

Marco conceptual de los síndromes depresivos en las esquizofrenias

Theoretical aspects of depressive syndromes in schizophrenia

Antonio CIUDAD HERRERA (*)

RESUMEN

Una fuente de importante morbilidad en los pacientes esquizofrénicos, tanto en el episodio psicótico agudo como en la fase de recuperación del mismo, es la sintomatología depresiva o pseudo depresiva. Dicha sintomatología se presenta usualmente en los pacientes en los que ha remitido la psicopatología psicótica florida y en régimen de medicación neuroléptica de mantenimiento. Términos como "depresión postpsicótica", "depresión akinética", "depresión farmacogénica" surgen en un intento de explicar las posibles relaciones entre la depresión y la esquizofrenia. En este artículo de revisión se exponen los diferentes marcos conceptuales resultado de las distintas aproximaciones clínicas a tan importante síndrome.

SUMMARY

Depression and depression-like symptoms have often been described as a source of substantial morbidity in patients with schizophrenia, both during and after the acute psychotic phase of the illness. Symptoms of depression are common in patients who have recovered from a schizophrenic illness and who are receiving maintenance treatment with antipsychotic drugs. Terms such as "pharmacogenic depression", "postpsychotic depression" and "akinetic depression" have been used to describe the relationship between depression and antipsychotic treatment. In this report we review various suggested relationships between depressive symptoms and schizophrenia.

PALABRAS CLAVE

Depresión. Esquizofrenia. "Depresión postpsicótica". "Depresión farmacogénica". "Depresión akinética".

KEY WORDS

Depression. Schizophrenia. "Postpsychotic depression". "Pharmacogenic depression". "Akinetic depression".

CONSIDERACIONES PRELIMINARES

La aparición de alteraciones afectivas en el curso de las esquizofrenias es un fenómeno reconocido y ampliamente aceptado desde los tiempos de KRAEPELIN y BLEULER. La importancia de este fenómeno es indudable, dada la alta frecuencia de presentación y sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas (BECKER et al., 1985).

En la práctica clínica diaria, tanto hospitalaria como ambulatoria, no es infrecuente observar qué pacientes esquizofrénicos presentan una apariencia melancólica y triste; estos pacientes pueden referir vivencias de apatía o aburrimiento, especialmente después de la remisión de la

(*) Becario IV Psiquiatría. Hospital General "Gregorio Marañón". Servicio II de Psiquiatría. Madrid.

sintomatología psicótica aguda. Su autoestima puede encontrarse disminuida y frecuentemente manifiestan vivencias de infravaloración. Usualmente estos pacientes se sienten culpables o avergonzados, con pérdida de la iniciativa; tienen peor concentración y pérdidas de interés por actividades que anteriormente consideraban gratificantes. Tareas comunes y pasatiempos parecen requerir gran esfuerzo.

Tales pacientes generalmente se quejan de una fatiga continua. Pueden encontrarse aislados y despreocupados de su apariencia personal y de otras relaciones sociales. La actividad motora puede encontrarse reducida. Anorexia, pérdida de peso o disfunciones en el sueño pueden encontrarse presentes y pensamientos patológicos pueden expresarse en la forma de fantasías de muerte y de ideación suicida o nociones nihilísticas (SIRIS, 1981).

Cuando se presenta un cuadro clínico de estas características en un paciente esquizofrénico, nos hallamos en presencia de uno de los múltiples síndromes que pueden irrumpir en cualquier fase de la evolución de un proceso esquizofrénico.

Los síntomas depresivos pueden ocurrir en los pródromos del primer episodio esquizofrénico, o durante la fase prodrómica de recaídas subsecuentes. Puede ocurrir durante la fase de resolución de un brote agudo o entre los episodios psicóticos. Asimismo, puede presentarse en cualquier momento durante el episodio psicótico agudo (ROY, 1986).

Un repaso de los estudios que han evaluado la frecuencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa en las esquizofrenias, reporta un rango de incidencia que varía entre el 20 % y el 70 %. Un promedio de alrededor de un 50 % de todos los pacientes esquizofrénicos presentarían sintomatología depresiva en algún momento del curso de su enfermedad (BECKER et al., 1985). MARTIN y cols., 1985, esti-

maron una proyección vital del riesgo de depresión en las esquizofrenias y la cifraron en un 66 %.

Sin embargo, es difícil obtener datos consistentes de la prevalencia de la depresión en la esquizofrenia. Más aún, la simple interpretación clínica de los datos disponibles es fuente de discusión (MÖLLER y VON ZERSSEN, 1986).

No obstante, cada vez es más aceptado que la depresión que aparece en el curso de las esquizofrenias es un fenómeno heterogéneo, que puede involucrar múltiples cuadros con un denominador común que sería la sintomatología depresiva o pseudodepresiva.

CONCEPTOS DE DEPRESION EN LA ESQUIZOFRENIA

Hasta ahora, los constructos utilizados para describir la depresión en la esquizofrenia, no atribuibles a la psicosis esquizoafectiva, no están bien definidos y su base empírica parece aún débil (6).

Depresión como parte integral de la enfermedad esquizofrénica

La depresión puede ser vista como parte integral del proceso esquizofrénico, predominando durante la fase aguda de la enfermedad y no dependiendo de otros factores causales.

Para el profesor ALONSO-FERNÁNDEZ (1979), la depresión correspondería a una subforma de comienzo de la psicosis esquizofrénica. Refiere que en todo enfermo esquizofrénico incipiente, ya antes de hacer irrupción el delirio, se halla una estructura psicopatológica mixta (llamada predelirio), que está integrada por un estado de ánimo especial (la *esquizofória*, según LÓPEZ-IBOR) con incrustaciones de vivencia impuestas, en forma de oscuras sospechas, presentimientos, de vagas significaciones o vivencias de lo impuesto.

Añade el autor que cuando el estado de ánimo adquiere un colorido de aflicción y tristeza, puede confundirse su filiación con otros estados depresivos. Para el diagnóstico diferencial, conviene ponderar sobre todo el ánimo patológico con vivencias impuestas o enajenadas (7).

De acuerdo con este constructo, la depresión reflejaría un proceso básico, pero subyacente, de la esquizofrenia, de la misma forma que lo son los síntomas esquizofrénicos específicos (6).

Hay una amplia evidencia que da soporte a esta hipótesis. Por ejemplo, son de una importancia fundamental las investigaciones que demuestran una alta prevalencia de estados depresivos en diferentes estadios durante el curso de la enfermedad y no tan sólo en el período de recuperación del episodio psicótico.

HELMCHEN y HIPPIUS (1967), observaron que el 50 % de una muestra de 120 pacientes esquizofrénicos tenían sintomatología depresiva al momento del ingreso (8).

SHANFIELD et al. (1970), sugerían que frecuentemente la depresión está presente en la fase aguda de la enfermedad. En su estudio realizaron encuestas semanales sistematizadas y observaron que la depresión podía estar presente desde el inicio de la enfermedad y que disminuía en la fase de recuperación.

Señalaron, a su vez, que el aplanamiento afectivo frecuentemente observado en estos pacientes, podía ser interpretado como depresión en la fase postpsicótica (9).

DONLON et al. (1976), en un estudio prospectivo de ocho semanas, reportaron una significativa reducción de la depresión en los pacientes esquizofrénicos tratados con flufenazina depot. Esta reducción ocurría al mismo tiempo que se corregían las alteraciones cognitivas (10).

PLANANSKY y JOHNSON (1978), señalan que en su estudio que un 49 % de los pacientes esquizofrénicos crónicos, pre-

sentaban melancolía con sentimientos de desesperanza y culpa durante el episodio psicótico agudo, por lo que sugerían que la depresión formaba parte de las alteraciones psicopatológicas de la esquizofrenia (11).

HUBER et al. (1979), en los resultados de su estudio retrospectivo a largo plazo, observan que la depresión en la esquizofrenia era ya bien conocida y podía ser observada tan frecuentemente como en nuestros días, aún antes de la introducción de los neurolepticos (12).

KNIGHTS y HIRSCH (1981), realizan un estudio estandarizado en el que observan que la sintomatología depresiva disminuía de forma significativa en el intervalo de tres meses después de la admisión hospitalaria.

El 65 % de estos pacientes, presentaron al momento del ingreso al menos tres de los síndromes depresivos definidos en el Present State Examination (PSE) y alrededor del 80 % presentaron uno.

Al final de los tres meses, los síntomas depresivos tenían casi la misma prevalencia en los esquizofrénicos de la muestra que en el grupo control compuesto por neuróticos y esquizofrénicos provenientes de la misma zona geográfica en el mismo período de tiempo.

Otro grupo de esquizofrénicos siguió en el estudio después del alta, cambiando el tratamiento neuroleptico de vía oral a depot. Observaron que estos pacientes presentaban una menor prevalencia de síntomas depresivos en ese momento en comparación con fases anteriores y que su estado depresivo se mantenía estabilizado en los siguientes seis meses (13).

MÖLLER y VON ZERSSEN (1981), observaron que en una muestra de 280 pacientes esquizofrénicos, el 48 % presentó sintomatología depresiva en el momento de admisión y tan sólo un 14 % al alta.

Solamente un 14 % desarrolló sintomatología depresiva de aquellos pa-

cientes que no la presentaban al ingreso (14).

JOHNSON (1981), encontró una alta prevalencia de síntomas depresivos, tal y como son definidos por el Hamilton Rating Scale (HRS) y el Beck Self-Rating Inventory (BDI), en pacientes esquizofrénicos con el primer brote esquizofrénico, con un brote psicótico posterior o en pacientes esquizofrénicos crónicos en remisión.

No hubo diferencias en la prevalencia de la depresión en ningún grupo, independientemente de si estaban tomando medicación en ese momento o si no habían estado en tratamiento neuroléptico previamente.

Más aún, en el seguimiento de 30 pacientes esquizofrénicos crónicos, en un lapso de dos años, con valoraciones mensuales, demostró que un 60 % experimentó al menos un episodio depresivo (HRS o BDI mayor de 15) en algún momento del estudio.

La depresión por sí misma fue la responsable del 70 % de la morbilidad de estos enfermos, mientras que un 30 % pudo ser adscrita a los síntomas esquizofrénicos solos o asociados a depresión.

Ni los anticolinérgicos ni los antidepressivos probaron ser significativamente mejores que el placebo en la reducción de los síntomas depresivos, que tendían a desaparecer y reaparecer espontáneamente en al menos la mitad de los pacientes afectados (15).

HOUSE et al. (1987), en una muestra randomizada de 68 pacientes, vistos en su primer brote esquizofrénico y evaluados prospectivamente por espacio de un año, encuentran que los síntomas depresivos son comunes al inicio de la crisis, más aún, un 22 % de los pacientes pudo haber sido diagnosticado de depresión si se tomaran estos síntomas aisladamente.

En el seguimiento, los síntomas depresivos disminuyeron en prevalencia y sólo el 7 % de los pacientes presentaron episodios depresivos.

En vista de sus hallazgos, los autores se adhieren a la hipótesis de que la medicación neuroléptica no es un factor importante en la aparición de depresión en la esquizofrenia (16).

Este estudio merece redoblar interés, por lo reciente y especialmente por el cuidado con que fue metodológicamente diseñado. Utilizaron criterios diagnósticos estrictos (ICD9), seleccionando sólo a pacientes agudos en el primer brote, sin toma de medicación previa y con diagnósticos de esquizofrenia cierta (ICD9 295. 0-9), excluyendo a los esquizoafectivos.

Evaluaron exhaustivamente la aparición de sintomatología esquizofrénica negativa y/o akinésia; mediante el Psychological Impairment Rating Scale (PIRS) y sus variantes; diferenciándolos convenientemente de los síndromes depresivos definidos en el ICD9.

De esta manera solventaron críticas efectuada a estudios previos, por no seguir una adecuada estandarización.

Curiosamente, los hallazgos del presente estudio no presentan variaciones sustanciales con otros en la misma línea como el de KNIGHTS y HIRSCH en 1981.

Tomados, en conjunto, estos resultados provenientes de los distintos autores, sustentan la hipótesis de que la depresión puede formar parte integral del proceso esquizofrénico, en contra de la popular visión que propone que la medicación neuroléptica es la causante de los síntomas depresivos en la esquizofrenia.

Estos síntomas tenderían a quedar ocultos tras las floridas características de la psicosis aguda y tan sólo serían reconocidos durante la fase de remisión.

Concepto de depresión farmacogénica

Está muy extendida la creencia de que la medicación neuroléptica puede causar depresión en los pacientes es-

quizofrénicos. Ha sido postulado un fenómeno directo de causa-efecto involucrando el bloqueo dopaminérgico y/o adrenérgico, a nivel de los receptores neuronales (17, 18).

Los resultados empíricos parecen lejos de ser conclusivos. La evidencia es débil debido a que no ha habido estudios prospectivos adecuados, que prueben de forma definitiva que los síntomas depresivos son el resultado del tratamiento neuroléptico.

Más aún, la incidencia de depresión en los pacientes esquizofrénicos que reciben un tratamiento neuroléptico de mantenimiento, varía ampliamente dependiendo del período de observación y del método de evaluación (13).

Para incrementar la efectividad de la discusión, sería fundamental enfatizar la distinción entre la administración aguda y a largo plazo de los neurolépticos, así como separar el tratamiento de la profilaxis a largo plazo y tener en consideración el tipo de neuroléptico, la dosis adecuada y la administración simultánea de otros medicamentos (6).

La investigación en este contexto, se ve dificultada teniendo en cuenta que los ensayos controlados con placebo en regímenes agudos o a largo plazo, no son realizados por sus implicaciones éticas (6).

En este momento los datos disponibles no son lo suficientemente informativos y las conclusiones tan sólo se pueden expresar con reservas. Las revisiones de FLORU (1975), HARTMAN et al. (1979) y MÜLLER (1981), aportan evidencias que sustentan la hipótesis de una depresión inducida por neurolépticos a través de estudios controlados de administración prolongada de estos fármacos (19, 20, 21).

CARNEY y SHEFIELD (1973), reportan que la sintomatología depresiva en alrededor del 15 % de los pacientes que reciben decanoato de flupentixol intramuscular en un período de 42 meses (22).

JOHNSON (1973), observó igualmente que el 15 % de los pacientes que recibían flufenazina intramuscular, presentaban síntomas depresivos en un promedio de 18 meses (23).

HIRSCH et al. (1978), encuentra que tan sólo a un 3 % de 78 pacientes esquizofrénicos crónicos extrahospitalarios, en un régimen de flufenazina controlado, fue necesario administrar medicación antidepresiva en un período de nueve meses, comparado con el 17 % de pacientes similares que habían sido sometidos a placebo en un estudio randomizado y doblemente ciego (24).

LEFF y WING (1971), en otro estudio doble ciego, trataron durante un año después del alta, a pacientes esquizofrénicos con tres tipos distintos de medicaciones: placebo, clorpromazina o trifluoperazina.

La mayoría de los 28 pacientes padecieron un síndrome depresivo al comienzo del ensayo. Observándose una marcada tendencia, en todos los pacientes, a superar su estado depresivo sin importar si estaban en régimen neuroléptico o con placebo (25).

Por otra parte, KNIGHTS (1979), encuentra una incidencia mucho mayor, cuando evalúa los síndromes depresivos, durante los primeros seis meses del tratamiento de mantenimiento con neurolépticos depot.

Un 54 % de los pacientes presentaron sintomatología depresiva en algún momento durante el tiempo en que fueron evaluados (26).

FORU et al. (1975), sugiere que tan sólo se debe pensar en depresión inducida por neurolépticos, si el paciente los ha estado tomando por al menos ocho semanas y muestra una pérdida de vitalidad en ausencia de cualquier precipitante exógeno obvio o una historia de depresión previa.

Señala que los pacientes frecuentemente muestran adormecimiento y pérdida de concentración como parte del síndrome, lo que dificulta la diferenciación de los efectos tóxicos de una

dosis alta y prolongada por una parte, y del síndrome akinético parkinsoniano (*depresión akinética*) por otra (20).

El profesor ALONSO-FERNÁNDEZ (1979), comenta que la depresión farmacógena es una nueva modalidad etiopatogénica de la depresión vital, que se presenta con una frecuencia cada vez más elevada entre los pacientes esquizofrénicos, con ciertos psicofármacos neurolépticos o antipsicóticos.

Refiere, que este tipo de depresión se produce sobre todo en virtud de la acción farmacodinámica de ciertos neurolépticos sobre enfermos de un umbral depresivo bajo. La depresión farmacógena, por lo tanto, se adscribiría al círculo de las depresiones *endobiorreactivas*.

El cuadro clínico más frecuente, según el autor, en la serie de depresiones farmacógenas, correspondería a una depresión vital simple, en principio muy ligera, acompañada de cierta inhibición psíquica y motora. Muchas veces el único rasgo apreciable sería el apagamiento psíquico y motor. El enfermo se vuelve más reservado y pierde iniciativa y espontaneidad (7).

JOHNSON (1981), señala que una proporción significativa de los estados depresivos en la esquizofrenia puede no estar en relación con la medicación neuroléptica, pero que, sin embargo, en sus investigaciones encontró que la depresión era más común en los pacientes que recibían una mayor dosis de neurolépticos de depósito o que presentaba sintomatología extrapiramidal, lo cual podría indicar que la medicación influía de alguna manera en el desarrollo de sintomatología depresiva.

Asimismo, evidenció que los pacientes en remisión, mantenidos con dosis moderadas de neurolépticos depot, tenían la menor prevalencia de depresión (15).

Numerosos estudios implican al decanoato de flufenazina (neuroléptico de depósito) como agente etiológico de ciertos estados depresivos en pacientes es-

quizofrénicos, implicando el posible rol que juega la dopamina en la regulación afectiva (27).

Al respecto también existe polémica, pues hay una serie de estudios que no encuentran mayor incidencia de depresión en los esquizofrénicos que reciben de forma continuada el decanoato de flufenazina. De entre ellos merece atención especial el que a continuación resumiremos.

SIRIS et al. (1988), realizaron un estudio en el que examinaron la severidad de la depresión relacionándola con la dosis de decanoato de flufenazina y los niveles plasmáticos del fármaco.

Seleccionaron una muestra de 46 pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos (criterios RDC), con un cuadro de *depresión postpsicótica* estable, no modificable por medicamentos antiparkinsonianos.

Las evaluaciones clínicas se realizaron semanalmente, utilizando como medios de valoración el Hamilton Depression Rating Scale, el Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS), el Present State Examination (PSE) y el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Los autores no encontraron evidencia significativa que relacionase la severidad de la depresión, en pacientes esquizofrénicos con síndromes depresivos postpsicóticos o esquizoafectivos, con la dosis recibida o los niveles plasmáticos de decanoato de flufenazina.

Los autores deducen de sus hallazgos que la medicación neuroléptica no es un factor de la suficiente magnitud o incidencia, como para ser fácilmente detectable dentro del grupo de pacientes en los que aparece el síndrome de depresión postpsicótica y que los neurolépticos no parecerían ser el factor etiológico más importante en la mayoría de los casos en que la depresión aparece en el curso de una enfermedad esquizofrénica o esquizoafectiva (28).

Otros estudios previos también han fracasado en encontrar alguna relación

entre este neuroléptico en particular y la sintomatología depresiva del esquizofrénico (26, 29).

El estudio de SIRIS, en 1988, complementa a otros que no muestran diferencias en la dosis de neurolépticos, cuando se comparan pacientes esquizofrénicos con o sin depresión (30); punto este que es origen de controversia (15); y a los trabajos que encuentran que los síntomas depresivos disminuyen cuando se inicia el tratamiento con neurolépticos (13, 14).

Más aún, ROBERTSON (1982), comenta que los neurolépticos podrían incluso tener actividad terapéutica en algunos tipos de depresión (31).

Una parte de las investigaciones revisadas, establece la relación entre la administración de los neurolépticos y la aparición de sintomatología depresiva en pacientes esquizofrénicos agudos. No obstante, un número importante de investigaciones concluyen que la prevalencia de estados depresivos disminuye al instaurarse el tratamiento neuroléptico.

Es innegable que un porcentaje a determinar de pacientes pueden desarrollar sintomatología depresiva durante la administración de neurolépticos, sin haber estado deprimidos previamente o presentar un agravamiento de su depresión al inicio del tratamiento farmacológico.

La frecuencia de esta depresión *de novo*, depende de los criterios y del momento de la evaluación. Por ejemplo: un 3 % cuando se utiliza el concepto de *depresión ansiosa* del IMPS; un 10 % cuando se utilizan los conceptos de *deterioro funcional* y un 11 % de *retardo y apatía* (VON ZERSSEN, 1982), comparando el estado de admisión con el del alta; un 17 % cuando se utilizan los valores del Self-Rating Mood Scale cada segundo día de hospitalización (6).

En ausencia de controles con placebo, se podría interpretar esta depresión desarrollada tardíamente como inducida

por neurolépticos (18). Otra interpretación a tomar en consideración sería la *depresión postpsicótica* (32).

Hay que precisar si la incidencia de depresión aparecida durante la administración a largo plazo de neurolépticos en pacientes esquizofrénicos agudos, es la misma que la que aparece cuando se administra con fines profilácticos. Podría ocurrir que la reacción a los neurolépticos fuese totalmente diferente en pacientes con remisión total que la de los pacientes esquizofrénicos crónicos (6).

También habría que aclarar, si esta depresión es un efecto colateral que necesariamente acompaña a un régimen de dosificación adecuado o si es el resultado de una intoxicación que ocurriría más frecuentemente con medicación de depósito que con la administrada por vía oral (33).

Es el momento de reseñar una advertencia que hace GALDI (1983) basado en sus investigaciones y en las de CASEY et al. (1960).

Aun entre los pacientes esquizofrénicos que previamente han dejado de tomar medicación neuroléptica por algún tiempo, la inducción de la depresión por estos fármacos no puede ser descartada. CASEY et al., encontraron que los neurolépticos pueden tener un efecto residual a largo plazo que puede ser depresógeno (18).

En su trabajo, CASEY asignó en forma aleatoria a unos pacientes a una dosis fija de clorpromazina (CPZ) y a otros con placebo, por espacio de tres meses. Al cumplirse este plazo, los pacientes fueron nuevamente reasignados en forma aleatoria por otros tres meses.

Después de los seis meses, los pacientes que fueron inicialmente asignados a CPZ y subsecuentemente reasignados a placebo, presentaron en una proporción significativamente mayor de sintomatología depresiva, comparados con aquellos que recibieron placebo durante los seis meses que duró el ensayo (34).

Este efecto depresógeno residual, estaría relacionado con cambios bioquímicos crónicos a nivel de los receptores neuronales, que continuarían bloqueados aun después de retirado el fármaco (18).

Efectos similares serían los responsables del lapso de tiempo que tarda en recaer un paciente esquizofrénico con tratamiento neuroléptico crónico al suprimir la medicación (18).

Concepto de depresión farmacogénicamente inducida

GALDI et al. (1981), han reportado, en un estudio, que los pacientes esquizofrénicos que tenían historia de depresión en familiares de primer grado, presentaban estados depresivos después de cuatro a seis semanas de tratamiento neuroléptico, en una tasa significativamente mayor que pacientes similares tratados con placebo.

Por otra parte, los pacientes esquizofrénicos que tenían antecedentes de esquizofrenia en familiares de primer grado, no mostraban diferencias en el efecto de los neurolépticos y del placebo en cuanto a la depresión (35).

HOGARTY et al. (1979), encontraron hallazgos similares, en un estudio de pacientes esquizofrénicos crónicos en fase de reagudización psicótica, que habían mantenido tratamiento con neurolépticos retard.

Aquellos pacientes que presentaron alteraciones afectivas durante su hospitalización, mostraron una mayor incidencia de alteraciones afectivas en familiares de primer grado (36).

La depresión post-tratamiento inducida farmacogénicamente, se acompaña frecuentemente de pseudoparkinsonismo y menos frecuentemente de akatisia.

La selectividad genética de estos síntomas inducidos por fármacos, contradice la tendencia a minimizarlos cuando se asume que son simplemente efectos colaterales de la medicación, así como

la noción de que la depresión que los acompaña no es realmente una depresión (35).

En su opinión, esta depresión podría representar un componente extrapiramidal de una disfunción dopaminérgica que, con frecuencia, induce a disforia subjetiva que es de naturaleza secundaria.

En sus estudios, GALDI refiere que un severo pseudoparkinsonismo y posible akatisia, así como la depresión asociada, puede resultar de la interacción de los neurolépticos con un defecto genético que afectaría al sistema dopaminérgico nigroestriar. Ellos sugieren los términos *depresión farmacogénica* y *pseudoparkinson farmacogénico* para distinguirlos y enfatizar su potencial utilidad diagnóstica.

La depresión post-tratamiento de la variedad farmacogénica (nigroestriar), podría responder a los fármacos anticolinérgicos (35). (Es necesario tomar en consideración los efectos anticolinérgicos que poseen muchos medicamentos antidepresivos a la hora de valorar la respuesta de los diferentes estados depresivos a los fármacos utilizados).

Concepto de depresión akinética o akinesia

Determinar si los estados de apatía, que aparecen durante el tratamiento neuroléptico, son llamados depresión, depresión akinética o akinesia, no se reduce tan sólo a un problema semántico.

El término akatisia, ha sido usado en más de un sentido en la denotación de un efecto extrapiramidal colateral de la medicación neuroléptica.

En un principio, el término se empleó para describir una disminución en los movimientos motores asociados, tales como reducción en el balanceo de los brazos al caminar (28). Más recientemente, sin embargo, el término ha sido utilizado alternativamente al describir

un síndrome específico caracterizado por ausencia de espontaneidad en el lenguaje y en la actividad física (37, 38).

Este síndrome de reducción de la espontaneidad puede ocurrir con o sin una reducción generalizada de los movimientos motores asociados u otra evidencia de efectos extrapiramidales colaterales (28).

La depresión akinética o akinesia, daría a entender que el fenómeno observado es diferente de aquel al que los clínicos llaman usualmente depresión. También implica, que las alteraciones bioquímicas causales se localizan en el sistema nigroestriar y que el fenómeno clínico es parte de un síndrome pseudoparkinsoniano inducido por neurolepticos.

En este sentido, el concepto de depresión akinética es una variante del concepto de depresión inducida por neurolepticos, pero que requeriría otras estrategias terapéuticas.

El concepto fue acuñado por VAN PUTTEN y MAY (1978). Ellos reportaron que la depresión que aparecía en los esquizofrénicos tratados con neurolepticos, era un síntoma de un parkinsonismo inducido por drogas y que respondía a un tratamiento anticolinérgico.

Al describir el cuadro clínico, referían que los pacientes presentaban una moderada akinesia con anergia y aislamiento emocional, usualmente asociado a adormecimiento (38).

VAN PUTTEN y MAY, en su trabajo de 1978 comentan textualmente:

“La depresión que se asocia a la akinesia suele ser moderada, tan sólo en un pequeño porcentaje los pacientes desarrollan ideas graves de suicidio.

(...) La depresión se desarrolla predominantemente como una disminución de la espontaneidad y de la iniciativa, caracterizándose por poca gesticulación, lenguaje forzado, y particularmente apatía y dificulta-

des en iniciar las actividades cotidianas.

(...) La sedación es de gran importancia para el diagnóstico, prácticamente todos los pacientes respondían en forma afirmativa a la pregunta: ¿Se siente enlentecido?

No es fácil diferenciar una akinesia moderada de un aplanamiento afectivo y apatía esquizofrénicas o de los retardos motores no inducidos por drogas, se observó que más del 90 % de los pacientes con depresión akinética, presentaba o se sentía adormecido, lo que lleva a sugerir que si un paciente no se observa somnoliento es difícil que tenga una depresión akinética.

(...) La respuesta a una dosis parenteral de prueba, de medicación antiparkinsoniana, suele ser diagnóstica.

(...) Algunos pacientes refieren sentirse cansados, apáticos, desinteresados, indiferentes, sin vida, sin ambición aunque no se quejaban específicamente de tristeza o depresión. Generalmente estos síntomas disfóricos también se reducían o eventualmente desaparecían con la administración de antiparkinsonianos.

(...) La respuesta a un curso breve de medicación anticolinérgica debe, sin lugar a dudas, diferenciar entre la depresión akinética y la depresión debida a otras causas” (38).

AYD (1975), sugería que este tipo de manifestaciones, usualmente aparecía en las primeras semanas de tratamiento con neurolepticos, tal y como ocurre con otras manifestaciones extrapiramidales y que frecuentemente remitían espontáneamente. El aconsejaba la administración de fármacos anticolinérgicos con el fin de hacer un diagnóstico diferencial temprano (39).

RIFKIN (1975), hace unas observaciones similares, pero no ve la necesidad de considerar a este síndrome como

una variante de la depresión. En su opinión, el hecho de que respondiera a agentes antiparkinsonianos, sugería que es idéntico a los demás efectos colaterales extrapiramidales producidos por los neurolépticos.

Más aún, parece imposible distinguir clínicamente entre los pacientes con un parkinsonismo moderado y los pacientes con depresión akinética. Dando énfasis a lo anterior, RIFKIN et al. proponen el término akinesia para evitar confusión con la depresión real (37).

GALDI (1983), amplía la utilidad de la hipótesis de una depresión akinética. Basado en los resultados de sus estudios familiares (GALDI et al., 1981), sugiere que el pseudoparkinsonismo severo, así como la depresión asociada, puede resultar de la interacción de los neurolépticos con un defecto genético, el cual afectaría el sistema dopaminérgico nigroestriado de los pacientes con alteraciones similares en sus familiares de primer grado (35).

SIRIS (1987), implica la *sustancial evidencia* de los mecanismos colinérgicos y la hipótesis del desbalance adrenérgico-colinérgico en las alteraciones afectivas, para explicar cómo la medicación anticolinérgica puede aliviar el síndrome inducido por neurolépticos que mimetiza a la depresión.

Añade que se ha observado que la administración de agentes colinomiméticos induce a presentar síntomas depresivos en sujetos normales o en pacientes esquizofrénicos y que el uso de atropina se ha asociado con una disminución o eliminación definitiva de estos síntomas (28).

De forma similar, la discontinuación de medicación antiparkinsoniana en pacientes esquizofrénicos ambulatorios ha sido relacionado con un aumento en la sintomatología depresiva (40).

Si un desbalance en los mecanismos colinérgicos centrales contribuye a la sintomatología afectiva en algunos pa-

cientes esquizofrénicos, bien por una característica propia o producida por los neurolépticos, este desbalance podría explicar la respuesta favorable a fármacos anticolinérgicos antiparkinsonianos, constatada claramente en la observación empírica, en algunos pacientes esquizofrénicos pseudodeprimidos.

Por otra parte, cierto número de síndromes pseudodepresivos no son corregidos por la medicación antiparkinsoniana. Sin duda, estos casos no constituyen un grupo homogéneo. Algunos podrían sufrir de alguna forma de disregulación afectiva como característica fundamental de la diátesis biológica, otros podrían sufrir de un trastorno pseudodepresivo (diferente a la akinesia) como efecto colateral de la medicación neuroléptica (41).

Para terminar es conveniente incluir la advertencia que hace RIFKIN (1981), en el sentido de que un paciente puede presentar una verdadera depresión reactiva a su akinesia, ya que ésta limita de tal forma su espontaneidad e iniciativa que le imposibilita una mínima autonomía en su entorno (33).

Concepto de depresión postpsicótica

Este concepto asume que la depresión puede ocurrir como una reacción psicológica, cuando el paciente recobra el *insight* después del episodio psicótico y se da cuenta de las implicaciones de su enfermedad (cronicidad, recaídas, posible deterioro y un tratamiento a largo plazo) (32).

La readaptación y el desafío que implica el enfrentar la vida diaria, puede ser un lento y doloroso proceso para los esquizofrénicos en período de recuperación (6).

MACKINNON (1977), nos recuerda que para algunos pacientes, la recuperación de un estado psicótico, puede constituirse en un período de luto por la pérdida de la intensidad, propósito y autoes-

tima cuando desaparecen los síntomas. Tal vez algunos pacientes añoren lo que la psicosis les proporcionaba (42).

Desde un punto de vista nosológico crítico, la depresión postpsicótica no se diferenciaría de otras depresiones reactivas como las que aparecen después de la pérdida de un ser querido, el divorcio o la pérdida del empleo (43).

La frecuencia de esta depresión no es conocida con certeza. En la revisión realizada por MCGLASHAN y CARPENTER (1976), concluyen que puede estimarse en un 25 %. Sin embargo, esta revisión no cuenta con los suficientes requisitos de estandarización en los métodos de evaluación e incluye la descripción clínica de todos los síndromes depresivos que aparecen en los esquizofrénicos en fase de recuperación, y, cómo no, tratados con neurolépticos. Por lo tanto, puede haber una contaminación con depresiones farmacogénicas, endógenas o de otros tipos (6).

Hay que añadir que no está claro que esta depresión se desarrolle realmente en todos los pacientes después de que los síntomas floridos de la psicosis hayan desaparecido, pudiendo ocurrir que se hayasen presentes con anterioridad, pero que no habían sido reconocidos.

Desde un punto de vista teórico, este concepto ha recibido críticas basadas en los estudios que demuestran que los pacientes deprimidos lo estaban más al inicio de su psicosis que después de la remisión sintomatológica. Dichos estudios utilizan diseños de evaluación estandarizados y repetidos a lo largo del curso de la psicosis (12, 13).

De esta forma se sugiere que muchas de las llamadas *depresiones postpsicóticas* son, en realidad, depresiones enmascaradas (13, 43). Propiamente hablando, representarían síntomas depresivos que han acompañado a la psicosis florida, pero que hasta ese momento no habían atraído la atención del clínico.

Variables de fondo que intervienen en la aparición de sintomatología depresiva en la esquizofrenia

Además de los conceptos señalados anteriormente, otros factores predisponentes o causales de depresión en la esquizofrenia son ampliamente conocidos. Tan sólo unos pocos estudios indican otras importantes variables de fondo, muchas de ellas relacionadas con la depresión que aparece durante el tratamiento con neurolépticos del paciente esquizofrénico.

Hay evidencia de que la cronicidad de la enfermedad está relacionada con una mayor incidencia de depresión en los pacientes bajo medicación neuroléptica a largo plazo (44).

Adicionalmente ha sido reseñada una predisposición genética para la depresión, y para una larga serie de efectos colaterales extrapiramidales inducida por los neurolépticos (18).

Otros factores, básicamente psicológicos, tales como antecedentes de depresión, pérdida parental temprana y experiencias emocionalmente perturbadoras han sido discutidas (45).

ROY et al. (1983), seleccionan una muestra de 18 pacientes esquizofrénicos crónicos, ambulatorios, con un episodio depresivo mayor, en ausencia de exacerbación de la sintomatología psicótica (criterios diagnósticos del DSM-III).

Esta muestra es cotejada con un grupo control también compuesta por un grupo de esquizofrénicos crónicos, ambulatorios, pero que no habían presentado un episodio depresivo en los seis meses anteriores al estudio y que cumplan los requisitos de homogeneidad sociodemográfica.

Sus resultados demostraron que los pacientes esquizofrénicos deprimidos, habían tenido un número significativamente mayor de admisiones psiquiátricas previas, antecedentes de episo-

dios depresivos que requirieron tratamiento y de intentos de suicidio.

Por otra parte se constató, que un porcentaje estadísticamente significativo, vivían solos, tenían una baja autoestima, habían tenido una pérdida parental temprana y habían tenido un mayor número de experiencias emocionalmente perturbadoras en los seis meses previos al inicio de la depresión.

De esta forma concluyen que los síndromes depresivos en los pacientes esquizofrénicos crónicos, ambulatorios, bien controlados con neurolépticos, pueden ocurrir en aquellos que están en riesgo vital de depresión y experimentan un exceso de experiencias emocionalmente perturbadoras (3, 45).

En los estudios de BIRLEY y BROWN (1968, 1970), tan sólo el 10 % de los pacientes esquizofrénicos agudos, habían estado recibiendo medicación neuroléptica de forma regular. El 36 % de los pacientes hospitalizados desarrollaron un episodio depresivo.

Observaron que los pacientes deprimidos presentaban ciertas características tales como vivir solo, tener una baja autoestima o haber sufrido una pérdida parental temprana y que esta situación les podría haber puesto en riesgo de recaer con un nuevo episodio psicótico esquizofrénico ante un exceso de eventos vitales adversos.

REYKEL et al. (1969), reportaron que los pacientes esquizofrénicos con un episodio depresivo, presentaban una proporción tres veces mayor de eventos vitales adversos cuando se cotejaban con la población general.

ROY (1983), obtiene resultados similares, esta vez al compararlos con un grupo de pacientes esquizofrénicos no deprimidos (45).

En el mismo estudio, ROY señala que los pacientes esquizofrénicos que desarrollan un episodio depresivo, tienen mayor sintomatología negativa (definida como ausencia de volición, retardo motor, aplanamiento afectivo, aislamiento social, etcétera) que aquellos pacientes

esquizofrénicos que no presentaron depresión.

Asimismo, algunos de los eventos vitales adversos experimentados por los pacientes que se deprimieron, serían parcialmente consecuencia de los síntomas negativos; por ejemplo: perder la actividad laboral por el retardo psicomotor o perder la vivienda por la disminución en su cuidado personal.

La sintomatología negativa dificultaría la rehabilitación social, lo que conduciría a que el paciente viviese solo, aislado social y laboralmente y con una baja autoestima.

Por lo tanto, podría ocurrir que los pacientes esquizofrénicos crónicos, ambulatorios, con marcada sintomatología negativa, fuesen los que tuviesen un mayor riesgo de desarrollar estados depresivos.

Sugiere el autor, que éste podría ser un patrón que se repetiría en algunos pacientes, ya que un número significativo de ellos presentan antecedentes de episodios depresivos que requirieron medicación y de intentos de suicidio (45).

VON ZERSSEN et al., han encontrado que la depresión al momento de admisión y al alta, se relacionan significativamente con elementos esquizoides y neuróticos de la personalidad y con un peor ajuste social premórbidos (6).

CONCLUSIONES

La literatura revisada sugiere que el síndrome de depresión que ocurre en el curso del proceso esquizofrénico, en la forma como este fenómeno está definido en la actualidad, es una entidad heterogénea.

Algunos pacientes pueden presentar sintomatología pseudodepresiva como una característica fundamental de su diátesis biológica.

Otros pueden experimentar, al menos, algún grado de akinesia, aun a dosis elevadas de medicación antipar-

kinsoniana. La akatisia es otro efecto colateral extrapiramidal de los neurolépticos que ha sido asociado con disforia.

Es posible que otro grupo de pacientes desarrollen una depresión reactiva ante un deterioro personal y social, que sumerge al paciente en un ambiente de frustración y falta de expectativas, especialmente cuando en su cuadro predominan los síntomas negativos de la esquizofrenia. Algo similar a lo que ocurre en el *síndrome de desmoralización*.

Por último, es posible, dada la heterogeneidad del fenómeno, que ciertos individuos presenten un síndrome pseudodepresivo relacionado causalmente con los neurolépticos, especialmente si tiene una predisposición genética para ello; sin embargo, la mayoría de los autores, cuando lo aceptan, concuerdan en que su importancia como factor causal no es tan importante como se pensaba.

Parece que la tendencia actual, compartida por un considerable número de investigadores, es considerar a la depresión como parte integral del proceso psicopatológico esquizofrénico, con características propias que la diferenciarían de los síndromes depresivos primarios y que existe un cierto número, aún por determinar, de síndromes depresivos y pseudodepresivos de etiología variada que se interrelacionarían con características individuales del paciente esquizofrénico, pero fundamentales por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y de tratamiento.

D. A. W. JOHNSON, de forma acertada, resume el conocimiento que sobre los trastornos del estado de ánimo que pueden aparecer en el curso de las esquizofrenias se tiene hasta el momento y los expone de la siguiente manera:

El paciente esquizofrénico con presumible sintomatología depresiva pueden incluirse en alguna de las siguientes categorías:

a) El paciente sufre de un síndrome que más correctamente debiera clasificarse separado de las esquizofrenias:

- Trastorno esquizoafectivo.
- Trastornos del estado de ánimo con características psicóticas.

b) Los trastornos del estado de ánimo pudieran ser inducidos directa o indirectamente por el tratamiento farmacológico:

- "Depresión farmacógena".
- "Depresión farmacogenética".
- "Depresión akinética".

c) Las alteraciones afectivas podrían ser consecuencia de otros factores orgánicos diferentes al tratamiento farmacológico, o posibles alteraciones asociadas con el diagnóstico primario:

- Sintomatología negativa residual de las esquizofrenias.
- Otras drogas tales como el alcohol.

d) La sintomatología depresiva puede ser una respuesta psicológica reactiva a factores precipitantes, provenientes de la propia enfermedad o de las consecuencias de la misma en el entorno:

- "Depresión postpsicótica".

e) Los estados depresivos pueden ser un componente psicopatológico intrínseco al fenómeno esquizofrénico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BECKER, R. E.; SINGH, M. M.; MEISLER, M. S. W. y SHILLCUTT, S. (1985): "Clinical significance, Evaluation, and management of secondary depression in schizophrenia". *J. Clin. Psychiatry*, 46 (11, Sec. 2), págs. 26-32.
- (2) SIRIS, S. G.; HARMON, G. y ENDICOTT, J. (1981): "Postpsychotic depressive symptoms in hospitalized schizophrenic patients". *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, págs. 1.122-1.123.
- (3) ROY, A. (1986): "Depression, Attempted suicide, and suicide in patients with chronic schizophrenia". *Psychiatric Clin. North Am.*, 9, páginas 193-206.
- (4) BECKER, R. E.; COLLIVER, J. A. y VERHULST, S. J. (1985): "Diagnosis of secondary depression in schizophrenia". *J. Clin. Psychiatry*, 46 (11, Sec. 2), págs. 4-8.
- (5) MARTIN, R. L.; CLONINGER, C. R.; GUGE, S. B. et al. (1985): "Frequency and differential diagnosis of depressive syndromes in schizophrenia". *J. Nerv. Ment. Dis.*, 46 (11, Sec. 2), págs. 9-13.
- (6) MÖLLER, H. J.; VON ZERSSEN, D. (1986): "Depression in schizophrenia". In: BORROW, NORMAN, RUBINSTEIN (eds.): "Handbook of studies of schizophrenia". Elsevier Science Publishers B. V., páginas 183-191.
- (7) ALONSO-FERNÁNDEZ, FRANCISCO (1979): "Fundamentos de la Psiquiatría Actual". Tomos I y II. Ed. Paz Montalbo. 4.ª edición. Madrid.
- (8) HELMCHEN, H.; HIPPIUS, H. (1967): "Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie". *Nervenarzt*, 38, págs. 455-458.
- (9) SHANFIELD, S.; TUKER, G. J.; HARROW, M. y DETRE, T. (1970): "The schizophrenic patient and depressive symptomatology". *J. Nerv. Ment. Dis.*, 151, págs. 203-210.
- (10) DONLON, P. T.; RADA, R. T. y ARORA, K. K. (1976): "Depression and the reintegration phase of acute schizophrenia". *Am. J. Psychiatry*, 133, páginas 1.265-1.268.
- (11) PLANASKY, K. y JOHNSON, R. (1973): "Clinical setting and motivation in suicidal attempts of schizophrenics". *Acta Psychiatr. Scand.*, 49, páginas 680-690.
- (12) HUBER, G.; GROSS, G. y SCHÜTTLER, R. (1979): "Schizophrenie. Eine verlaufs und sozialpsychiatrische langzeitstudie". Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- (13) KNIGHTS, A.; HIRSCH, S. R. (1981): "Revealed depression and drug treatment for schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, págs. 806-811.
- (14) MÖLLER, H. J.; VON ZERSSEN, D. (1982): "Depressive states occurring during the neuroleptic treatment of schizophrenia". *Schizophr. Bull.*, 8, páginas 109-117.
- (15) JOHNSON, D. A. W. (1981a): "Studies of depressive symptoms in schizophrenia". *Br. J. Psychiatry*, 139, págs. 89-101.
- (16) HOUSE, A.; BOSTOCK, J. y COOPER, J. (1987): "Depressive syndromes in the year following onset of a first schizophrenic illness". *Br. J. Psychiatry*, 151, págs. 773-779.
- (17) ANANTH, J. y CHADIRIAN, A. M. (1980): "Drug induced mood disorders". *Int. Pharmacopsychiatry*, 15, págs. 58-73.
- (18) GALDI, J. (1983): "The causality of depression in schizophrenia". *Br. J. Psychiatry*, 142, páginas 621-625.
- (19) FLORU, L.; HEINRICH, K. y WITTE, F. (1975): "The problem of postpsychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction". *Int. Pharmacopsychiatry*, 10, págs. 230-239.
- (20) HARTMANN, W.; KIND, J.; MEYER, J. E.; MÜLLER, P. y STEUBER, H. (1979): "Die neuroleptika in der Rückfallverhütung bei schizophrenen psychosen". *Nervenarzt*, 50, págs. 734-737.
- (21) MÜLLER, P. (1981): "Depressive syndrome im Verlauf schizophrener Psychosen". Enke, Stuttgart.
- (22) CARNEY, M. W. P. y SHEFFIELD, B. F. (1973): "The long-term maintenance treatment of schizophrenic outpatients with depot fluphenazine". *Curr. Res. Med. Opin.*, 1, págs. 423-426.
- (23) JOHNSON, D. A. W. (1973): "The side-effects of fluphenazine decanoate". *Br. J. Psychiatry*, 123, págs. 519-523.
- (24) HIRSCH, S. R. (1983): "The causality of depression in schizophrenia". *Br. J. Psychiatry*, 142, págs. 624-625.
- (25) LEFF, J. y WING, J. (1971): "Trial of maintenance therapy in schizophrenia". *Br. Med. J.*, 3, págs. 599-604.
- (26) KNIGHTS, A.; OSAKA, M. S.; SALIH, M. A. y HIRSCH, S. R. (1979): "Depressive and extrapyramidal symptoms and clinical effects: a trial of fluphenazina vs. flupenthixol in maintenance of schizophrenic outpatients". *Br. J. Psychiatry*, 135, páginas 515-523.
- (27) RANDRUP, A. y BAESTRUP, C. (1977): "Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs- Relevance to the dopamine hypothesis of depression". *Psychopharmacology*, 53, páginas 309-314.
- (28) SIRIS, S. G.; STRAHAN, A.; MANDELI, J.; COOPER, T. B.; CASEY, E. (1988): "Fluphenazine decanoate dose and severity of depression in patients with postpsychotic depression". *Schizophrenia Research*, 1, págs. 31-35.
- (29) SCHOOLER, N. R.; LEVINE, J. y SEVERE, J. B. (1980): "Prevention of relapse in schizophrenia: An evaluation of fluphenazine decanoate". *Arch. Gen. Psychiatry*, 37, págs. 16-24.
- (30) ROY, A. (1984): "Do neuroleptics cause depression?". *Biol. Psychiatry*, 19 (5), páginas 777-781.

- (31) ROBERTSON, M. y TRIMBLE, M. (1982): "Major tranquilizers used as antidepressants-a review". *J. Affect. Disord.*, 2, págs. 173-193.
- (32) MACGLASHAN, T. H. y CARPENTER, W. T. (1976a): "Postpsychotic depression in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 33, págs. 231-239.
- (33) RIFKIN, A. (1981): "The risk of long term neuroleptic treatment of schizophrenia: specially depression and akinesia". *Acta Psychiatr. Scand.*, suppl. 291, vol. 63.
- (34) CASEY, J. F.; HOLLISTER, L. E.; KLETT, C. J. et al. (1961): "Combined drug therapy of chronic schizophrenics". *Am. J. Psychiatry*, 117, págs. 997-1.003.
- (35) GALDI, J.; REIDER, R. et al. (1981): "Genetic factors in response to neuroleptic in schizophrenia: A psychopharmacogenetic study". *Psychol. Med.*, 11, págs. 723-728.
- (36) HOGARTY, G. E.; SCHOOLER, N. R. y ULRICH, R. (1979): "Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients". *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, págs. 1.283-1.294.
- (37) RIFKIN, A.; QUITKIN, F. y KLEIN, D. H. (1975): "Akinesia: a poorly recognized drug induced extrapyramidal disorder". *Arch. Gen. Psychiatry*, 32, págs. 672-674.
- (38) VAN PUTTEN, T. y MAY, P. R. A. (1978): "Akinetic depression in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 35, págs. 1.101-1.107.
- (39) AYD, F. J. (1975): "The depot fluphenazines: a reappraisal after 10 years clinical experience". *Am. J. Psychiatry*, 132, págs. 491-500.
- (40) JELLINEK, T.; GARDOS, G. y COLE, J. O. (1981): "Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal". *Am. J. Psychiatry*, 138, págs. 1.567-1.571.
- (41) SIRIS, S. G.; RIFKIN, A.; REARDON, G. T. et al. (1986): "Stability of the postpsychotic depression syndrome". *J. Clin. Psychiatry*, 47, págs. 86-88.
- (42) MACKINNON, B. L. (1977): "Postpsychotic depression and the for personal significance". *Am. J. Psychiatry*, 134, págs. 427-429.
- (43) HIRSCH, S. R. (1982): "Depression revealed in schizophrenia". *Br. J. Psychiatry*, 140, págs. 421-424.
- (44) MANDEL, M. R.; SEVERE, J. B.; SCOOLES, N. R.; GELENBER, A. J. y MIESKE, M. (1982): "Development and prediction of postpsychotic depression in neuroleptic-treated schizophrenics". *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, págs. 197-203.
- (45) ROY, A. (1983): "Depression in chronic schizophrenia". In: PICHOT, P.; BERNER, P.; WOLF, R. et al. (eds.): "Psychiatry: the state of the art.". Vol. 1, New York, Plenum, págs. 609-611.