este estudio se realizó dentro del marco asistencial y con una cohorte consecutiva de pacientes con ictus.

Por tanto, a pesar del reducido tamaño muestral del estudio, se consideró que los resultados son generalizables a la práctica clínica asistencial, lo que permitirá mejorar la atención de estos pacientes. Especialmente, pone el foco de atención en una subpoblación de riesgo como son los sujetos son ictus minor y AIT para que el médico especialista en neurología encargado de evaluar, diagnosticar y tratar a estos pacientes considere la depresión, la apatía y el deterioro cognitivo como posibles secuelas a evaluar, a pesar de la resolución de los síntomas neurológicos focales.

Conclusiones

Hipótesis 1: La prevalencia esperada para la DPI en sujetos que hayan sufrido un ictus minor y/o AIT será similar a la encontrada en aquellos sujetos que han sufrido un ictus establecido (comparado con datos extraídos de la revisión bibliográfica).

- ✓ La prevalencia de DPI encontrada en sujetos que habían sufrido un ictus minor y/o AIT fue del 36,36%, ligeramente superior a la referida en la literatura previa y similar a la publicada para personas que han sufrido un ictus establecido.

Hipótesis 2: Los sujetos con DPI basal tendrán mayor deterioro cognitivo y un perfil de lesión en neuroimagen propio en comparación con los sujetos que no presentan esta complicación, así como peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

- ✓ Los sujetos con DPI basal tuvieron peor rendimiento cognitivo según la puntuación del MMSE, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ocho dominios cognitivos. Se concluye entonces que únicamente existen diferencias en el rendimiento cognitivo global.
- ✓ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin DPI basal en el perfil de lesión en neuroimagen.
- ✓ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin DPI basal en el nivel de funcionalidad.
- ✓ Los sujetos con DPI basal mostraron una peor calidad de vida percibida respecto los sujetos sanos.

Hipótesis 3: Los sujetos con apatía basal tendrán más riesgo de padecer DPI, y peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

- ✓ Los sujetos con apatía basal tuvieron más riesgo de padecer DPI, dado que la complicación afectiva post-ictus surgió como factor predictor de apatía basal en el análisis multivariado.
- ✓ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin apatía basal en el nivel de funcionalidad.
- ✓ Los sujetos con apatía basal mostraron una peor calidad de vida percibida respecto los sujetos sanos.

Hipótesis 4: Los sujetos cuya DPI persiste a los 12 meses post-ictus tendrán mayor deterioro cognitivo y características lesionales singulares en neuroimagen respecto los sujetos que ha remitido la DPI, junto peor funcionalidad y peor calidad de vida percibida.

- ✓ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin DPI a los 12 meses en las variables de rendimiento cognitivo, es decir, que aquellos sujetos cuya DPI persistió a los 12 meses post-ictus no tuvieron mayor deterioro cognitivo respecto los sujetos sanos.
- ✓ Los sujetos cuya DPI persistió a los 12 meses obtuvieron mayor puntuación en la escala Fazekas PVL y más presencia de lesiones localizadas en el lóbulo parietal, respecto los sujetos sanos. La persistencia de la DPI a los 12 meses se asoció con alguna característica lesional singular, especialmente en la presencia de lesiones crónicas.
- ✓ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin DPI a los 12 meses en el nivel de funcionalidad.
- ✓ Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con y sin DPI a los 12 meses en la calidad de vida percibida.

Hipótesis 5: Los sujetos cuya apatía persiste a los 12 meses post-ictus tendrán peor funcionalidad y calidad de vida percibida, y mayor riesgo de DPI.

- ✓ Los sujetos cuya apatía persistió a los 12 meses tuvieron peor funcionalidad respecto los sujetos sin apatía.
- ✓ Los sujetos cuya apatía persistió a los 12 meses también refirieron una peor calidad de vida percibida respecto los sujetos sin apatía.
- ✓ Los sujetos cuya apatía persistió a los 12 meses tuvieron mayor riesgo de DPI dado que éste fue un factor predictor. Además, hubo significativamente más sujetos con diagnóstico de DPI a los 12 meses en el grupo de sujetos con apatía.

Hipótesis 6: Los sujetos con ictus minor y/o AIT valoraran satisfactoriamente haber recibido apoyo emocional por parte de la psicóloga clínica.

- ✓ El 89,39% de los sujetos con ictus minor y/o AIT valoraron satisfactoriamente haber recibido apoyo emocional por parte de la psicóloga clínica durante el primer año post-ictus.

- ✓ De los 66 participantes que respondieron la encuesta de satisfacción anónima y voluntaria, 65 (98,48%) recomendarían participar en el estudio a otras personas dado que valoran positivamente los beneficios de haberlo realizado.

Conclusiones finales:

- ✓ A pesar de sufrir síntomas neurológicos mínimos o transitorios, la DPI y la apatía son frecuentes tras un ictus minor y/o AIT.
- ✓ El deterioro cognitivo también está presente tanto en ictus minor como AIT.
- ✓ La DPI disminuye a lo largo del primer año post-ictus, mientras que los niveles de apatía se mantienen estables.
- ✓ El nivel de deterioro cognitivo también disminuye a lo largo del primer año post-ictus, aunque el porcentaje de sujetos cuyos déficits cognitivos persisten sigue siendo elevado.
- ✓ Los principales factores de riesgo que predicen tanto la DPI basal como a los 12 meses son:
    - Mayor puntuación en el BDI-II
    - Menor puntuación en MMSE y mayor número de dominios cognitivos afectados
    - Tener antecedentes psiquiátricos personales
    - Mayor puntuación escala AES
    - Peor calidad de vida (ECVI-38)
    - Mayor puntuación en la escala NIHSS
    - Tener diabetes mellitus
- ✓ Los factores de riesgo que predicen tanto la apatía basal como a los 12 meses son:
    - Mayor puntuación en la MADRS y/o tener diagnóstico concomitante de DPI
    - Consumo ocasional de alcohol
    - Haber sufrido ictus previo
    - Menor puntuación en MMSE
    - Tener estudios primarios o inferiores
- ✓ Y los factores de riesgo que predicen el deterioro cognitivo basal y a los 12 meses son:
    - Mayor puntuación en la AES
    - Menor puntuación en MMSE y/o mayor número de dominios cognitivos afectados
    - Tener un CI más bajo
    - Tener lesiones corticales en el territorio de la ACM

Referencias bibliográficas

1. Fernández de Bobadilla J, Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A, Soto-Alvarez J, Sánchez-Maestre C, et al. Estimation of the prevalence, incidence, comorbidities and direct costs associated to stroke patients requiring care in an area of the Spanish population. Rev Neurol. 2008;46:397–405.
2. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med. 1995;333:1581–7.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet. 2007;369:275–82.
4. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, Grunwald IQ, Neuhaus AA, Hadley G, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2015 Sep 26;10(8):1168–78.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2296–306.
6. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014;384(9958):1929–35.
7. Balami JS, Hadley G, Sutherland BA, Karbalai H, Buchan AM. The exact science of stroke thrombolysis and the quiet art of patient selection. Brain. 2013;136(12):3528–53.
8. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016;387(10029):1723–31.
9. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. Jama. 2016;316(12):1279.
10. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. Stroke. 2005;36:2296–301.
11. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2013;202(1):14–21.

12. Williams LS. Depression and stroke: Cause or consequence? Semin Neurol. 2005;25 (4):396–409.
13. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (I). Epidemiología , criterios diagnósticos y factores de riesgo. Rev Neurol. 2006;42 (3):169–75.
14. Snaphaan L, Van Der Werf S, Kanselaar K, De Leeuw FE. Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics. Cerebrovasc Dis. 2009;28:551–7.
15. Alexopoulos G, Meyers B, Young R, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular Depression" Hypothesis. Arch Gen Psychiatry. 1997;54:915–22.
16. Lockwood K, Alexopoulos G, van Gorp W. Executive dysfunction in geriatric depression. Am J Psychiatry. 2002;159:1119–26.
17. Alexopoulos GS. "The Depression–Executive Dysfunction Syndrome of Late Life." Am J Geriatr Psychiatry. American Association for Geriatric Psychiatry; 2001;9(1):22–9.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder (5th edition). 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
19. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). J Neurol. 2006 May;253(5):556–62.
20. Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jiménez Hernández MD. Depresión post ictus: una actualización. Neurologia. SEGO; 2015 Aug 16;30 (1):23–31.
21. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Location of infarcts and apathy in ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2013 Jan;35(6):566–71.
22. Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. Canadian Journal of Psychiatry. 2010. p. 350–4.
23. Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Apathy in acute stroke patients. Eur J Neurol. 2012;19:291–7.
24. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (II). Diagnóstico diferencial , complicaciones y tratamiento. Rev Neurol. 2006;42 (4):238–44.
25. Appelros P, Viitanen M. Prevalence and predictors of depression at one year in a Swedish population-based cohort with first-ever stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2004;13(2):52–7.
26. Van Dalen JW, Van Charante EPM, Nederkoorn PJ, Van Gool W a., Richard E. Poststroke apathy. Stroke. 2013;44:851–60.
27. Sagen U, Vik TG, Moum T, Mørland T, Finset A, Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and

the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. J Psychosom Res. Elsevier Inc.; 2009;67(4):325–32.

28. Kang HJ, Stewart R, Kim JM, Jang JE, Kim SY, Bae KY, et al. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. J Affect Disord. Elsevier; 2013;147(1–3):186–91.
29. Aben I, Lodder J, Honig A, Lousberg R, Boreas A, Verhey F. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study. Int Psychogeriatr. 2006;18(1):19–35.
30. Aben I, Verhey F, Lousberg R, Lodder J, Honig A. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. Psychosomatics. 2002;43(October):386–93.
31. Turner A, Hambridge J, White J, Carter G, Clover K, Nelson L, et al. Depression screening in stroke: A comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard. Stroke. 2012;43(4):1000–5.
32. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:198–206.
33. Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, Troisi P, Sgarlata E, Rea V, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors. Eur J Neurol. 2012 Mar;19(3):517–21.
34. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, Alvarez-Sabin J, Santamarina E, et al. Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jun 1;84(6):596–603.
35. Purroy García F, Montaner J, Delgado P, Ribó M, Arenillas Lara JF, Quintana M, et al. Factores clínicos predictores de la aparición de episodios vasculares tras un ataque isquémico transitorio. Rev Neurol. 2004;38(5):416–21.
36. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: Predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: An updated systematic review of observational studies. Int J Stroke. 2014;9(8):1026–36.
37. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. Risk Factors for Poststroke Depression: Identification of Inconsistencies Based on a Systematic Review. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014;27(3):147–58.
38. De Ryck a, Brouns R, Fransen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I, et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. Cerebrovasc Dis Extra. 2013;3:1–13.

39. Terroni L, Sobreiro MFM, Conforto a. B, Adda CC, Guajardo VD, de Lucia MCS, et al. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. Dement Neuropsychol. 2012;6(3):152–7.
40. van Rooij FG, Kessels RPC, Richard E, De Leeuw F-E, van Dijk EJ. Cognitive Impairment in Transient Ischemic Attack Patients: A Systematic Review. Cerebrovasc Dis. 2016;42:1–9.
41. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet. 1991 Jun 22;337(8756):1521–6.
42. Provinciali L, Paolucci S, Torta R, Toso V, Gobbi B, Gandolfo C. Depression after first-ever ischemic stroke: The prognostic role of neuroanatomic subtypes in clinical practice. Cerebrovasc Dis. 2008;26:592–9.
43. Camões Barbosa A, Sequeira Medeiros L, Duarte N, Meneses C. Factores preditivos de depressão pós-acidente vascular cerebral estudo retrospectivo numa unidade de reabilitação. Acta Med Port. 2011;24:175–85.
44. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist JJ, Kaste M. Poststroke depression: An 18-month follow-up. Stroke. 2003;34:138–43.
45. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. Br J Psychiatry. 1995 Mar;166(3):320–7.
46. Masskulpan P, Riewthong K, Dajpratham P, Kuptniratsaikul V. Anxiety and depressive symptoms after stroke in 9 rehabilitation centers. J Med Assoc Thail. 2008;91(10):1595–602.
47. Suenkeler IH, Nowak M, Misselwitz B, Kugler C, Schreiber W, Oertel WH, et al. Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. Relationship to neurological deficit, disability and depression. J Neurol. 2002 Sep;249(9):1160–7.
48. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15:422–30.
49. Carson a J, 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.
50. Yang S, Hua P, Shang X, Cui Z, Zhong S, Gong G, et al. A significant risk factor for poststroke depression : the depression-related subnetwork. J Psychiatry Neurosci. 2015;14(40(2)):1–10.
51. Tang WK, Chen Y, Liang H, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Cerebral

microbleeds as a predictor of 1-year outcome of poststroke depression. Stroke. 2014 Jan;45(1):77–81.

52. Fuentes B, Ortiz X, Sanjose B, Frank a., Díez-Tejedor E. Post-stroke depression: Can we predict its development from the acute stroke phase? Acta Neurol Scand. 2009;120(13):150–6.

53. Narushima K, Robinson R. The effect of early versus late antidepressant treatment on physical impairment associated with poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? J Nerv Ment Dis. 2003;191(10):645–52.

54. Towfighi A, Ovbiagele B, Husseini N El, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke. 2016;47:1–15.

55. Oksala NKJ, Jokinen H, Melkas S, Oksala a, Pohjasvaara T, Hietanen M, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(11):1230–5.

56. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Sep 1;42(9):2672–713.

57. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. BMC Med. 2017;15(1):11.

58. Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB, de Haan EHF, de Kort PLM, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. J Neurol Sci. 2005 Jan 15;228(1):27–33.

59. Mai LM, Sposato LA, Rothwell PM, Hachinski V, Pendlebury ST. A comparison between the MoCA and the MMSE visuoexecutive sub-tests in detecting abnormalities in TIA/stroke patients. Int J Stroke. 2016;11(4):420–4.

60. Pendlebury ST, Markwick A, de Jager C a, Zamboni G, Wilcock GK, Rothwell PM. Differences in cognitive profile between TIA, stroke and elderly memory research subjects: a comparison of the MMSE and MoCA. Cerebrovasc Dis. 2012 Jan;34(1):48–54.

61. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. Stroke. 2014;45(10):3008–18.

62. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ V, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-

based study. Stroke. 2010;41(6):1290–3.

63. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. Stroke. 2012;43(2):464–9.

64. Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, Bickerton W-L, Humphreys GW. The Oxford Cognitive Screen (OCS): Validation of a stroke-specific short cognitive screening tool. Psychol Assess. 2015;27(3).

65. Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, Jones K, Reckless I, Mathieson P, et al. Domain-specific versus generalized cognitive screening in acute stroke. J Neurol. Springer Berlin Heidelberg; 2016;263(2):306–15.

66. van Zandvoort MJE, Kessels RPC, Nys GMS, de Haan EHF, Kappelle LJ. Early neuropsychological evaluation in patients with ischaemic stroke provides valid information. Clin Neurol Neurosurg. 2005 Aug;107(5):385–92.

67. Nys GMS, van Zandvoort MJE, van der Worp HB, de Haan EHF, de Kort PLM, Jansen BPW, et al. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. J Neurol Sci. 2006 Sep 25;247(2):149–56.

68. Ojala-Oksala J, Jokinen H, Kopsi V, Lehtonen K, Luukkonen L, Paukkunen A, et al. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. Stroke. 2012;43(11):2931–5.

69. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. Stroke. 2009;40(6):2276–93.

70. Verbraak ME, Hoeksma AF, Lindeboom R, Kwa VIH. Subtle problems in activities of daily living after a transient ischemic attack or an apparently fully recovered non-disabling stroke. J stroke Cerebrovasc Dis. Elsevier Ltd; 2012 Feb;21(2):124–30.

71. Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, Calvert M, Sackley C, Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. Eur J Neurol. 2014;21(10):1258–67.

72. Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. Stroke. 2011 Nov;42(11):3116–21.

73. Hommel M, Carey L, Jaillard A. Depression: Cognition relations after stroke. Int J Stroke. 2013;1–4.

74. Van Rooij FG, Schaapsmeerders P, Maaijwee NAM, Van Duijnhoven DAHJ, De Leeuw FE, Kessels RPC, et al. Persistent cognitive impairment after transient ischemic attack. Stroke. 2014;45(8):2270–4.

75. Chen X, Duan L, Han Y, Tian L, Dai Q, Wang S, et al. Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients. BMC Neurol. 2016 Dec 26;16(1):115.

76. Deniz Ç, Çelik Y, Özdemir Gültekin T, Baran GE, Deniz Ç, Asil T. Evaluation and follow-up of cognitive functions in patients with minor stroke and transient ischemic attack. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:2039–48.

77. Maaijwee NAMM, Tendolkar I, Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Schaapsmeerders P, Dorresteijn LD, et al. Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults. Eur J Neurol. 2016;23(8):1262–8.

78. Redgrave JNE, Coutts SB, Schulz UG, Briley D, Rothwell PM. Systematic Review of Associations Between the Presence of Acute Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging and Clinical Predictors of Early Stroke Risk After Transient Ischemic Attack. Stroke. 2007 May 1;38(5):1482–8.

79. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Higher Risk of Further Vascular Events Among Transient Ischemic Attack Patients With Diffusion-Weighted Imaging Acute Ischemic Lesions. Stroke. 2004 Aug 12;35(10):2313–9.

80. Ganzer CA, Barnes A, Uphold C, Jacobs AR. Transient Ischemic Attack and Cognitive Impairment. J Neurosci Nurs. 2016 Dec;48(6):322–7.

81. Purroy F, Begué R, Gil MI, Quílez A, Sanahuja J, Brieva L, et al. Patterns of diffusion-weighted magnetic resonance imaging associated with etiology improve the accuracy of prognosis after transient ischaemic attack. Eur J Neurol. 2011;18(1):121–8.

82. Mandzia JL, Smith EE, Horton M, Hanly P, Barber PA, Godzwon C, et al. Imaging and Baseline Predictors of Cognitive Performance in Minor Ischemic Stroke and Patients With Transient Ischemic Attack at 90 Days. Stroke. 2016 Feb 4;47(3):726–31.

83. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung L-K, et al. White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. Neurobiol Aging. 2011 Sep;32(9):1588–98.

84. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging : systematic review and meta-analysis. Bmj. 2009;314:1–9.

85. Poels M, Ikram M, van der Lught A, Hofman A, Niessan W, Krestin G, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function. Neurology. 2012;78(5):326–33.

86. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. JAMA

Neurol. 2016;73(8):934.

87. Brundel M, Kwa VIH, Bouvy WH, Algra A, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral Microbleeds Are Not Associated with Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. Cerebrovasc Dis. 2014;37(3):195–202.

88. Wang Z, Van Veluw SJ, Wong A, Liu W, Shi L, Yang J, et al. Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke. 2016;47(10):2450–5.

89. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. Brain. 2004 Sep 13;127(10):2265–75.

90. Lei C, Lin S, Tao W, Hao Z, Liu M, Wu B. Association between cerebral microbleeds and cognitive function: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):693–7.

91. Gozzi S a., Wood a. G, Chen J, Vaddadi K, Phan TG. Imaging predictors of poststroke depression: methodological factors in voxel-based analysis. BMJ Open. 2014;4(7):e004948–e004948.

92. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Mood change following bilateral hemisphere brain injury. Br J Psychiatry. 1983 Sep;143:266–73.

93. Morris P, Robinson R, Raphael B, Hopwood M. Lesion location and poststroke depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996 Nov;8(4):399–403.

94. Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke Depression and Lesion Location Revisited. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004 May;16(2):156–62.

95. Robinson R, Price T. Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. Stroke. 1982;13(5):635–41.

96. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. Brain. 1987;110 (Pt 4):1045–59.

97. Bhogal S, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion Location and Poststroke Depression: Systematic Review of the Methodological Limitations in the Literature. Stroke. 2004;35(3):794–802.

98. Terroni L, Amaro E, Iosifescu D V, Tinone G, Sato JR, Leite CC, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. World J Biol Psychiatry. 2011;12(7):539–48.

99. Tang WK, Chen YK, Lu JY, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Cerebral microbleeds and depression in lacunar stroke. Stroke. 2011;42(9):2443–6.

100. Ishizaki J, Mimura M. Dysthymia and apathy: Diagnosis and treatment. Depress Res

Treat. 2011;2011(1):1–7.

101. Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, Cameron J, Wood-Dauphinee S. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. Stroke. 2009;40(10):3299–307.

102. Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, Watanabe A, Hiramoto K, Kurisu K, et al. Depression or apathy and functional recovery after stroke. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 Oct;22(10):1046–51.

103. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K, Starkstein S. Double-Blind Treatment of Apathy in Patients with Poststroke Depression Using Nefiracetam. J Neuropsychiatr. 2009 May 1;21(2):144–51.

104. Whyte EM, Lenze EJ, Butters M, Skidmore E, Koenig K, Dew MA, et al. An Open-Label Pilot Study of Acetylcholinesterase Inhibitors to Promote Functional Recovery in Elderly Cognitively Impaired Stroke Patients. Cerebrovasc Dis. 2008;26(3):317–21.

105. Kohno N, Abe S, Toyoda G, Oguro H, Bokura H, Yamaguchi S. Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. J Clin Neurosci. 2010 Jun;17(6):804–6.

106. Spiegel DR, Kim J, Greene K, Conner C, Zamfir D. Apathy Due to Cerebrovascular Accidents Successfully Treated With Methylphenidate: A Case Series. J Neuropsychiatr. 2009 May 1;21(2):216–9.

107. Gilsanz P, Walter S, Tchetgen EJT, Patton KK, Moon JR, Capistrant BD, et al. Changes in Depressive Symptoms and Incidence of First Stroke Among Middle-Aged and Older US Adults. J Am Hear Assoc. 2015;4:e001923.

108. Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro MDFM, Zerbini MIDS, Tinone G, Scaff M, et al. The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: A prospective study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(1):201–9.

109. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature. Heart Lung. Mosby, Inc.; 2009;38(2):151–62.

110. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carra G, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. Stroke Res Treat. 2013;2013:862978.

111. Tang WK, Caeiro L, Lau CG, Liang H, Mok V, Ungvari GS, et al. Apathy and suicide-related ideation 3 months after stroke: a cross-sectional study. BMC Neurol. ???; 2015;15(1):1–5.

112. Pompili M, Venturini P, Campi S, Seretti ME, Montebovi F, Lamis DA, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? an overview of the current literature. CNS Neurosci Ther. 2012;18:711–21.

113. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori a, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an

independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. Eur J Neurol. 2001;8(4):315–9.

114. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. Cerebrovasc Dis. 2001;12:21–6.

115. Eriksson M, Glader E, Norrving B, Asplund K. Poststroke suicide attempts and completed suicides. Neurology. 2015;84:1732–8.

116. Kjörk E, Blomstrand C, Carlsson G, Lundgren-Nilsson Å, Gustafsson C. Daily life consequences, cognitive impairment, and fatigue after transient ischemic attack. Acta Neurol Scand. 2016 Feb;133(2):103–10.

117. Carnes-Vendrell A, Deus-Yela J, Molina-Seguin J, Pifarre-Paradero J, Purroy F. Actualizacion de la depresion postictus: Nuevos retos en pacientes con ictus minor o ataque isquemico transitorio. Rev Neurol. 2016;62(10):460–7.

118. Bakker FC, Klijn CJM, van der Grond J, Kappelle LJ, Jennekens-Schinkel A. Cognition and quality of life in patients with carotid artery occlusion: a follow-up study. Neurology. 2004 Jun 22;62(12):2230–5.

119. Pohjasvaara T, Leskelä M, Vataja R, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, et al. Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome. Eur J Neurol. 2002;9(3):269–75.

120. Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: Prevalence and correlates. Arch Clin Neuropsychol. 2007;22(4):519–31.

121. Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Dennis M, Sandercock PAG, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. Ann Neurol. 2014;75(1):67–76.

122. Muus I, Petzold M, Ringsberg KC. Health-related quality of life among Danish patients 3 and 12 months after TIA or mild stroke. Scand J Caring Sci. 2010 Mar 8;24(2):211–8.

123. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. Psychogeriatrics. 2011;11(1):68–76.

124. Yang S-R, Hua P, Shang X-Y, Hu R, Mo X-E, Pan X-P. Predictors of early post ischemic stroke apathy and depression: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. BMC Psychiatry; 2013;13(1):164.

125. Withall A, Brodaty H, Altendorf A, Sachdev PS. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. Int Psychogeriatr. 2011;23(2):264–73.

126. 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. American Association for Geriatric Psychiatry; 2007;15(6):477–86.

127. Sagen U, Finset A, Moum T, Mørland T, Vik TG, Nagy T, et al. Early detection of patients at risk for anxiety, depression and apathy after stroke. Gen Hosp Psychiatry. 2010 Jan;32(1):80–5.

128. Brodaty H, Sachdev PS, Withall A, Altendorf A, Valenzuela MJ, Lorentz L. Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke – the Sydney Stroke Study. Psychol Med. 2005 Oct 5;35(12):1707.

129. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990 Apr 1;21(4):637–76.

130. Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory (BDI-II) versión española. Madrid: Tea Ediciones; 1996.

131. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382–9.

132. Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. Semin Clin Neuropsychiatry. 1996;1(4):304–14.

133. Fernández-Concepción O, Ramírez-Pérez E, Álvarez M, Buergo-Zuáznabar M. Validación de la escala de calidad de vida para el ictus (ECVI-38). Rev Neurol. 2008;46(3):147–52.

134. Fernández-Concepción O, Román-Pastoriza Y, Álvarez-González M, Verdecia-Fraga R, Ramírez-Pérez R, Martínez-González-Quevedo J, et al. Desarrollo de una escala para evaluar la calidad de vida en los supervivientes a un ictus. Rev Neurol. 2004;39(10):915–23.

135. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Md State Med J. 1965;14:61–5.

136. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: Who global burden of disease project disability weights for each level of the modified rankin scale. Stroke. 2009;40(12):3828–33.

137. Nasreddine ZS, Phillips N a., Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695–9.

138. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. Impact of different operational definitions on mild cognitive impairment rate and MMSE and MoCA performance in transient ischaemic attack and stroke. Cerebrovasc Dis. 2013;36(5–6):355–62.

139. Kaufman A, Kaufman N. Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT). Madrid: Pearson; 1990.

140. Benedet M, Alejandre M. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC).

Madrid: Tea Ediciones; 1998.

141. Rey A. Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: Tea Ediciones; 2003.

142. Palomo R, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. Neurologia. 2013;28(4):226–35.

143. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Úbeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the rey-osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):371–93.

144. Lezak M, Howieson D, Bigler E. Neuropsychological Assessment. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.

145. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale – III. Madrid: Tea Ediciones; 2001.

146. Tombaugh T, Rees L, McIntyre N. Normative data for the Trail Making Test. In: A compendium of neuropsychological tests. Oxford: Oxford University Press; 1996.

147. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo J, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal Span, visuospatial Span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):321–41.

148. Brickenkamp R, Zillmer E. Test de Atención d2. Madrid: Tea Ediciones; 2002.

149. Wechsler D. Wechsler Memory Scale (WMS-III 3th Edition). 3th ed. Madrid: Tea Ediciones; 1997.

150. Trenerry M, Crosson B, de Boer J, Leber W. STROOP Neuropsychological Test Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1998.

151. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Úbeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(4):355–70.

152. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. Neurologia. 2013;28(1):33–40.

153. Goodglass H, Kaplan E. Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE). Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.

154. Quintana M, Peña-Casanova J, Sánchez-Benavides G, Langohr K, Manero RM, Aguilar

M, et al. Spanish multicenter normative studies (neuronorma project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. Arch Clin Neuropsychol. 2009;24(2):343–54.

155. Mathews, Klove. Grooved Pegboard Test. Lafayette: Lafayette Instrument; 1963.

156. Hooper E. Hooper Visual Organization Test (VOT). Los Angeles: Western Psychological Services; 1983.

157. Peña-Casanova J. Test Barcelona Revisado. TBR. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. 2ª. Barcelona: Masson; 2005.

158. Vermeer J, Rice D, McIntyre A, Viana R, Macaluso S, Teasell R. Correlates of depressive symptoms in individuals attending outpatient stroke clinics. Disabil Rehabil. 2016;8288(August):1–7.

159. Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: Regional distribution and influence on cognition. Diabetes Care. 2013;36(12):4036–42.

160. Luchsinger JA. Type 2 Diabetes and Cognitif Impairment: Linking Mechanism. J Alzheimers Dis. 2012;30(0):1–18.

161. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, Pohjasvaara T, Kaste M, Karhunen PJ, et al. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2013;36(5–6):336–43.

162. Pohjasvaara T, Leppävuori a, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. Stroke. 1998;29(11):2311–7.

163. Folstein M, Maiberger R, McHugh P. Mood disorder as a specific complication of stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1977;40:1018–20.

164. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. Post-stroke depression: Mechanisms, translation and therapy. J Cell Mol Med. 2012;16(9):1961–9.

165. Craft TKS, DeVries AC. Role of IL-1 in Poststroke Depressive-like Behavior in Mice. Biol Psychiatry. 2006;60(8):812–8.

166. Caeiro L, Ferro JM, Costa J. Apathy Secondary to Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2013;35(1):23–39.

167. Mihalov J, Mikula P, Budiš J, Valkovič P. Frontal Cortical Atrophy as a Predictor of Poststroke Apathy. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2016 Jul;29(4):171–6.

168. Angelelli P, Paolucci S, Bivona U, Piccardi L, Ciurli P, Cantagallo A, et al. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. Acta Psychiatr Scand. 2004 Jul;110(1):55–63.

169. Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, Morris RG, Markus S. Apathy , but not depression

, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. PLoS One. 2017;12(5):e0176943.

170. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. Brain. 2015;138(12):3803–15.

171. Yao H, Takashima Y, Araki Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M. Leisure-Time Physical Inactivity Associated with Vascular Depression or Apathy in Community-Dwelling Elderly Subjects: The Sefuri Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. National Stroke Association; 2015;24(11):2625–31.

172. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol. Elsevier Ltd; 2009;8(12):1128–39.

173. Santa N, Sugimori H, Kusuda K, Yamashita Y, Ibayashi S, Iida M. Apathy and functional recovery following first-ever stroke. Int J Rehabil Res. 2008 Dec;31(4):321–6.

174. Caeiro L, Ferro JM, Pinho e Melo T, Canhão P, Figueira ML. Post-Stroke Apathy: An Exploratory Longitudinal Study. Cerebrovasc Dis. 2013;35(6):507–13.

175. Ferro MJ, Caeiro L, Figueira ML. Neuropsychiatric sequelae of stroke. Nat Rev Neurol. Nature Publishing Group; 2016;12(5):269–80.

176. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: Meta-Analysis of Prospective Studies. Am J Geriatr Psychiatry. 2009 Jul;17(7):542–55.

177. Gorelick P, Scuteri A, Black S. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(9):2672–713.

178. Chen X, Duan L, Han Y, Tian L, Dai Q, Wang S, et al. Predictors for vascular cognitive impairment in stroke patients. BMC Neurol [Internet]. 2016 Dec 26;16(1):115. Available from: http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0638-8

179. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol [Internet]. 2009 Nov;8(11):1006–18. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442209702364

180. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PMW, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: An update and perspectives for clinical research. Eur J Neurol. 2015;22(2):229–38.

181. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, Inzitari D, Ali M, Lees KR. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. Acta Neurol Scand [Internet]. 2016 Jul;

Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/ane.12637

182. van Rooij FG, Schaapsmeerders P, Maaijwee NAM, van Duijnhoven DAHJ, de Leeuw F-E, Kessels RPC, et al. Persistent Cognitive Impairment After Transient Ischemic Attack. Stroke [Internet]. 2014 Aug 1;45(8):2270–4. Available from: http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.114.005205

183. Fens M, van Heugten CM, Beusmans GHMI, Limburg M, Haeren R, Kaemingk A, et al. Not as transient: patients with transient ischaemic attack or minor stroke experience cognitive and communication problems; an exploratory study. Eur J Gen Pract. 2013;19(1):11–6.

184. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke. Jama. 2015;314(1):41.

185. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Recovery of Cognitive Function After Stroke. Stroke. 1996 Oct 1;27(10):1798–803.

186. Tham W, Auchus AP, Thong M, Goh M-L, Chang H-M, Wong M-C, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. J Neurol Sci. 2002 Nov;203–204:49–52.

187. Schaapsmeerders P, Maaijwee NAM, Van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. Stroke. 2013;44(6):1621–8.

188. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Wen W, Brodaty H. Progression of cognitive impairment in stroke/TIA patients over 3 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:1324–30.

189. Gottesman R, Hillis A. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischemic stroke. Lancet Neurol. 2010;9(9):895–905.

190. Zamboni G, Griffanti L, Jenkinson M, Mazzucco S, Li L, Küker W, et al. White Matter Imaging Correlates of Early Cognitive Impairment Detected by the Montreal Cognitive Assessment After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. Stroke. 2017;48:00–00.

191. Makin SDJ, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(8):893–900.

192. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, Hirotsu T, Uchino A, Nakajima J, et al. Brain Microbleeds and Global Cognitive Function in Adults Without Neurological Disorder. Stroke. 2008;39(12):3323–8.

193. Meier IB, Gu Y, Guzaman VA, Wiegman AF, Schupf N, Manly JJ, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. Cerebrovasc Dis. 2014;38(5):377–83.

194. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson P V., Jonsdottir MK, Sveinbj??rnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-Reykjavik Study. Neurology. 2010;75(24):2221–8.
195. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):915–25.
196. Ihara M, Kalaria RN. Understanding and preventing the development of post-stroke dementia. Expert Rev Neurother. 2014 Sep 8;14(9):1067–77.
197. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. Lancet Neurol. Elsevier Ltd; 2010;9(9):895–905.
198. Pantoni L. Have Stroke Neurologists Entered the Arena of Stroke-Related Cognitive Dysfunctions. Stroke. 2017;1–3.
199. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke (Review). Cochrane Libr. 2008;(4).
200. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):272–81.
201. Pollock A, St George B, Fenton M, Firkins L. Top 10 research priorities relating to life after stroke - consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals. Int J Stroke. 2014;9(3):313–20.
202. Noonan K, Carey LM, Crewther SG. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. Elsevier Ltd; 2013;22(7):1–12.
203. Chollet F, Tardy J, Albucher J-F, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2011;10(2):123–30.
204. Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J, Illigens BM-W, Weidner K, Reichmann H, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. Brain Behav. 2015;5(10):e00373.

Anexos

Anexo 1: Hoja de información sobre el estudio para el paciente

Institut Català de la Salut
Hospital Universitari
Arnau de Vilanova

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TITULO DEL ESTUDIO: ***Estudio de predictores de la Depresión Post-Ictus Isquémico en la Población de Lleida***
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Purroy, Servicio de Neurología.
CENTRO: Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Lleida y sigue la legislación vigente según el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Informarle también de que no está prevista ninguna compensación económica por la participación en el estudio.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Usted acaba de sufrir un infarto cerebral. El infarto cerebral se produce como consecuencia de una falta de irrigación en una zona del cerebro. Los síntomas pueden ir desde la disminución de la sensibilidad, hasta la pérdida de visión y la alteración del habla. Como consecuencia de ello puede aparecer alteración del estado del ánimo como tristeza, desinterés, irritabilidad…

La frecuencia de la aparición de estos síntomas en pacientes que han sufrido un infarto cerebral es poco conocida y poco estudiada en nuestro país.

Queremos solicitarle su consentimiento para la utilización, confidencial y exclusiva para finalidades de estudios científicos, de todos aquellos datos clínicos, analíticos y radiológicos que se recogen en su historia clínica y se relacionan con su enfermedad.

En este estudio se van a recoger datos relacionados con su ingreso por el ictus, básicamente el hecho de tener factores de riesgo vascular (como hipertensión, diabetes, dislipemia, etc.) la edad, el sexo y los estudios de neuroimagen realizados (TC craneal y/o RM). Se le realizaran valoraciones clínicas, analíticas y neuropsicológicas a lo largo del primer año tras el infarto cerebral, con cuatro visitas en total (basal, 2 meses, 6 meses y 12 meses).

El tratamiento de la depresión, si apareciese, sería el mismo que si no participase en el estudio. Además, la inclusión en el estudio no influirá en la manera que su médico realice el diagnóstico del infarto cerebral ni en el tratamiento escogido.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:

Durante el estudio se facilitará la detección precoz y el tratamiento de los síntomas depresivos, resultando en su tratamiento precoz y en una mejor evolución tanto desde el punto de vista del estado de ánimo como de la recuperación funcional.

El tratamiento elegido para ser administrado, en caso de que apareciesen síntomas depresivos, está aprobado por la FDA[1] para tal uso, siendo el mejor tolerado entre los de su clase (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina).

A pesar de ello, pueden aparecer algunos efectos secundarios tales como: disminución del apetito, náuseas, diarrea, estreñimiento, boca seca, insomnio, sudoración, disfunciones sexuales, y con menos frecuencia, hiponatremia e hipotensión. En el caso de que aparezcan tales efectos y según la tolerabilidad del paciente, se suspenderá la administración de dicho fármaco y se planteará la administración de una segunda opción terapéutica.

CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

[1] FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos). Es la agencia del gobierno de los Estado Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos. Una de sus funciones es regular los productos medicinales de manera que asegure su efectividad y seguridad.

Anexo 2: Consentimiento informado

Institut Català de la Salut
Hospital Universitari
Arnau de Vilanova

Cognoms: .....
Nom: ..... Núm. Història: .....
Data naixement: ..... Sexe: .....
Adreça: .....

CONSENTIMENT INFORMAT PER A ESTUDI DE PREDICTORS DE LA DEPRESSIÓ POST-ICTUS ISQUÈMIC A LA POBLACIÓ DE LLEIDA.

DECLARO que el DOCTOR/A .....,
(Nom i dos cognoms del facultatiu que facilita la informació)
m'ha explicat la possibilitat d'entrar a formar part de l'estudi: "Estudi de predictors de la depressió post-ictus isquèmic a la població de Lleida".

Jo .....
(Nom i dos cognoms)

He llegit el full informatiu que se m'ha entregat
He pogut fer preguntes sobre l'estudi
He rebut suficient informació sobre l'estudi

He parlat amb EL DOCTOR/A.....,
(Nom i dos cognoms del facultatiu que facilita la informació)

Entenc que la meva participació és voluntària
Entenc que puc retirar-me de l'estudi:

- Quan vulgui
- Sense haver de donar explicacions
- Sense que això repercuteixi en la meu tractament mèdic

Presto lliurement la conformitat per a participar en l'estudi i dono el meu consentiment per l'accés i utilització de les meves dades en les condicions detallades en el full informatiu.

Accedeixo a que les mostres de sang obtingudes a l'estudi i els resultats dels diferents tests puguin ser utilitzades en un futur per a nous estudis relacionats amb la malaltia no previstos en el protocol actual (quedant exclosos els anàlisis genètics).

SI NO

ÉS PER TOT AIXÒ, QUE MANISFESTO VOLUNTÀRIAMENT LA MEVA CONFORMITAT A QUE SE M'INCLOGUI EN AQUEST PROJECTE, DESPRÉS D'HAVER ESTAT DEGUDAMENT INFORMAT, I CONSENTO QUE L'EQUIP MÈDIC DUGUI A TERME L'ESTUDI DE PREVALÈNÇA DE DEPRESSIÓ EN PACIENTS AMB ICTUS ISQUÈMIC.

Lleida, ... de/d' ..... de 20.....

EL / LA METGE/SSA (Nom, Cognoms i Núm. Col·legiat)	EL / LA PACIENT	EL / LA REPRESENTANT LEGAL O FAMILIAR I GRAU DE PARENTIU (Nom, Cognoms i DNI)

Aquest document es signarà per duplicat quedant-se una còpia el pacient o el r. legal, i un altra l'investigador

REVOCACIÓ DEL CONSENTIMENT		
Sr./Sra. ..... (Nom i Cognoms del Pacient) amb DNI núm. ..... Sr./Sra. ..... (Nom i Cognoms) amb DNI núm. ..... com a ..... (Representant legal, familiar, etc.) de ..... (Nom i Cognoms del Pacient) **REVOCO** el consentiment per a "Estudi de predictors de la depressió post-ictus isquèmic a la població de Lleida". Lleida, ... de/d' ..... de 20		
EL/LA METGE/SSA (Nom, Cognoms i Núm. Col·legiat)	EL/LA PACIENT	EL/LA REPRESENTANT LEGAL O FAMILIAR I GRAU DE PARENTIU

CONSENTIMENT INFORMAT PER A "ESTUDI DE PREDICTORS DE LA DEPRESSIÓ POST-ICTUS ISQUÈMIC A LA POBLACIÓ DE LLEIDA"

Anexo 3: Publicaciones asociadas a esta tesis

Actualización de la depresión postictus: nuevos retos en pacientes con ictus *minor* o ataque isquémico transitorio

Anna Carnés-Vendrell, Joan Deus-Yela, Jessica Molina-Seguin, Josep Pifarré-Paradero, Francisco Purroy

Unidad de Investigación en Resonancia Magnética; Hospital del Mar; Barcelona (J. Deus-Yela). Departamento de Psicología Clínica y de la Salud; Facultad de Psicología; Universitat Autònoma de Barcelona; Barcelona (J. Deus-Yela). Institut de Recerca Biomèdica de Lleida; Grupo de Neurociencias Clínicas; Universitat de Lleida (A. Carnés-Vendrell, J. Molina-Seguin, J. Pifarré-Paradero, F. Purroy). Unidad de Ictus; Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Lleida, España (J. Molina-Seguin, F. Purroy).

Correspondencia:
Dr. Francisco Purroy García. Unidad de Ictus. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Alcalde Rovira Roure, 80. E-25198 Lleida.

E-mail:
fpurroygarcia@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:
04.04.16.

Cómo citar este artículo:
Carnés-Vendrell A, Deus-Yela J, Molina-Seguin J, Pifarré-Paredero J, Purroy F. Actualización de la depresión postictus: nuevos retos en pacientes con ictus *minor* o ataque isquémico transitorio. Rev Neurol 2016; 62: 460-7.

© 2016 Revista de Neurología

Introducción. El ictus es una de las principales causas de discapacidad en la población adulta. El desarrollo de síntomas depresivos es la complicación afectiva más frecuente. Hasta ahora, en la mayoría de los estudios sobre depresión postictus se ha excluido a los pacientes que han sufrido un ictus *minor* o un ataque isquémico transitorio (AIT), si bien es un subgrupo igualmente vulnerable a esta enfermedad.

Objetivo. Revisar los estudios publicados de depresión postictus para dilucidar los aspectos que ya se han demostrado ampliamente y los que necesitan mayor evidencia.

Desarrollo. La depresión postictus es frecuente tanto en los pacientes con ictus establecido como en los pacientes con ictus *minor* o AIT. Aunque existen discrepancias en la definición utilizada, aproximadamente uno de cada tres pacientes desarrollará esta complicación. Se han identificado factores de riesgo de depresión postictus con un amplio respaldo científico (sexo femenino, antecedentes de depresión u otros trastornos psiquiátricos, gravedad del ictus y afectación funcional) y otros sin él (calidad de vida, deterioro cognitivo y biomarcadores de neuroimagen). Las principales limitaciones metodológicas halladas son la confusión entre depresión postictus y sintomatología depresiva, la variabilidad en las escalas de evaluación usadas y la variabilidad en el momento temporal de la evaluación del estado de ánimo. Hasta ahora son muy pocos los estudios en el ictus *minor* o el AIT.

Conclusiones. Se necesitan nuevos estudios con mejor diseño que ayuden a establecer el riesgo de depresión postictus a diferentes tiempos tras el ictus, el ictus *minor* o el AIT, y establecer la importancia de los factores descritos previamente.

Palabras clave. Ataque isquémico transitorio. Depresión postictus. Ictus *minor*. Neuropsicología. Pronóstico. Revisión.

Introducción

El ictus constituye una verdadera pandemia de la sociedad occidental. Una de cada diez muertes se debe a esta enfermedad. Además, se considera la principal causa de discapacidad en la población adulta y la segunda causa de demencia [1]. Durante las últimas décadas se han destinado enormes y esperanzadores esfuerzos en el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico para cambiar la historia natural de la enfermedad. La aprobación del tratamiento fibrinolítico dentro de las primeras cuatro horas y media del ictus, y la demostración de la seguridad y efectividad de las terapias mecánicas combinadas han revolucionado la actitud terapéutica en estos pacientes [2-5]. Sin embargo, más allá de la fase aguda existen ciertos aspectos que merecen también atención y que mejoran el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes, como el tratamiento rehabilitador, el tratamiento de prevención secundaria y el estado emocional.

En los últimos años ha crecido el interés científico por esta última faceta. El desarrollo de síntomas depresivos es la complicación afectiva más frecuente después del ictus. La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo sobre la depresión postictus se ha centrado en determinar su prevalencia y los factores de riesgo asociados. Las discrepancias en el diseño de los estudios han hecho que el rango de prevalencia notificado varíe enormemente. No obstante, revisiones sistemáticas publicadas al respecto comunican una prevalencia global del 33% [6]. Estos datos varían en función de la población estudiada y del momento de realizar la evaluación. Así, en estudios de base poblacional, la prevalencia oscila del 20% al 40% y asciende a más del 40% en pacientes hospitalizados [7]. La prevalencia varía en función del momento de su determinación tras el ictus. Según una revisión de Carod-Artal, la prevalencia en las primeras dos semanas va del 6% al 40%, a los tres meses llega al 50%, es del 20% al 50% al cabo de un año, y disminuye al 20% a los dos años [8]. Finalmente, si analizamos los síntomas depresivos postictus y no sólo el diagnóstico de la depresión, la prevalencia puede aumentar hasta el 78% de los pacientes [9].

A continuación se expone una actualización sobre los estudios publicados hasta la fecha sobre la depresión postictus con el objetivo de clarificar los aspectos que ya han sido ampliamente demostrados y de poner luz sobre los que requieren mayores esfuerzos en investigación para seguir avanzando en la comprensión y tratamiento de esta enfermedad. A lo largo de la revisión pondremos el foco de atención en un subgrupo de ictus que también se encuentra bajo la amenaza de esta complicación y que a menudo no ha recibido tanta atención, como los pacientes que han sufrido un ictus *minor* o un ataque isquémico transitorio (AIT).

Metodología

Se utilizó la base de datos PubMed, utilizando cómo filtro las palabras clave '*stroke*', '*minor stroke*', '*transient ischemic attack*', '*poststroke depression*', '*depressive disorder*', '*apathy*', '*epidemiology*', '*neuropsychology*', '*cognition disorders*', '*risk factors*', '*predictors*', '*consequences*', '*suicide*', '*vascular depression*' y '*dysexecutive depression*'. Se incluyeron los artículos originales publicados en inglés, castellano o portugués que estudiaban la prevalencia de la depresión postictus, los factores de riesgo asociados a la depresión postictus, así como los que analizaban la relación entre el ictus, la depresión postictus y el rendimiento cognitivo, y finalmente los estudios que analizan las consecuencias de la depresión postictus para los pacientes que la sufren. De un total de 225 artículos encontrados y analizados, se excluyeron los publicados con anterioridad al año 2000 (con tres excepciones, dada su contribución científica), y los casos clínicos y estudios realizados en animales. De esta forma, en total se incluyeron 62 artículos.

Variabilidad en los estudios de depresión postictus

Antes de analizar los resultados encontrados con esta revisión, es importante señalar cuáles han sido a nuestro entender las posibles limitaciones que han conllevado esta enorme variabilidad en los estudios de depresión postictus. Las discrepancias en la prevalencia de la depresión postictus según el momento de detección tras el ictus y el tipo de cohorte estudiada se pueden justificar por diversas limitaciones en la metodología utilizada en los diferentes estudios. Las posibles limitaciones se enumeran a continuación:

- La propia definición de la depresión postictus, es decir, los criterios diagnósticos utilizados. Si bien en algunos artículos se defiende la utilización de los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, en sus versiones III, IV-TR o 5 en función del año), otros muchos se basan en la puntuación de las escalas clínicas de evaluación para poder llegar al diagnóstico. De esta forma, se puede dar el caso de que sujetos con sintomatología depresiva postictus sean considerados como sujetos con depresión postictus, sin cumplir estrictamente con los criterios diagnósticos propuestos en el DSM. Este problema metodológico ya fue avisado por Paolucci et al en su estudio observacional multicéntrico de depresión postictus en Italia. Indicaron que en publicaciones previas se estaba considerando como población con depresión postictus a pacientes tanto con distimia como con trastorno depresivo mayor y trastorno adaptativo [10], y todos ellos eran trastornos con criterios diagnósticos diferentes.
- La anterior limitación enlaza con la dificultad para establecer un correcto diagnóstico diferencial entre los síntomas depresivos somáticos con los síntomas derivados del propio ictus, como pueden ser el insomnio, la pérdida de apetito o los síntomas vegetativos de ansiedad, entre otros [11]. Resulta en ocasiones un verdadero reto distinguir si los síntomas que sufre el paciente forman parte del cuadro depresivo o son alteraciones del sistema autonómico. Por otro lado, la apatía ha sido motivo de numerosas publicaciones, y se puede encontrar de forma independiente al trastorno depresivo o como un síntoma más de la depresión. Algunos autores informan de una prevalencia de la apatía postictus como síndrome independiente de la depresión postictus del 10-55%, lo que hace importante su diagnóstico diferencial [12-17]. Por último, se han descrito otras alteraciones tras el ictus que deben analizarse con cautela para no confundirlas con síntomas depresivos. Destacan en este sentido la labilidad emocional, la aprosodia afectiva o la fatiga [15].
- Otra limitación es la gran variabilidad en las escalas de evaluación usadas. Encontramos varios estudios que comparan la validez de distintas escalas clínicas con resultados dispares. Tanto el inventario de depresión de Beck como la escala de depresión de Montgomery-Åsberg han sido apoyados como instrumentos psicométricos para la detección de depresión postictus [18-22]. Meader et al han realizado un metaanálisis sobre los instrumentos de cribado disponibles para la de-

presión postictus, y concluyen que ningún instrumento es válido en sí mismo para realizar el diagnóstico, ya que éste debe hacerse mediante entrevista clínica [23].

- Respecto al momento temporal de la evaluación del estado de ánimo del sujeto, parece no existir un consenso en cuándo determinar si un paciente sufre una depresión postictus. En la bibliografía hay una gran variabilidad que va desde la fase aguda a meses e incluso años después del ictus. Esta variabilidad se traduce en una dispersión de datos sobre la prevalencia de depresión postictus.
- Finalmente, los criterios utilizados para seleccionar las muestras de estudio. Muchos estudios son muy estrictos en la exclusión de pacientes. Así, la gran mayoría de los artículos publicados en relación con la depresión postictus describen en el apartado de metodología la exclusión de pacientes con ictus *minor* o AIT, lo que dificulta poder determinar la prevalencia de depresión en estos sujetos, analizar cómo evolucionan o determinar cuáles son los factores de riesgo en este subgrupo de población. Hoy en día, pese a la transitoriedad de los síntomas o su práctica resolución, hay un consenso en considerar estos pacientes no sólo vulnerables por lo que se refiere al riesgo de recurrencia, sino, como demuestran estudios recientes, también para la depresión postictus o los síntomas depresivos [24-26]. Otros artículos excluyen también de sus muestras a los sujetos con afasia, con deterioro cognitivo grave e incluso con antecedentes psiquiátricos personales, eliminando por tanto a los sujetos con mayores probabilidades de desarrollar depresión postictus porque se ha demostrado que los antecedentes psiquiátricos personales son un factor de riesgo principal para el desarrollo de depresión postictus.

¿Diferentes nomenclaturas para un mismo cuadro? De la depresión vascular a la depresión postictus y la depresión disejecutiva

En la bibliografía se diferencian tres conceptos relacionados con la alteración emocional tras el ictus: la depresión vascular, la depresión postictus y la depresión disejecutiva, aunque los tres podrían ser nomenclaturas de un mismo cuadro clínico. Los síntomas cardinales para el diagnóstico de la depresión vascular son: evidencia clínica o de exploraciones complementarias de enfermedad vascular o factores de riesgo vasculares, junto con el inicio de la depresión en personas mayores de 65 años o el cambio en el curso de la depresión después de la aparición de la enfermedad vascular, y el desarrollo de episodios depresivos más frecuentes y persistentes. A estas características principales se añaden otras características secundarias que apoyan el diagnóstico: presencia de deterioro cognitivo consistente en déficit en las funciones ejecutivas, aunque no exclusivo, enlentecimiento psicomotor, ideación depresiva limitada (escasa presencia de síntomas como la desesperanza), escasa conciencia de enfermedad, discapacidad física y ausencia de antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo [27]. Más tarde, Lockwood et al enfatizaron que los déficits en las funciones ejecutivas son una característica central en la depresión geriátrica [28], y Alexopoulos acuñó el término 'síndrome de depresión-disfunción ejecutiva en la vejez', que más tarde se conocería popularmente como depresión disejecutiva [29]. La depresión disejecutiva tiene, por tanto, una entidad propia dentro de las depresiones vasculares. Sus síntomas depresivos cursan con un peor funcionamiento psicosocial y peor afrontamiento en las actividades de la vida diaria. Por ello, se puede considerar una forma más grave de depresión vascular.

En cambio, la depresión postictus hace referencia a un período importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades tras un ictus. Para ser exactos, el DSM-5 categoriza la depresión postictus como un trastorno depresivo debido a otra afección médica, en este caso el ictus, y debe especificarse si se manifiesta con características depresivas, con episodio del tipo de depresión mayor o con características mixtas [30]. Los síntomas de la depresión postictus, aunque pueden afectar a las mismas áreas que el trastorno depresivo mayor primario (afectiva, somática y cognitiva), tienen unas características fenomenológicas diferentes que por cuestiones de espacio no abordaremos en esta revisión. Se entiende, pues, que la depresión postictus puede considerarse una forma de depresión vascular al ser secundaria a la patología vascular. En consecuencia, se podría entender que tanto la depresión disejecutiva como la depresión postictus son subtipos de depresión vascular, dentro de un continuo de gravedad y afectación.

Factores de riesgo y predictores de la depresión postictus

No sólo es de interés concretar la importancia del problema, sino que también es valioso poder determinar los factores de riesgo y predictores de depre-

Tabla. Factores de riesgo y predictores de depresión postictus con respecto al consenso en la literatura científica.

	Principales hallazgos	Consenso	Referencias
Sexo	Sexo femenino: factor de riesgo para depresión postictus Sexo masculino: peor pronóstico de depresión postictus	+++	[8,50]
Edad	Adultos jóvenes: desarrollo temprano de depresión postictus (por dificultades para el retorno al entorno laboral) Adultos mayores: depresión postictus si viven solos o están institucionalizados	+++	[8,50]
Funcionalidad	Correlación positiva entre el grado de discapacidad física y la pérdida de autonomía para las actividades básicas de la vida diaria con la depresión postictus	++++	[11,51,52]
Factores psicosociales	Tener escaso apoyo social, vivir solo o el aislamiento se relacionan con depresión postictus. No hay relación con el nivel educativo	+++	[51]
Calidad de vida	La depresión postictus se correlaciona con una peor calidad de vida percibida. Otros estudios demuestran una correlación indirecta medida por una peor funcionalidad y un mayor deterioro cognitivo	++	[10,52-54]
Antecedentes psiquiátricos personales	Tener antecedentes de trastorno depresivo incrementa el riesgo de padecer depresión postictus	++++	[8]
Deterioro cognitivo	Relación controvertida y parece que bidireccional: a mayor deterioro cognitivo, mayor riesgo de depresión postictus, y cuanto más grave sea la depresión postictus, más riesgo de deterioro cognitivo	+	
Datos de neuroimagen	Inicialmente se había relacionado la depresión postictus con lesiones en el hemisferio izquierdo y, cuanto más próximas al polo frontal, mayor riesgo. Una revisión sistemática descartó esta teoría, concluyendo que no había relación entre la depresión postictus y el hemisferio izquierdo. Recientemente se ha demostrado que existe una subred cerebral específica asociada con la depresión postictus compuesta por 17 regiones cerebrales cuya disminución de la eficacia local fue un factor de riesgo significativo para la presencia de trastorno depresivo mayor después del ictus. También la presencia de microhemorragias lobares en la resonancia magnética se ha asociado a un peor pronóstico	++	[55-58]
Características del ictus	Mayor riesgo de depresión postictus cuanto mayor sea la gravedad del ictus, a mayor tamaño de la lesión isquémica y en recurrencia de ictus	++++	[59-61]
Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	El índice de melancolía de la HDRS en los primeros 10 días es el factor que mejor predice a los sujetos con más riesgo de depresión postictus a los tres meses	++	[62]

sión postictus para poder identificar los pacientes más frágiles. En la tabla se presentan los principales hallazgos hasta el momento con su respectiva valoración del consenso existente en la bibliografía.

Resumiendo, el sexo femenino, la presencia de antecedentes de depresión u otros trastornos psiquiátricos personales, la gravedad del ictus, las consecuencias funcionales (discapacidad física o pérdida de autonomía para las actividades básicas de la vida diaria), vivir solo o tener escaso apoyo social después del ictus se han descrito como factores de riesgo para la depresión postictus [31]. A pesar de la amplia gama de variables estudiadas en las últimas dos décadas, persiste la incertidumbre acerca de los factores de riesgo específicos para depresión postictus, ya que los datos disponibles provienen mayoritariamente de estudios de tamaño y, a veces, diseño insuficiente para permitir extrapolar los resultados de unas cohortes a otras.

Depresión postictus y rendimiento cognitivo

Existe tradición en cuanto a relacionar el desarrollo de la depresión postictus y el rendimiento cognitivo. De hecho, el deterioro cognitivo tras haber sufrido un ictus es frecuente y se estima entre el 35,2% y el 87% de los pacientes [32], y hasta un 25-31% puede llegar a sufrir demencia postictus [33]. Como en anteriores apartados, la revisión de la bibliografía existente específica sobre esta cuestión muestra diversidad de resultados y heterogeneidad metodo-

lógica. Resulta prioritario mencionar que la mayoría de los estudios que intentan relacionar la depresión postictus con el deterioro cognitivo no utiliza baterías neuropsicológicas que permitan estudiar diferentes dominios cognitivos; en su lugar suelen utilizar instrumentos de cribado cognitivo, como el *Minimental State Examination* (MMSE). Estos tests de cribado no permiten establecer relaciones fiables entre el nivel cognitivo de la persona y su estado afectivo, ya que únicamente sirven como indicadores del estado cognitivo, no para la evaluación de déficits cognitivos específicos [34].

Otra limitación de los estudios es excluir a los pacientes con afasia, fatiga, malestar o estrés, por considerar que estos síntomas, a menudo presentes en la fase subaguda (4-30 días postictus), son un obstáculo para realizar la evaluación neuropsicológica de forma temprana [35]. Según estos autores, la incertidumbre sobre la viabilidad y la fiabilidad de la evaluación cognitiva en la fase subaguda ha influido a la hora de posponer dicha evaluación. Sin embargo, si tenemos en cuenta que desde el punto de vista clínico ayudaría conocer las funciones cognitivas afectadas tras el ictus para la toma de decisiones sobre qué estrategia de rehabilitación sería mejor para el paciente, resulta sorprendente que el estado cognitivo se haya omitido en la mayoría de los modelos de predicción de resultados en la etapa temprana tras el ictus.

Así pues, y teniendo en cuenta únicamente los estudios que han utilizado baterías de exploración neuropsicológicas para evaluar a estos pacientes, comentamos a continuación los hallazgos más recientes en esta cuestión, dado que la evidencia sobre la afectación cognitiva de los pacientes que han sufrido un AIT o ictus *minor* se remonta a la década de los ochenta.

Nys et al intentaron examinar la relación entre los síntomas depresivos y las funciones cognitivas en los pacientes con ictus. A pesar de que fueron excluidos los sujetos con AIT, los autores describieron el perfil de afectación neuropsicológica de los pacientes con depresión postictus (alteraciones visuoperceptivas de memoria y de lenguaje), que es diferente del de los pacientes con depresión sin historia de ictus, en los cuales predominan las dificultades de concentración, codificación de la información y velocidad de procesamiento de la información [34]. Un año más tarde, los mismos autores plantearon otro estudio en el que examinaron el valor predictivo del deterioro cognitivo en la fase aguda postictus como factor de riesgo a largo plazo para los síntomas depresivos y menor calidad de vida. En este segundo estudio concluyeron que el deterioro cognitivo temprano y los factores de riesgo vascular predicen la aparición de depresión postictus tardía y menor calidad de vida a los seis meses. Apuntaron incluso a que el tratamiento con antidepresivos ayuda a mejorar el rendimiento cognitivo en estos sujetos [36]. En esta misma línea de estudiar el papel de los déficits cognitivos postictus y la supervivencia a largo plazo, Oksala et al realizaron un estudio longitudinal a 12 años y demostraron la relación entre una menor supervivencia postictus y los déficits en las funciones ejecutivas, la memoria, las habilidades visuoespaciales y el lenguaje. El deterioro cognitivo global (medido con el MMSE) también se relacionaba con una menor supervivencia. Los déficits en las funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales permanecieron como predictores independientes después de controlar el efecto del deterioro cognitivo global y la gravedad del ictus [33]. Pendlebury et al compararon las características del perfil cognitivo entre pacientes que habían sufrido un ictus establecido y los que habían tenido un AIT. Concluyeron que el perfil cognitivo de los pacientes con AIT e ictus establecido es cualitativamente similar, aunque cuantitativamente los últimos tienen mayor afectación [37]. Asimismo, en los pacientes con ictus se ha demostrado la presencia de deterioro cognitivo tanto en la fase aguda como subaguda, con un patrón de disfunción en las funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo. Según este estudio, los tests que miden estos dos dominios cognitivos fueron los mejores descriptores de la correlación entre cognición y depresión [38]. Además, este deterioro puede estar presente incluso en ictus leves e influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

Otra cuestión de creciente interés es el efecto de la reserva cognitiva en la evolución de diferentes enfermedades. La hipótesis de la reserva cognitiva afirma que una mayor inteligencia y educación premórbida dotan al sujeto de la capacidad de reserva cerebral, es decir, de amortiguar o compensar los efectos del envejecimiento y la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado que cuanto mayor es el nivel educativo (como referente de reserva cognitiva), menor es el deterioro cognitivo postictus. Además, se ha asociado con menor porcentaje de evolución a demencia, menor recurrencia de ictus y mejor supervivencia postictus [39].

Finalmente, en 2012 se publicó una revisión sobre la asociación entre depresión, deterioro cognitivo y disfunción ejecutiva postictus. Se incluyeron únicamente estudios que utilizaban baterías neuropsicológicas para evaluar el rendimiento cognitivo;

en total se analizaron seis trabajos originales. Concluyeron que la depresión postictus se asocia con mayor deterioro cognitivo, y que los déficits cognitivos postictus más frecuentes son de funciones ejecutivas, memoria, lenguaje y velocidad de procesamiento de la información. Los resultados también apuntaron a la asociación entre la gravedad de la depresión y la magnitud de los déficits cognitivos, y éstos son hasta tres veces más frecuentes en los pacientes con depresión grave, comparados con los que presentan depresión leve [32].

Consecuencias de la depresión postictus

Muchos han sido los esfuerzos para estudiar las consecuencias de padecer esta enfermedad. El desarrollo de depresión postictus está vinculado con un peor pronóstico, y afecta negativamente a la mejora funcional de los pacientes, así como al proceso social y familiar de reintegración y supervivencia, y puede incrementar el riesgo de recurrencia vascular [11,24,40]. También se ha descrito que los pacientes con depresión postictus tienen de tres a cuatro veces más riesgo de mortalidad comparados con los pacientes no deprimidos [41]; incluso se ha descrito más riesgo de suicidio y una prevalencia de ideación suicida del 7-15% [42-45]. Sin embargo, un estudio reciente concluyó que el perfil de sujetos con mayor riesgo de suicidio postictus no difería del perfil en la población general (sujetos con baja educación, menos ingresos y estado civil soltero). Encontraron que la pobre calidad de salud percibida y el bajo estado de ánimo a los tres meses postictus eran fuertes predictores de intentos de suicidio [46]. A pesar de las últimas aportaciones científicas, no está del todo claro si la depresión contribuye a la mortalidad postictus como un factor de riesgo individual o como un factor independiente que influye negativamente en otros factores de riesgo.

Depresión postictus en ictus *minor* y ataque isquémico transitorio

Pese a la vulnerabilidad de los pacientes que han sufrido un AIT o un ictus *minor*, existen muy pocos trabajos que incluyan o se centren en ellos. Como demuestra la nueva definición tisular de AIT de 2009 [47], la transitoriedad de los síntomas no excluye la presencia de lesiones isquémicas agudas que pueden llegarse a observar en uno de cada dos pacientes que cumplan la definición clásica de AIT (duración de los síntomas menor de 24 horas). Snaphaan et al mantuvieron la hipótesis de que encontrarían una tasa de prevalencia de depresión postictus menor en estos sujetos y, sin embargo, no hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la prevalencia de depresión postictus en el AIT respecto al ictus establecido [9]. Este hecho demuestra cómo esta complicación afectiva también está presente en los sujetos con clínica transitoria y que, por tanto, los estudios que en el futuro valoren la prevalencia de depresión postictus o los factores implicados en su desarrollo no pueden limitarse únicamente a los pacientes que hayan sufrido mayor deterioro neurológico [24]. De forma similar, Verbraak et al demostraron que a los seis meses los sujetos que habían sufrido un AIT tenían dificultades en las actividades de la vida diaria, percibían una calidad de vida más baja, y mostraban síntomas de ansiedad y depresión [48]. Recientemente, Moran et al hicieron una revisión sistemática para poner de manifiesto que los sujetos con AIT e ictus *minor* también sufren fatiga y alteraciones psicológicas y cognitivas postictus, a pesar de que no se les ofrece tratamiento para ello [49].

Conclusiones

Hasta la fecha existen numerosos estudios de depresión postictus, si bien los pacientes con ictus *minor* o AIT han quedado siempre al margen. Son sujetos de alto riesgo de recurrencia de ictus y, como demuestran diversos estudios recientes, también pueden desarrollar depresión postictus. En consecuencia, interesa conocer los factores predictores de desarrollo de depresión postictus presentes en los momentos iniciales tras el ictus *minor* o el AIT (fase aguda y subaguda), para poder detectar y predecir los pacientes con más riesgo de depresión postictus, y así establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas. Para ello es imprescindible desarrollar nuevos estudios con mejor diseño que los actuales. Éstos deberían incluir el uso de diferentes escalas clínicas de depresión administradas en diferentes momentos temporales (estudios prospectivos y longitudinales) que apoyen el diagnóstico clínico realizado mediante entrevista de un profesional de la salud mental, también evaluaciones neuropsicológicas más completas que permitan establecer relaciones más fiables entre el deterioro cognitivo y el estado afectivo, así como biomarcadores de neuroimagen, y todo ello sin excluir en la selección de muestras a los pacientes con factores de riesgo para la depresión postictus ya descritos en la bibliografía.

Bibliografía

1. Fernández de Bobadilla J, Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A, Soto-Álvarez J, Sánchez-Maestre C, et al. Estimación de la prevalencia, incidencia, comorbilidades y costes directos asociados en pacientes que demandan atención por ictus en un ámbito poblacional español. Rev Neurol 2008; 46: 397-405.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7.
3. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. Lancet 2007; 369: 275-82.
4. Balami JS, Sutherland BA, Edmunds LD, Grunwald IQ, Neuhaus AA, Hadley G, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of endovascular thrombectomy compared with best medical treatment for acute ischemic stroke. Int J Stroke 2015; 10: 1168-78.
5. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, De Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015; 372: 2296-306.
6. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005; 36: 1330-40.
7. Williams LS. Depression and stroke: cause or consequence? Semin Neurol 2005; 25: 396-409.
8. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (I). Epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. Rev Neurol 2006; 42: 169-75.
9. Snaphaan L, Van Der Werf S, Kanselaar K, De Leeuw FE. Post-stroke depressive symptoms are associated with post-stroke characteristics. Cerebrovasc Dis 2009; 28: 551-7.
10. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). J Neurol 2006; 253: 556-62.
11. Espárrago-Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Ruiz-Doblado S, Jiménez-Hernández MD. Depresión postictus: una actualización. Neurologia 2015; 30: 23-31.
12. Tang WK, Chen YK, Liang HJ, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Location of infarcts and apathy in ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 566-71.
13. Jorge RE, Starkstein SE, Robinson RG. Apathy following stroke. Can J Psychiatry 2010; 55: 350-4.
14. Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Apathy in acute stroke patients. Eur J Neurol 2012; 19: 291-7.
15. Carod-Artal FJ. Depresión postictus (II). Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento. Rev Neurol 2006; 42: 238-44.
16. Appelros P, Viitanen M. Prevalence and predictors of depression at one year in a Swedish population-based cohort with first-ever stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2004; 13: 52-7.
17. Van Dalen JW, Van Charante EPM, Nederkoorn PJ, Van Gool W, Richard E. Poststroke apathy. Stroke 2013; 44: 851-60.
18. Sagen U, Vik TG, Moum T, Mørland T, Finset A, Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. J Psychosom Res 2009; 67: 325-32.
19. Kang HJ, Stewart R, Kim JM, Jang JE, Kim SY, Bae KY, et al. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. J Affect Disord 2013; 147: 186-91.
20. Aben I, Lodder J, Honig A, Lousberg R, Boreas A, Verhey F. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study. Int Psychogeriatr 2006; 18: 19-35.
21. Aben I, Verhey F, Lousberg R, Lodder J, Honig A. Validity of the Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, SCL-90, and Hamilton Depression Rating Scale as screening instruments for depression in stroke patients. Psychosomatics 2002; 43: 386-93.
22. Turner A, Hambridge J, White J, Carter G, Clover K, Nelson L, et al. Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard. Stroke 2012; 43: 1000-5.
23. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 198-206.
24. Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, Troisi P, Sgarlata E, Rea V, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors. Eur J Neurol 2012; 19: 517-21.
25. Purroy F, Jiménez-Caballero PE, Gorospe A, Torres MJ, Álvarez-Sabín J, Santamarina E, et al. Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 596-603.
26. Purroy-García F, Montaner J, Delgado P, Ribó M, Arenillas-Lara JF, Quintana M, et al. Factores clínicos predictores de la aparición de episodios vasculares tras un ataque isquémico transitorio. Rev Neurol 2004; 38: 416-21.
27. Alexopoulos G, Meyers B, Young R, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 915-22.
28. Lockwood K, Alexopoulos G, Van Gorp W. Executive dysfunction in geriatric depression. Am J Psychiatry 2002; 159: 1119-26.
29. Alexopoulos GS. The depression-executive dysfunction syndrome of late life. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 22-9.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
31. De Ryck A, Brouns R, Geurden M, Elseviers M, De Deyn PP, Engelborghs S. Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. J Geriatr Psychiatry Neurol 2014; 27: 147-58.
32. Terroni L, Sobreiro MFM, Conforto AB, Adda CC, Guajardo VD, De Lucia MCS, et al. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. Dement Neuropsychol 2012; 6: 152-7.
33. Oksala NKJ, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1230-5.
34. Nys GMS, Van Zandvoort MJE, Van der Worp HB, De Haan EHF, De Kort PLM, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. J Neurol Sci 2005; 228: 27-33.
35. Van Zandvoort MJE, Kessels RPC, Nys GMS, De Haan EHF, Kappelle LJ. Early neuropsychological evaluation in patients with ischaemic stroke provides valid information. Clin Neurol Neurosurg 2005; 107: 385-92.
36. Nys GMS, Van Zandvoort MJE, Van der Worp HB, De Haan EHF, De Kort PLM, Jansen BPW, et al. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. J Neurol Sci 2006; 247: 149-56.
37. Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. Stroke 2011; 42: 3116-21.
38. Hommel M, Carey L, Jaillard A. Depression: cognition relations after stroke. Int J Stroke 2013; 1-4.
39. Ojala-Oksala J, Jokinen H, Kopsi V, Lehtonen K, Luukkonen L, Paukkunen A, et al. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke. Stroke 2012; 43: 2931-5.
40. Gilsanz P, Walter S, Tchetgen EJT, Patton KK, Moon JR, Capistrant BD, et al. Changes in depressive symptoms and incidence of first stroke among middle-aged and older US adults. J Am Hear Assoc 2015; 4: e001923.
41. Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature. Heart Lung 2009; 38: 151-62.
42. Tang WK, Caeiro L, Lau CG, Liang H, Mok V, Ungvari GS, et al. Apathy and suicide-related ideation 3 months after stroke: a cross-sectional study. BMC Neurol 2015; 15: 1-5.

43. Pompili M, Venturini P, Campi S, Seretti ME, Montebovi F, Lamis DA, et al. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. CNS Neurosci Ther 2012; 18: 711-21.
44. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. Eur J Neurol 2001; 8: 315-9.
45. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Suicidal ideas in stroke patients 3 and 15 months after stroke. Cerebrovasc Dis 2001; 12: 21-6.
46. Eriksson M, Glader E, Norrving B, Asplund K. Poststroke suicide attempts and completed suicides. Neurology 2015; 84: 1732-8.
47. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2009; 40: 2276-93.
48. Verbraak ME, Hoeksma AF, Lindeboom R, Kwa VIH. Subtle problems in activities of daily living after a transient ischemic attack or an apparently fully recovered non-disabling stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; 21: 124-30.
49. Moran GM, Fletcher B, Calvert M, Feltham MG, Sackley C, Marshall T. A systematic review investigating fatigue, psychological and cognitive impairment following TIA and minor stroke: protocol paper. Syst Rev 2013; 2: 72.
50. Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist JJ, Kaste M. Poststroke depression: an 18-month follow-up. Stroke 2003; 34: 138-43.
51. Hackett ML, Anderson CS. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005; 36: 2296-301.
52. De Ryck A, Brouns R, Fransen E, Geurden M, Van Gestel G, Wilssens I, et al. A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. Cerebrovasc Dis Extra 2013; 3: 1-13.
53. Masskulpan P, Riewthong K, Dajpratham P, Kuptniratsaikul V. Anxiety and depressive symptoms after stroke in 9 rehabilitation centers. J Med Assoc Thail 2008; 91: 1595-602.
54. Suenkeler IH, Nowak M, Misselwitz B, Kugler C, Schreiber W, Oertel WH, et al. Timecourse of health-related quality of life as determined 3, 6 and 12 months after stroke. Relationship to neurological deficit, disability and depression. J Neurol 2002; 249: 1160-7.
55. 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.
56. Yang S, Hua P, Shang X, Cui Z, Zhong S, Gong G, et al. A significant risk factor for poststroke depression: the depression-related subnetwork. J Psychiatry Neurosci 2015; 14: 1-10.
57. Tang WK, Chen Y, Liang H, Chu WCW, Mok VCT, Ungvari GS, et al. Cerebral microbleeds as a predictor of 1-year outcome of poststroke depression. Stroke 2014; 45: 77-81.
58. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2003; 15: 422-30.
59. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337: 1521-6.
60. Provinciali L, Paolucci S, Torta R, Toso V, Gobbi B, Gandolfo C. Depression after first-ever ischemic stroke: the prognostic role of neuroanatomic subtypes in clinical practice. Cerebrovasc Dis 2008; 26: 592-9.
61. Camões-Barbosa A, Sequeira-Medeiros L, Duarte N, Meneses C. Factores preditivos de depressão pós-acidente vascular cerebral estudo retrospectivo numa unidade de reabilitação. Acta Med Port 2011; 24: 175-85.
62. Fuentes B, Ortiz X, Sanjose B, Frank A, Díez-Tejedor E. Post-stroke depression: can we predict its development from the acute stroke phase? Acta Neurol Scand 2009; 120: 150-6.

Update on post-stroke depression: posing new challenges in patients with a minor stroke or transient ischaemic attack

Introduction. Stroke is a leading cause of disability in adults. The development of depressive symptoms is the most common emotional complication. To date, most studies of post-stroke depression have excluded patients who have suffered a minor stroke or transient ischaemic attack (TIA), although they are equally vulnerable subgroups of this sickness.

Aim. We present a review of published studies of post-stroke depression to elucidate aspects that have already been widely demonstrated and those who need more evidence.

Development. The post-stroke depression is both frequent in patients with established stroke and minor stroke or TIA. Although there are discrepancies in the definition used, in up to one out of three patients will develop this complication. We have identified risk factors of post-stroke depression with a broad scientific background (female, history of depression or other psychiatric disorders, stroke severity, functional impairment) and other without it (quality of life, cognitive impairment and neuroimaging biomarkers). The main methodological limitations found are: confusion between post-stroke depression and depressive symptoms; variability in rating scales used; and temporal variability in the time of the evaluation of mood. To date very few studies focused on minor stroke or TIA.

Conclusions. Further studies are required with improved design in order to help establish the risk of post-stroke depression at different times after the stroke, minor stroke or TIA and the importance of all the factors described above.

Key words. Minor stroke. Neuropsychology. Post-stroke depression. Prognosis. Review. Transient ischaemic attack.