

La depresión en la práctica clínica

Manuel Suárez Richards

Silvana Pujol



Baliarda

— 50 —
años

Insertec

Sertralina 25 / 50 / 100 mg

Una activa reinserción a la vida



Velero en Petit-gennevilliers - Claude-Monet, 1874.

Eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad en Trastorno Depresivo Mayor.

Elimina la reexperimentación de los acontecimientos traumáticos.

Recupera la actividad social del paciente con Ataque de Pánico.

Disminuye las evitaciones y el temor a las actuaciones públicas.

Eficacia demostrada en el Trastorno Disfórico Premenstrual (TDPM).

Bajo riesgo de interacciones medicamentosas o acumulación.

INDICACIONES

ADULTOS:

Tratamiento de la Depresión.
Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).
Tratamiento del Trastorno de Angustia (Pánico) con o sin agorafobia.
Tratamiento del Trastorno por Estrés Postraumático.
Trastorno Disfórico Premenstrual.
Tratamiento de la Fobia Social.


NIÑOS Y ADOLESCENTES (6 a 17 años):

Tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC).




FÓRMULA


Insertec 25: Sertralina 25 mg.

 **30** comprimidos.

Insertec 50: Sertralina 50 mg.

 **30** y **60** comprimidos ranurados.

Insertec 100: Sertralina 100 mg.

 **30** y **60** comprimidos ranurados.



Información completa para prescribir

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar

Manuel Suárez Richards

*Profesor Consultor, Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de La Plata, Argentina.*

Silvana Pujol

*Profesora Adjunta, Cátedra de Psiquiatría, Facultad de
Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata,
Argentina.*

ÍNDICE

Prólogo	3
Capítulo 1. Clínica de la Depresión	5
Capítulo 2. La Depresión en la Atención Médica	13
Capítulo 3. Comorbilidades y depresión	22
Capítulo 4. Depresión y Pandemia COVID-19	28
Capítulo 5. Depresión, Cardiología y Dermatología	33
Capítulo 6. Depresión y Alteraciones Intestinales	42
Capítulo 7. Depresión y Género	53
Capítulo 8. Depresión y Diabetes	65
Capítulo 9. Depresión en los Adultos Mayores	70
Capítulo 10. Depresión y Dolor	80
Capítulo 11. Depresión y Cáncer	84



PRÓLOGO

En la 150ª reunión del Consejo Ejecutivo de la OMS en enero de 2022, se revisó el progreso en Salud Mental, incluida la depresión. Se estiman que 1.000 millones de personas en todo el mundo viven con un trastorno mental, el 81% de los cuales viven en países de bajos y medianos ingresos. Entre estos mil millones, el 5% de los adultos tienen depresión (denominado Trastorno Depresivo), siendo la causa principal de discapacidad y uno de los principales contribuyentes a la carga global mundial de enfermedad. Hasta hoy, aunque hubo alertas desde hace más de una década, los países gastan menos del 2% de sus presupuestos en salud mental, en promedio. Para los cuadros depresivos habría varias razones que lo explican: primero, la depresión, como ocurre con la salud mental, ha sido históricamente estigmatizada. Los orígenes biológicos que fueron dificultosos durante el siglo XX, se van dilucidando a medida que se dispone de nuevos tratamientos (Herrman et al., 2022). Sin embargo, el estigma y los tratos inadecuados persisten a pesar de los avances en el conocimiento sobre las causas de la depresión y la existencia de tratamiento adecuados. En segundo lugar, manejar la depresión no siempre es simple, para médicos, familiares y aquellos que viven con depresión, los signos heterogéneos, la gravedad y la trayectoria del cuadro depresivo llegan a ser desafiantes. En tercer lugar, la depresión depende de una combinación de factores biológicos, sociales y psicológicos, requiriendo de una política interna sanitaria y la intervención de todos los sectores, como salud, educación, empleo y servicios sociales.

La mayoría de las personas con depresión en todo el mundo no reciben tratamiento debido a una variedad de barreras de oferta y demanda, y de empoderamiento, de los individuos, familias y comunidades.

Es necesario saber para realizar la detección, el diagnóstico y la atención del trastorno depresivo basado en los síntomas, el funcionamiento y la duración del cuadro, que deben ir acompañados de una revisión clínica para cada persona, que tenga en cuenta valores y preferencias individuales, historias de vida y circunstancias.

También es necesario un enfoque de salud pública, considerando tanto sus determinantes estructurales sociales como la gravedad, amplitud y, para muchas personas, durabilidad y persistencia de sus consecuencias. Las consecuencias incluyen la pérdida de vidas y la disminución de las oportunidades educativas, laborales, las conexiones sociales y el daño a las generaciones futuras, dado el impacto conocido de la depresión de los padres en el desarrollo de la descendencia. Las acciones preventivas y de promoción de la salud a nivel poblacional e individual tienen un papel crucial en la disminución de la prevalencia de la depresión. La detección temprana y la atención sostenida según sea necesario para las personas que experimentan depresión son esenciales para reducir la angustia, la discapacidad y la muerte por suicidio.

Es sustancial que los profesionales de la salud sepan que la depresión es una enfermedad que afecta a personas de todas las edades de varias maneras diferentes (Oude Voshaar et al., 2021). Con frecuencia acompaña a otras enfermedades multifactoriales como diabetes, cardiopatías, cáncer, trastornos neurológicos, dolor y enfermedades como el VIH y COVID-19, complicando y prolongando el curso de estas afecciones asociadas. Los profesionales de la salud pública, los encargados de formular políticas y los investigadores deben integrar la prevención y la atención de la depresión en sus agendas. El reconocimiento de la necesidad de políticas e intervenciones en todos los sectores, más allá del sector de la salud, son vitales. Los tomadores de decisiones deben responder de manera adecuada utilizando la mejor evidencia disponible y actuando sabiendo que la depresión tiene efectos especialmente profundos en las personas que viven en la pobreza y la adversidad.

Referencias bibliográficas

Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., Kessler, R. C., Kohrt, B. A., Maj, M., McGorry, P., Reynolds, C. F., 3rd, Weissman, M. M., Chibanda, D., Dowrick, C., Howard, L. M., Hoven, C. W., Knapp, M., Mayberg, H. S., Penninx, B., ... Wolpert, M. (2022). *Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. Lancet (London, England)*, 399(10328), 957–1022.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02141-3)

Oude Voshaar, R. C., Arahamian, I., Borges, M. K., van den Brink, R., Marijnissen, R. M., Hoogendijk, E. O., van Munster, B., & Jeurig, H. W. (2021). Excess mortality in depressive and anxiety disorders: The Lifelines Cohort Study. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 64(1), e54.

<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2229>



CAPÍTULO I

CLÍNICA DE LA DEPRESIÓN

Se han descrito diferentes formas de sufrimiento que se asemejan a la depresión durante miles de años. En todas las culturas que desarrollaron textos médicos escritos se narran los síntomas de la depresión y sus tratamientos. La historia desmiente así el mito de que la depresión es una patología moderna, una invención de la biomedicina o está restringida a ciertos grupos culturales. En la atención primaria se la subdiagnostica por entender a la *depresión leve o moderada* como una falta de voluntad/entereza o consecuencia de otra enfermedad, y nada más. Esta forma depresiva es la que el clínico podría tratar con éxito (Suárez Richards et al., 2009).

Las alteraciones del estado de ánimo que se pueden observar en la práctica clínica van desde la depresión a la manía (Figura 1); sobre ellas se describen algunas de sus formas.

Depresión Mayor (TDM) (WHO, 2019; International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders, 2011), en un extremo del espectro afectivo, donde se reconoce la presencia de tristeza, pérdida de placer (anhedonia), o ambas; sentimientos de desesperanza; casi siempre inapetencia y pérdida de peso significativa, alteración del sueño (despertándose más temprano que de costumbre); pérdida de energía (cansancio, agotamiento, lentitud psicofísica), ira o irritabilidad; sentimientos de culpa por cualquier eventualidad; alteraciones cognitivas que le impiden concentrarse (neblina psíquica) compensamiento lento, dificultad para la toma de decisiones y olvidos en particular de la información verbal; frecuentes quejas corporales, que no son debidas a causas clínicas. Los síntomas o signos deben estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días, durante al menos 2 semanas y no

deben deberse a otra afección médica (p. ej., un tumor cerebral), el efecto de una sustancia o medicamento, o por el duelo (OMS, 2019).

Distimia es una depresión crónica, en donde son más los días vividos con depresión leve o moderada que los de ánimo normal, los síntomas no son tan intensos como en el TDM pero duran mucho más (al menos dos años para clasificarlos como *Distimia*). Muchos creen, erróneamente, que este estado de ánimo bajo y continuo es solo una manera de ser, *pero no lo es*, ya que tratado con la terapéutica adecuada se supera, proporcionando una mejor calidad de vida.

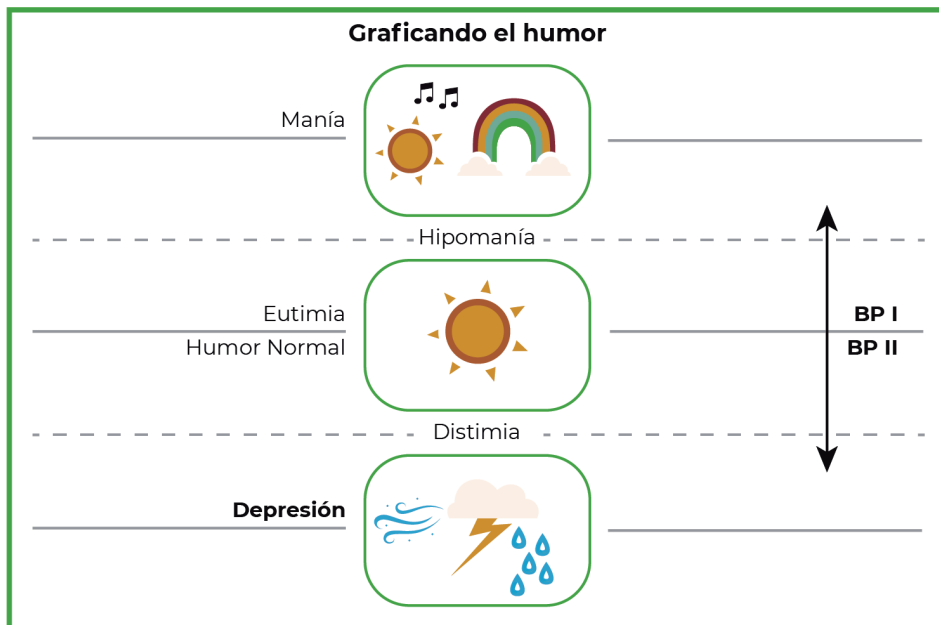
Trastorno Afectivo Estacional (TAE), también conocido como depresión estacional o depresión invernal (Torres, 2020). Hay síntomas similares a la depresión, diferenciándose por dormir muchas horas, aumento del apetito y de peso y conjuntamente poca energía y actividad, irritabilidad, bajo interés sexual. Los síntomas suelen aparecer durante los meses de otoño e invierno cuando hay menos luz solar y suelen mejorar con la llegada de la primavera. El TAE es más que solo una "tristeza invernal" ya que sus síntomas pueden ser angustiantes y abrumadores e interfieren el funcionamiento diario. Sin embargo, se puede tratar. Es más frecuente en las mujeres que en los varones y los episodios llegan a durar el 40% del año.

Trastorno Bipolar (TBP) se caracteriza por episodios de depresión y manía o hipomanía (el otro extremo del espectro afectivo). En la manía hay euforia anormal, hiperactividad, insomnio, ideas anormales de grandeza, logorrea, inapetencia, pensamiento acelerado, aumento de la sexualidad, comportamientos inapropiados; pudiendo haber entre ambos episodios un tiempo de estabilidad. Hay dos formas clasificadas: Trastorno Bipolar I (BP I, episodio de manía, precedido por hipomanía o depresión) y Trastorno Bipolar II (BP II, episodio de depresión mayor alternando con episodios de hipomanía). Como durante la depresión del TBP los síntomas son los habituales del TDM, es frecuente que se equivoque el diagnóstico; se considera que el 40-50% de los diagnósticos de TDM son casos bipolares subclínicos (Angst, 2010). Es importante hacer la diferencia diagnóstica ya que los tratamientos difieren sustancialmente (*ver Figura 1*).

El TDM en la mayoría de los pacientes se presenta en la veintena de edad, y hay un segundo pico que ocurre en la década de los cincuenta (Park & Zarate Jr, 2019). Las mujeres tienen el doble de probabilidades de sufrir una depresión que los hombres (Kessler et al., 2003).

Los factores de riesgo para el desarrollo del TDM incluyen estar divorciado o separado, episodios previos de depresión, estrés elevado, antecedentes de trauma y antecedentes de TDM en familiares de primer grado. En particular, la superposición entre depresión y ansiedad ha sido bien establecida; más del 50% de los pacientes con depresión reportan ansiedad clínicamente significativa y tienen mayor refractariedad a los tratamientos estándar que los pacientes que tienen depresión sin ansiedad (Fava et al., 2008).

Figura 1. Alteraciones del humor.



Las dificultades para el reconocimiento de la enfermedad suceden con mucha frecuencia porque la consulta al médico general se realiza por síntomas corporales; la revisión sistemática sobre la depresión en todo el mundo encontró síntomas corporales con los que el paciente depresivo concurre a la consulta con su médico y los mismos pueden ser (Haroz et al., 2017):

- Cefaleas, dolores y molestias generales.
- Problemas relatados como cardíacos (p. ej. palpitaciones y precordialgias).
- Disminución o carencia del deseo sexual.
- Inapetencia.
- Sueño alterado, despertar muy temprano.
- Palpitaciones, temblor, visión borrosa, con fuertes conexiones con las otras quejas somáticas.

En una subpoblación (más frecuente en varones), la depresión podría ser parte de un espectro llamado de externalización, que incluye ataques de ira, agresión, abuso de sustancias y conductas de riesgo (Martin et al., 2013).

Las mayores causas de depresión, pero no las únicas son:

- **Historia familiar.** Es probable que en los familiares haya depresión. El análisis de la población de todo un país sugirió que el riesgo familiar de depresión se debe a contribuciones aproximadamente iguales de factores genéticos y ambientales compartido en las familias (Kendler et al., 2018).
- **Bioquímica.** Las alteraciones en ciertas moléculas del sistema nervioso central (SNC) contribuyen a la generación de los síntomas de la depresión.

- **Eventos vitales y sociales.** “No son los moretones en el cuerpo los que duelen, son las heridas del corazón y las cicatrices en la mente” (Aisha Mirza). Experimentar maltrato durante los primeros años de vida aumenta la predisposición a un episodio depresivo posterior. La exposición continua a la violencia, al abandono, al abuso o a la pobreza puede hacer que algunas personas sean más vulnerables a la depresión. Existe una gran base de evidencia advirtiendo que la violencia en la pareja y el abuso sexual, endémicos a nivel mundial, son los principales factores de riesgo para un trastorno depresivo, particularmente en las mujeres (Trevillion et al., 2012; Oram et al., 2017), las que tienen más probabilidades de experimentar esa violencia, incluidos los comportamientos coercitivos de control. La relación entre pobreza y depresión es compleja y puede ser tanto por la causalidad social (las adversidades sociales y económicas aumentan el riesgo de depresión), como por los mecanismos de selección social (las personas con depresión caen en la pobreza). Los desplazamientos forzados por conflictos, cambio climático y otras causas se asocian con una alta prevalencia de TDM, habiendo entre un tercio y la mitad de los refugiados y las poblaciones desplazadas internamente que cumplen con los criterios para la depresión (Morina et al., 2018).
- **Alcohol, drogas y otras causas.** El consumo de cannabis en adolescentes está asociado con una mayor probabilidad de desarrollar el Trastorno Depresivo en la edad adulta temprana (Gobbi et al., 2019). El consumo alto de alcohol y tabaco está asociado a un riesgo considerable de depresión (Luger et al., 2014). La depresión puede resultar de la fisiopatología de una enfermedad médica (como las citoquinas inflamatorias involucradas en el dolor crónico) o de medicamentos como los corticosteroides (Thom et al., 2019). Hay evidencia apoyando la asociación de bajos niveles de actividad física (Schuch et al., 2018) y patrones dietéticos poco saludables con un mayor riesgo de desarrollar depresión (Li et al., 2017).
- **Personalidad.** Los rasgos de personalidad (que a su vez tienen una variedad de raíces genéticas y ambientales) también se asocian con una mayor susceptibilidad a la depresión. El constructo del neuroticismo o la afectividad negativa se asocia con una mayor probabilidad posterior de un Trastorno Depresivo (Klein et al., 2011).

Se considera que un modelo causal para la depresión debe incorporar factores genéticos, de desarrollo del SNC y ambientales permitiendo la heterogeneidad en la causalidad (Sharp et al., 2021; Spellman & Liston, 2020). El llamado modelo de diátesis-estrés (conocido como modelo de vulnerabilidad-estrés) postula que, después de un factor estresante agudo, una persona que tiene una diátesis (o vulnerabilidad) que lo hace sensible al factor estresante, puede desarrollar un Trastorno Depresivo. La vulnerabilidad podría tener características biológicas (genéticas, endocrinas, inflamatorias o de conectividad cerebral) y psicológicas (temperamento, personalidad o creencias) (Monroe & Simons, 1991).

Probablemente exista una relación complementaria entre el grado de vulnerabilidad y la gravedad del factor estresante: una persona con un alto grado de vulnerabilidad puede desarrollar depresión incluso con un factor estresante leve, y una persona con un bajo grado de vulnerabilidad puede deprimirse si se encuentra con un factor estresante de gravedad extraordinaria (Uher & Zwickler, 2017). La vulnerabilidad puede cambiar con el tiempo debido a eventos biológicos y a cambios en el entorno de la persona (Hankin, 2009). La exposición a entornos adversos en el útero o los primeros años podrían no ser suficientes para causar un Trastorno Depresivo, pero podría crear una vulnerabilidad que posibilitará el desarrollo depresivo después de, por ejemplo, una experiencia estresante durante la vida (Belsky & Pluess, 2009).

También se ha encontrado que la exposición a la adversidad en la infancia aumenta la cantidad de inflamación sistémica (Danese et al., 2007). El aumento a largo plazo de la actividad inflamatoria podría desempeñar un papel en la patogénesis de la depresión, ya que los síntomas de la depresión se superponen con los de la enfermedad inflamatoria.

Las vías de la depresión

Los cientos de variantes genéticas asociadas a la depresión, cada una de muy bajo efecto, se concentran más entre los genes que se expresan en la corteza prefrontal y el cíngulo anterior (Howard et al., 2019). Estas mismas áreas del cerebro, en individuos con depresión, muestran una rápida alteración de los neurotransmisores monoaminérgicos (Meyer et al., 2009), el aumento de la neuroinflamación (Setiawan et al., 2015), la reducción de la sustancia gris y una mayor reacción a estímulos relevantes en el estado de ánimo. Esta convergencia de la evidencia deja pocas dudas de que las vías finales de la patología de la depresión ocurren en múltiples áreas que son interactivas en el SNC. En los últimos 30 años, las imágenes cerebrales han generado un cambio conceptual en la investigación de la depresión. El hipometabolismo frontal y la disfunción del hipocampo (Sheline et al., 1996) siguen siendo fundamentales en la depresión, sin ser patognomónicos (Williams, 2017). También se han notificado anomalías límbicas (amígdala, ínsula y cíngulo) y subcorticales (ganglios basales, tálamo, sustancia gris periacueductal, rafe dorsal y habénula lateral), especialmente con fRMN en reposo, basada en tareas y análisis de la conectividad funcional.

Todas estas alteraciones contribuyen a los síntomas de baja energía; apatía, anhedonia, estado de ánimo negativo, y cambios en el apetito, el sueño y la libido. Dichas anomalías neurales también pueden provocar ansiedad, rumiación del pensamiento, funciones cognitivas disminuidas y hábitos desadaptativos.

La diferencia con el duelo

La muerte de un ser querido, quedar desocupado, la pérdida de alguna parte corporal (quirúrgica o traumática) o el final de una relación son experiencias difíciles de sobrellevar para una persona (Grippio et al., 2004). Es frecuente que se desarrollen sentimientos de tristeza en respuesta a tales situaciones. Aquellos que experimentan una pérdida a menudo se describen a sí mismos como “deprimidos”. Pero estar triste no es lo mismo que tener depresión. El proceso de duelo es natural y único para cada individuo y comparte algunas de las mismas características del TDM. Tanto el duelo como la depresión pueden implicar una tristeza intensa y el menoscabo en las actividades habituales; pero hay síntomas que llevan a realizar una diferencia (ver Cuadro 1).

Distinguir entre duelo y trastorno depresivo es importante y puede ayudar a las personas a obtener la ayuda, el apoyo o el tratamiento que necesitan.

Cuadro 1. Diferencias entre Duelo y Trastorno Depresivo Mayor

Síntomas, pensamientos	Duelo	Trastorno Depresivo Mayor
Sentimientos dolorosos	En oleadas, mezclado con recuerdos de lo perdido	Estado de ánimo y/o interés (placer) disminuido casi todo el día
Pensamientos de muerte	Puede haber. Fantasear unirse al fallecido, recuperar lo perdido, por ej.	Pensamientos enfocados en terminar la propia vida, por sentirse inútil, no poder sobrellevar el dolor de la depresión
Tiempo	Alrededor de 9 meses a 1 año	Tratado mínimo 9 meses, se evita la recaída

Referencias bibliográficas

- Angst J. (2010). Biological research into depression: a clinician's commentary. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 9(3), 163–164. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00300.x>
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychological bulletin*, 135(6), 885–908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1319–1324. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610362104>
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., Biggs, M. M., Zisook, S., Leuchter, A., Howland, R., Warden, D., & Trivedi, M. H. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry*, 165(3), 342–351. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868>
- Gobbi, G., Atkin, T., Zytynski, T., Wang, S., Askari, S., Boruff, J., Ware, M., Marmorstein, N., Cipriani, A., Dendukuri, N., & Mayo, N. (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 76(4), 426–434. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>
- Grippio, I. B., Suárez Richards, M. y col. (2004). *Duelo y pérdidas en la Atención Primaria*. En, Suárez Richards, M. (ed.), *Psiquiatría en Medicina General*, Ed. Polemos.
- Haroz, E. E., Ritchey, M., Bass, J. K., Kohrt, B. A., Augustinavicius, J., Michalopoulos, L., Burkey, M. D., & Bolton, P. (2017). How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Social science & medicine (1982)*, 183, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.12.030>

- Hankin B. L. (2009). Development of sex differences in depressive and co-occurring anxious symptoms during adolescence: descriptive trajectories and potential explanations in a multiwave prospective study. *Journal of clinical child and adolescent psychology: the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 38(4), 460–472. <https://doi.org/10.1080/15374410902976288>
- Howard, D. M., Adams, M. J., et al. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 22: 343-352. <https://doi.10.1038/s41593-018-0326-7>
- International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders (2011). A conceptual framework for the revision of the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(2), 86–92. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00022.x>
- Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2018). Sources of Parent-Offspring Resemblance for Major Depression in a National Swedish Extended Adoption Study. *JAMA psychiatry*, 75(2), 194–200. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3828>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S., & National Comorbidity Survey Replication (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Klein, D. N., Kotov, R., & Bufferd, S. J. (2011). Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual review of clinical psychology*, 7, 269–295. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104540>
- Li, Y., Lv, M. R., Wei, Y. J., Sun, L., Zhang, J. X., Zhang, H. G., & Li, B. (2017). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 253, 373–382. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.020>
- Luger, T. M., Suls, J., & Vander Weg, M. W. (2014). How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addictive behaviors*, 39(10), 1418–1429. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.05.011>
- Martin, L. A., Neighbors, H. W., & Griffith, D. M. (2013). The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1100–1106. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1985>
- Meyer, J. H., Wilson, A. A., Sagrati, S., Miler, L., Rusjan, P., Bloomfield, P. M., Clark, M., Sacher, J., Voineskos, A. N., & Houle, S. (2009). Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Archives of general psychiatry*, 66(12), 1304–1312. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.156>
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological bulletin*, 110(3), 406–425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Morina, N., Akhtar, A., Barth, J., & Schnyder, U. (2018). Psychiatric Disorders in Refugees and Internally Displaced Persons After Forced Displacement: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 9, 433. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00433>
- OMS. (2019). *Clasificación Internacional de las Enfermedades*, 11ª. Edición, OMS.
- Park, L. T., & Zarate, C. A., Jr. (2019). Depression in the Primary Care Setting. *The New England journal of medicine*, 380(6), 559–568. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>
- Oram, S., Khalifeh, H., & Howard, L. M. (2017). Violence against women and mental health. *The lancet. Psychiatry*, 4(2), 159–170. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30261-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30261-9)
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Silva, E. S., Hallgren, M., Ponce De Leon, A., Dunn, A. L., Deslandes, A. C., Fleck, M. P., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2018). Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *The American journal of psychiatry*, 175(7), 631–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111194>
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J. L., Rekkas,

- P. V., Houle, S., & Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry*, 72(3), 268–275. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>
- Sharp, H., Critchley, H. D., & Eccles, J. A. (2021). Connecting brain and body: Transdiagnostic relevance of connective tissue variants to neuropsychiatric symptom expression. *World journal of psychiatry*, 11(10), 805–820. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.805>
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3908–3913. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3908>
- Spellman, T., & Liston, C. (2020). Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 381–390. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030280>
- Suárez Richards, M., Pujol, S., Arboleda-Florez, J. E., & Goñi, M. M. (2009). Estudio del conocimiento sobre los Trastornos Depresivos entre los médicos asistenciales en Argentina. *Vertex Rev Arg Psychiatr*, 20(88), 405–410.
- Thom, R., Silbersweig, D. A., & Boland, R. J. (2019). Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosomatic medicine*, 81(3), 246–255. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000678>
- Torres, F. (2020). *Seasonal Affective Disorder (SAD)*. American Psychiatric Association. <https://psychiatry.org/patients-families/seasonal-affective-disorder>
- Trevillion, K., Oram, S., Feder, G., & Howard, L. M. (2012). Experiences of domestic violence and mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 7(12), e51740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051740>
- Uher, R., & Zwickler, A. (2017). Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(2), 121–129. <https://doi.org/10.1002/wps.20436>
- WHO.(2019). *International Classification of Diseases*. 11th Revision. WHO.
- Williams L. M. (2017). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression and anxiety*, 34(1), 9–24. <https://doi.org/10.1002/da.22556>



CAPÍTULO 2

LA DEPRESIÓN EN LA ATENCIÓN MÉDICA GENERAL

“Mire, yo también he estado deprimido, pero puse fuerza de voluntad y salí, así que vamos, haga el esfuerzo y va a estar bien...”

Frase frecuente de un médico en la consulta.

La depresión es un problema de salud pública clínicamente significativo y en crecimiento. En 2015, se estimó que los trastornos depresivos eran la tercera causa principal de discapacidad en todo el mundo (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016), constituyéndose en una de las afecciones más comunes observadas por los médicos de atención primaria, solo superada por la hipertensión. Un médico de familia ve, probablemente, al menos una persona con una depresión significativa durante cada día de su práctica de consultorio. La mayoría de estos pacientes no consultan ni piensan que tienen una enfermedad depresiva.

Se estima que el 60 % de la atención de la salud mental se brinda en el entorno de atención primaria (Frank et al., 2003) y el 79% de las recetas de antidepresivos están escritas por profesionales que no trabajan en la salud mental. Para tener presente el tema de la depresión los datos de investigación son la mejor prueba y ellos dicen que, el número de casos incidentes de depresión en todo el mundo aumentó un 49,86% entre 1990 y 2017 (Liu et al., 2020).

A pesar de los esfuerzos para educar a los pacientes, las comunidades y los profesionales médicos, el estigma sigue siendo una barrera principal para reconocer y proporcionar tratamiento para las enfermedades mentales (Dattani

et al., 2021). Durante décadas se han acumulado evidencias de que la depresión es una de las principales causas de sufrimiento evitable en el mundo. Pero son pocas las personas en la población, en los gobiernos y en el sector de la salud que entienden o reconocen la depresión como algo distinto de las otras enfermedades, cuando es, evidentemente, una enfermedad.

La potenciación por la pandemia del COVID-19 de factores sociales adversos, como desigualdades estructurales profundamente arraigadas e impactos personales como el aislamiento social, el duelo, la enfermedad, la incertidumbre, el empobrecimiento y el acceso deficiente a la atención médica, ha tenido impactos negativos en la salud mental de millones de personas (ver Capítulo 4). En efecto, la pandemia ha generado la llamada tormenta perfecta que requiere respuestas en múltiples niveles. Por lo tanto, las consecuencias de ese flagelo plantean la necesidad urgente de hacer de la prevención, el reconocimiento y el tratamiento de la depresión una prioridad global inmediata.

La mayoría de los pacientes que concurren al médico no necesariamente se quejan de sentirse deprimidos, sino que tienen falta de interés en sus actividades, quejas somáticas o quejas vagas e inexplicables. En algunas oportunidades el paciente deprimido no siente tristeza sino apatía, que su vida está vacía; una paciente decía: "...vienen mis nietos y no siento lo que sentía, es terrible, tengo ganas de que se vayan, cuando ellos son la luz...". En los varones son frecuentes síntomas como el enojo, la inquietud y la agresividad.

El concepto de depresión, tal como se utiliza en medicina y atención de la salud, se refiere a una afección que surge de múltiples constelaciones de factores que operan de varias maneras con resultados muy diferentes. Las diferentes combinaciones de factores predisponen y precipitan el inicio de un episodio; por ello es sustancial conducir las diferentes experiencias y presentaciones clínicas del trastorno y responder con estrategias de prevención y tratamiento.

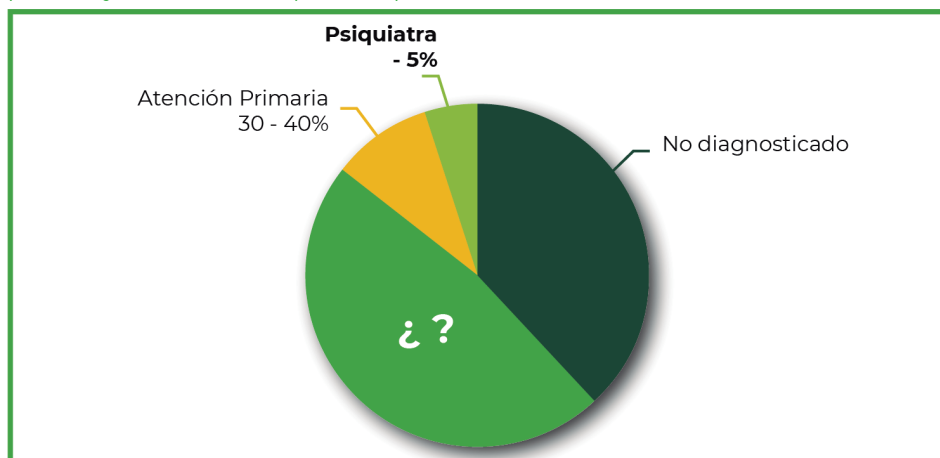
**LA DEPRESIÓN A MENUDO NO SE DIAGNOSTICA
NI SE TRATA,
E INCLUSO, CUANDO SE DIAGNOSTICA,
A MENUDO NO SE TRATA.**

Los médicos de atención primaria deben permanecer alerta para detectar eficazmente la depresión en sus pacientes. El género, la edad, la cultura y el idioma del paciente y del médico pueden crear más barreras. Además, las personas con trastornos del estado de ánimo también pueden tener un enorme estigma asociado con estar mentalmente enfermos, y ellos pueden verlo como un signo de debilidad, temer las críticas de otras personas o preocuparse de que sean institucionalizados.

Se conoce que el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad crónica de considerable morbilidad, con altas tasas de recaída y recurrencia (Burcusa & Iacono, 2007); sin embargo, muchos pacientes que sufren de TDM no buscan ayuda temprana. El tiempo entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de ayuda es de alrededor de cinco años (Chong et al., 2012).

La depresión presenta, así, el típico “fenómeno del iceberg”: solo se ve una pequeña parte de este problema de salud pública de gigantescas proporciones (ver Figura 1).

Figura 1. Solo una porción de los pacientes con depresión es atendida en la atención primaria y muchos menos por los especialistas en salud mental.



Edad y género

La depresión en niños de edad preescolar no se reconoció ampliamente hasta principios de la década del 2000. Aunque menos común que en otras edades, la depresión de inicio preescolar puede mostrar un curso persistente hasta el final de la adolescencia, con múltiples resultados negativos (Donohue et al., 2019).

Existe una noción generalizada, para la adolescencia, de que el mal humor, los sentimientos de soledad, la sensibilidad interpersonal y la depresión son relativamente comunes y por ello no hay por qué preocuparse. Esta percepción ha contribuido al descuido o incluso a la negación del problema de la depresión juvenil, a pesar de su importancia como señal de la posibilidad de recurrencia de la depresión a lo largo de la vida (Ross et al., 2003). Sin embargo, los síntomas depresivos pueden ser parte del cuadro clínico que ha sido descrito como una etapa prodrómica del desarrollo de varios trastornos mentales (McGorry et al., 2018). En las clasificaciones la única diferencia enfática en el cuadro clínico de depresión entre niños y adolescentes, comparado con los adultos, es que “el estado de ánimo deprimido puede manifestarse como *irritabilidad*” (Thapar et al., 2012). Además, es posible que no informen tristeza,

pero se quejen de sentimientos de inquietud y malestar que son abrumadoramente dolorosos. Son comunes las reflexiones acerca de no poder cumplir con las demandas escolares o sentirse diferente de los demás. En muchos casos, los problemas de conducta, los trastornos alimentarios, el abuso de sustancias o la falta de atención en la escuela pueden ser foco de quejas de familiares o profesores (Nelson et al., 2017). Las conductas suicidas y autolesivas son preocupaciones particularmente sensibles en los jóvenes. Otra complicación que afecta en el comienzo de la juventud, es que la depresión suele preceder a la manía en el trastorno bipolar, siendo la depresión la presentación inicial del trastorno bipolar (TBP) (Berk et al., 2007).

La depresión entre las personas mayores a menudo no se reconoce o se minimiza. A menudo se atribuye al envejecimiento normal, a pérdidas o a otras enfermedades. El cuadro clínico de la depresión en las personas mayores incluye una mayor frecuencia de síntomas somáticos, ansiedad, retraso psicomotor o agitación y rasgos psicóticos (Rodda et al., 2011).

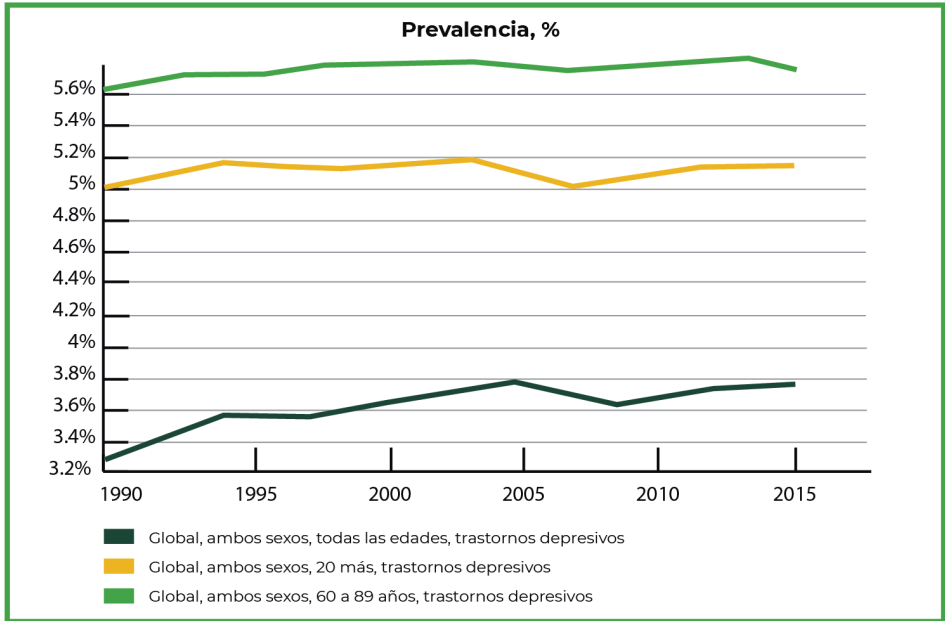
El trastorno depresivo es más común en mujeres que en varones. Esta diferencia de género es evidente por primera vez alrededor de los 12 años, y se ha encontrado que alcanza su punto máximo en la adolescencia, a los 16 años (Salk et al., 2017). El cuadro clínico es similar en mujeres y hombres, excepto que, ahora se reconoce que las características de externalización son más comunes en los hombres, presentando irritabilidad, agresión y/o consumo de alcohol (Kammerer et al., 2009).

Estadísticas

La proporción de la población con depresión oscila principalmente entre el 2% y el 6% en todo el mundo hoy en día (*ver Figura 2*) (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health, 2022). Los estudios de la depresión a lo largo de la historia y las culturas sugieren que, si bien varias características centrales de la depresión están claramente identificadas en todas las geografías y culturas, persisten variaciones sustanciales entre regiones (Dowrick, 2009).

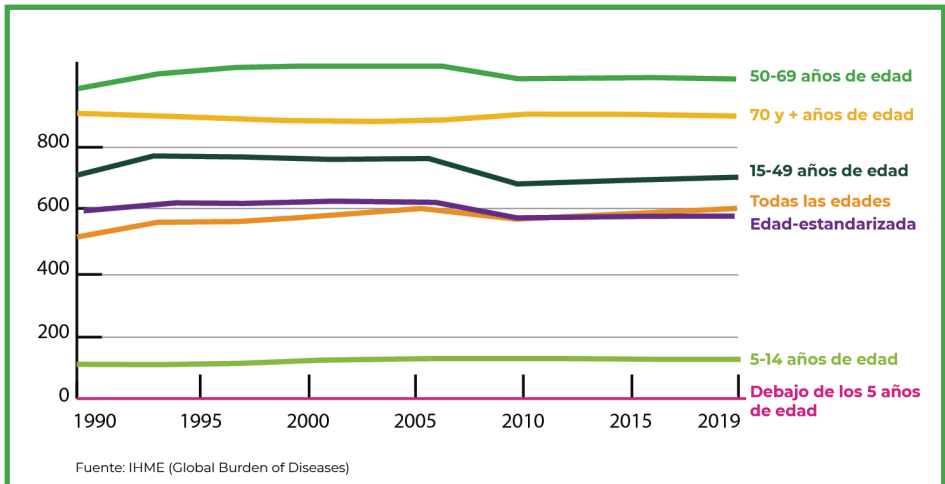
Los impactos en la salud a menudo se miden en términos del número total de muertes (Prince et al., 2007). Medir el impacto en la salud por la mortalidad por sí sola no logra capturar el impacto que los trastornos de salud mental tienen en el bienestar de un individuo. La "carga de enfermedad", medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), considera no solo la mortalidad asociada con un trastorno, sino también los años vividos con discapacidad. Los trastornos mentales y por uso de sustancias representaron alrededor del 5 por ciento de la carga mundial de morbilidad (AVAD), llegando hasta el 10 por ciento en varios países (*ver Figura 3*) (Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health, 2022). A nivel mundial, las personas mayores (en

Figura 2. Prevalencia de Depresión en el mundo.



(Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health, 2022).

Figura 3. Trastorno depresivo, tasas de AVAD por edad, en el mundo, de 1990 a 2019.



(Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health, 2022).

Tasas de AVAD (Año de vida ajustado por discapacidad) de trastornos depresivos por edad, medidos como el número de AVAD por cada 100.000 individuos. Los AVAD se utilizan para medir la carga total de enfermedad, tanto de los años de vida perdidos como de los años vividos con una discapacidad. Un AVAD equivale a un año perdido de vida saludable.

el grupo de edad de 70 años y más) tienen un mayor riesgo de depresión en relación con otros grupos de edad.

La mayoría de las personas con un trastorno mental en el último año, incluso aquellos con un trastorno grave, no reciben tratamiento. Debido a que la baja educación es una barrera para el tratamiento, las iniciativas dirigidas a la educación en salud mental podrían ayudar a la detección y el tratamiento oportunos de estos trastornos. En la Argentina un estudio multicéntrico realizado en población general a nivel nacional, encontró que el trastorno depresivo significaba un 8.7% (Stagnaro et al., 2018), representando un porcentaje por demás significativo para tenerlo en cuenta en la planificación de la salud.

En un estudio de adultos que buscan atención por problemas generales de salud realizado en centros públicos de atención primaria de la provincia de Córdoba se encontró que la prevalencia: a lo largo de la vida, a los 12 meses y a los 30 días de cualquier trastorno del estado de ánimo o de ansiedad fue de 40,4, 20,1 y 7,8%, respectivamente (Burrone et al., 2020) (ver Cuadro 1).

Otro estudio realizado en Argentina con pacientes hospitalizados encontró que la prevalencia general de Depresión Mayor en 257 sujetos fue del 27% en el examen psiquiátrico; la depresión se asoció más con trastornos neoplásicos, urológicos e infecciosos y menos con afecciones pulmonares, neurológicas y hematológicas (Yanzón de la Torre et al., 2016).

Cuadro 1. Prevalencia de trastornos del estado de ánimo o ansiedad: a lo largo de la vida, a los 12 meses y 30 días, en atención de centros de salud. Además de otros cuadros de trastornos del estado de ánimo. Córdoba, Argentina.

	Prevalencia a lo largo de la vida		Prevalencia en los últimos 12 meses		Prevalencia en los últimos 30 días	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Cualquier trastorno del ánimo o de ansiedad	431	40.4 (37.4, 43.4)	215	20.1 (17.8, 22.7)	83	7.8 (6.2, 9.6)
Trastornos del ánimo	206	19.3 (17.0, 21.8)	93	8.7 (7.1, 10.6)	25	2.3 (1.5, 3.4)
Manía	37	3.5 (2.4, 4.7)	14	1.3 (0.1, 2.2)	3	0.3 (0.1, 0.8)
Hipomanía	43	4.0 (2.9, 5.4)	18	1.7 (1.0, 2.7)	6	0.6 (0.2, 1.2)
Episodio depresivo severo	72	6.7 (5.3, 8.4)	35	3.3 (2.3, 4.5)	9	0.8 (0.4, 1.6)
Episodio depresivo moderado	55	5.1 (3.9, 6.7)	28	1.5 (0.1, 2.4)	8	0.8 (0.3, 1.5)
Episodio depresivo leve	46	4.3 (3.2, 5.7)	16	2.6 (1.8, 3.8)	2	0.2 (0.0, 0.7)
Distimia	27	2.5 (1.6, 3.6)	12	1.5 (0.1, 2.4)	3	0.3 (0.1, 0.8)

Se estima que la prevalencia de depresión persistente (es decir, un episodio que dura más de 12 meses) es de un 12% en personas con diagnóstico de depresión, pero puede llegar al 61% entre los que reciben tratamiento para la depresión en la atención primaria y secundaria (Verduijn, 2017; Klein et al., 2008).

En las encuestas mundiales de salud mental, la mediana de edad de inicio de la depresión dentro de los países fue de 26 años en países de ingresos altos y de 24 años (17 a 35) en los países de ingresos bajos y medianos. También hay un pico secundario significativo para el inicio tardío en la vida (Kessler & Bromet, 2013).

LA DEPRESIÓN “ES UN TRASTORNO MÉDICO COMO LA HIPERTENSIÓN, LA DIABETES O LA ARTRITIS QUE REQUIERE TRATAMIENTO MÉDICO”

OMS (MENTAL DISORDERS IN PRIMARY CARE: DEPRESSION).

Es sustancial para un médico integrar el concepto de que la depresión es una patología bastante común. Es distinta de la tristeza experimentada por dificultades económicas, miseria o desesperación, esa tristeza se vive en la adversidad. La depresión puede o no estar relacionada con alguno de aquellos factores, pero sí provoca profundo sufrimiento a individuos y familias, perjudica el funcionamiento social y la productividad económica, y está asociado a la mortalidad prematura por suicidio y por varias enfermedades.

Un estudio mostró que entre las personas que han intentado suicidarse, el 38% visitó a un profesional de atención médica durante la semana anterior y el 64% visitó al médico dentro de las 4 semanas anteriores al intento; la mayoría de estos pacientes realizaba una consulta en atención primaria (Ahmedani et al., 2015).

A NIVEL INDIVIDUAL, LA DETECCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA DEPRESIÓN, SOBRE LA BASE DEL RECONOCIMIENTO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD Y EL DETERIORO FUNCIONAL A LO LARGO DEL TIEMPO, ES UN PRIMER PASO CRUCIAL PARA LA RECUPERACIÓN.

Se ha demostrado que el cribado con un método sencillo y breve (PHQ-9 por ejemplo) (ver Cuadro 2), como el primer paso para procurar un diagnóstico y decidir el tratamiento temprano y el seguimiento, colabora para obtener buenas detecciones de trastornos depresivos en la atención primaria de la salud y por consiguiente implementar terapéuticas. Se considera un instrumento que ayuda al médico para diagnosticar y con ello encontrar buenos resultados.

La mayoría de las personas con depresión se recuperan de un episodio si obtienen el apoyo y el tratamiento adecuados. El papel activo de las personas con esta experiencia, junto con las familias, los profesionales, los responsables políticos y la sociedad civil, es esencial para garantizar que se aborde la cantidad inaceptablemente alta de necesidades insatisfechas, compartiendo sus experiencias para reducir el estigma; apoyando a otros con información sobre la enfermedad y las posibilidades de ayuda y abogando por mayores recursos para enfoques basados en evidencia.

Cuadro 2. Totales de PHQ-9, niveles de depresión relacionados y tratamiento sugerido. La suma total de las respuestas sugiere distintos niveles de depresión. Puntuaciones van de 0 a 27. Un total de 10 o más sugiere la presencia de depresión.

Puntaje PHQ-9	Gravedad depresiva	Intervención sugerida
0 – 4	Ninguno, mínimo	Ninguna
5 – 9	Leve	Repita PHQ-9 en el seguimiento
10 – 14	Moderado	Plan tratamiento, asesoramiento
15 – 19	Moderadamente severo	Medicación, asesoramiento
20 – 27	Grave	Derivar

Referencias bibliográficas

- Ahmedani, B. K., Stewart, C., Simon, G. E., Lynch, F., Lu, C. Y., Waitzfelder, B. E., Solberg, L. I., Owen-Smith, A. A., Beck, A., Copeland, L. A., Hunkeler, E. M., Rossom, R. C., & Williams, K. (2015). Racial/Ethnic differences in health care visits made before suicide attempt across the United States. *Medical care*, 53(5), 430–435. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000335>
- Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Fitzgerald, P., de Castella, A. R., Folia, S., Folia, K., Tahtalian, S., Biffin, F., Kelin, K., Smith, M., Montgomery, W., & Kulkarni, J. (2007). History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of affective disorders*, 103(1-3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.027>
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27(8), 959–985. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.005>
- Burrone, M. S., Alvarado, R., Colantonio, L. D., Enders, J. E., Abeldaño Zuñiga, R. A., Valencia, E., Susser, E., & Fernández, R. A. (2020). Prevalence of Mood and Anxiety Disorders Among Adults Seeking Care in Primary Healthcare Centers in Cordoba, Argentina. *Frontiers in psychiatry*, 11, 232. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00232>
- Chong, S. A., Abdin, E., Vaingankar, J. A., Heng, D., Sherbourne, C., Yap, M., Lim, Y. W., Wong, H. B., Ghosh-Dastidar, B., Kwok, K. W., & Subramaniam, M. (2012). A population-based survey of mental disorders in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 41(2), 49–66.
- Dattani, S., Ritchie, H., & Max Roser, M. (2021). "Mental Health". Published online at OurWorldInData.org. <https://ourworldindata.org/mental-health>. (Última consulta: 12 de abril de 2022).
- Donohue, M. R., Whalen, D. J., Gilbert, K. E., Hennefield, L., Barch, D. M., & Luby, J. (2019). Preschool Depression: a Diagnostic Reality. *Current psychiatry reports*, 21(12), 128. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1102-4>
- Frank, R. G., Huskamp, H. A., & Pincus, H. A. (2003). Aligning incentives in the treatment of depression in primary care with evidence-based practice. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 54(5), 682–687. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.5.682>

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health. (2022). Global Health Data Exchange. Center, University of Washington.

Institute for Health Metrics and Evaluation Population Health. Seattle, WA 98195, USAUW.

Dowrick, C. (2009). Depression: beyond the disease era. *London journal of primary care*, 2(1), 24-27. <https://doi.org/10.1080/17571472.2009.11493238>

Kammerer, M., Marks, M. N., Pinard, C., Taylor, A., von Castelberg, B., Künzli, H., & Glover, V. (2009). Symptoms associated with the DSM IV diagnosis of depression in pregnancy and post partum. *Archives of women's mental health*, 12(3), 135-141. <https://doi.org/10.1007/s00737-009-0062-9>

Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, 34, 119-138. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>

Klein, D. N., Shankman, S. A., & Rose, S. (2008). Dysthymic disorder and double depression: prediction of 10-year course trajectories and outcomes. *Journal of psychiatric research*, 42(5), 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.01.009>

Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of psychiatric research*, 126, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>

McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., & Nelson, B. (2018). Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 133-142. <https://doi.org/10.1002/wps.20514>

Nelson, J., Klumppendt, A., Doebler, P., & Ehring, T. (2017). Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 210(2), 96-104. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180752>

Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *Lancet (London, England)*, 370(9590), 859-877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61238-0)

Rodda, J., Walker, Z., & Carter, J. (2011). Depression in older adults. *BMJ (Clinical research ed.)*, 343, d5219. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5219>

Ross, E., Ali, A., & Toner, B. (2003). Investigating issues surrounding depression in adolescent girls across Ontario: a participatory action research project. *Canadian journal of community mental health = Revue canadienne de sante mentale communautaire*, 22(1), 55-68. <https://doi.org/10.7870/cjcmh-2003-0004>

Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological bulletin*, 143(8), 783-822. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>

Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría (Buenos Aires, Argentina)*, 29(142), 275-299.

Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet (London, England)*, 379(9820), 1056-1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)

Verduijn, J., Verhoeven, J. E., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., van Hemert, A. M., Beekman, A., & Penninx, B. (2017). Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC medicine*, 15(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0972-8>

Yanzón de la Torre, A., Oliva, N., Echevarrieta, P. L., Pérez, B. G., Caporusso, G. B., Titaro, A. J., Todaro Kicyla, A., Cuatz, M., Locatelli, M., Nelson, L. M., Mac Mullen, M., Baldessarini, R. J., & Daray, F. M. (2016). Major depression in hospitalized Argentine general medical patients: Prevalence and risk factors. *Journal of affective disorders*, 197, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.066>



CAPÍTULO 3

COMORBILIDADES Y DEPRESIÓN

La atención primaria a menudo se considera una piedra angular de los sistemas de atención médica. Cuanto más fuerte sea la orientación de atención primaria de un país, mejores serán los resultados de salud que obtenga (Macinko et al., 2003), independientemente de las diferencias en las características del sistema de salud, tales como el producto interno per cápita, el total de médicos por 1000 habitantes y el porcentaje de personas mayores. En el contexto de la atención primaria radica la base para diagnosticar y tratar enfermedades crónicas.

Cuando se hace el diagnóstico de depresión, hay que pensar que las personas recuerden sus propios síntomas. Tenemos que confiar en que los médicos observarán y sondearán sus síntomas de manera confiable. Tenemos que analizar esta información para entender lo que las personas con depresión sienten que otras personas no sienten, a esa información es aconsejable reafirmarla con un instrumento de validación como PHQ-9.

Algunos síntomas son más propensos a ocurrir juntos reflejando rasgos subyacentes llamados factores latentes. Los factores latentes generalmente encontrados son: la tristeza, la culpa, los cambios en el sueño y el apetito, algias locales y generalizadas, sexualidad menguada y pesimismo por el futuro (Shafer, 2006).

Es necesario tener en cuenta que los síntomas de la depresión tienden a cambiar con el tiempo, de allí que no es que *“este paciente cambia los síntomas”* sino que los síntomas cambian en los pacientes depresivos (ver Cuadro 1).

En la atención hospitalaria general se ha encontrado que hasta un tercio de los pacientes que presentan síntomas depresivos pueden tener una afección médica subyacente (Cassem et al., 2004).

Cuadro 1. Mitos sobre la depresión y el tratamiento

Es una debilidad más que una enfermedad

Si el paciente se esfuerza lo suficiente, desaparece

Las personas inteligentes o muy exitosas no se deprimen

Los que dicen que piensan suicidarse solo tratan de llamar la atención y no lo harán

Los deprimidos no pueden tener otra enfermedad mental o médica al mismo tiempo

El trastorno depresivo está asociada con una amplia variedad de patologías generales, mayormente crónicas que incluyen, enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión, deterioro cognitivo, artritis, fibromialgia, asma, cáncer, trastornos respiratorios crónicos, una variedad de afecciones con dolor crónico y demencias (Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas y vasculares pueden estar asociadas con síntomas afectivos) (Gold et al., 2020).

A las mencionadas se han agregado otras patologías médicas con cuadros depresivos; estas incluyen: anemia, hipotiroidismo, convulsiones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, apnea del sueño, deficiencias de vitaminas, tales como B12 y folato, y enfermedades infecciosas como VIH, sífilis, enfermedad de Lyme y lupus eritematoso sistémico. También trastornos que implican al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o la tiroides son especialmente susceptibles de producir cambios en el humor como la enfermedad de Addison, la enfermedad de Cushing, hipertiroidismo e hipotiroidismo, prolactinomas e hiperparatiroidismo.

El historial clínico debe incluir la evaluación del uso de medicamentos que pueden producir cambios del humor como, medicamentos antihipertensivos (especialmente betabloqueantes, reserpina, metildopa y bloqueadores de los canales de calcio), esteroides, medicamentos que afectan a las hormonas sexuales (estrógeno, progesterona, testosterona, hormona liberadora de gonadotropina [GnRH antagonistas]); bloqueadores H2 (ranitidina, cimetidina), sedantes, relajantes musculares, supresores del apetito, quimioterapia (vincristina, procarbazina, L-asparaginasa, interferón, anfotericina B, vinblastina), tamoxifeno, barbitúricos (Rogers & Pies, 2008).

El uso o la abstinencia de marihuana, los sedantes o los hipnóticos, los opiáceos, la cocaína o los estimulantes también pueden provocar síntomas depresivos. El abuso de inhalantes también debe ser considerado, en particular, entre los varones jóvenes.

Las asociaciones comórbidas pueden reflejar efectos causales de los trastornos corporales en la depresión y efectos causales de la depresión en los trastornos corporales y, asimismo, los antecedentes comunes como son, las desventajas socioeconómicas o los factores de estilo de vida adversos, que afectan simultáneamente tanto al cuerpo como al SNC, es decir, a la totalidad del ser humano.

Puede haber una asociación engañosa, a menudo no reconocida, cuando el

mismo conjunto de síntomas se cuenta dos veces para llegar a un diagnóstico psiquiátrico y físico. Por ejemplo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los síntomas como fatiga, disminución del apetito y pérdida de peso pueden atribuirse simultáneamente a la condición física y psiquiátrica. Es importante, para la asociación aparente en la consulta clínica, el no atribuir erróneamente los síntomas depresivos como si fueran de la enfermedad corporal, lo que da como resultado la falta de reconocimiento de la depresión y conjuntamente se subestime o desconozca la influencia de la depresión en el curso de la enfermedad física.

Las diferentes patologías clínico/quirúrgicas están influenciadas por la depresión, en la medida en que es un factor de riesgo (Penninx et al., 2013).

Se han propuesto mecanismos plausibles para explicar las posibles asociaciones del trastorno depresivo con esas patologías como, por ejemplo, la hiperactividad hipotálamo-pituitaria-suprarrenal, la desregulación autonómica, la inflamación y el deterioro de la función inmunitaria (Davis et al., 2008).

Además, los comportamientos poco saludables generados por la depresión, como beber y fumar en demasía, los malos hábitos alimenticios y el consumo de sustancias, son factores de riesgo simultáneos para los trastornos generales. Entonces, hay buenas razones para tener presente que la depresión es un factor de riesgo causal de varios trastornos corporales crónicos.

Hay una serie de opciones para el tratamiento y la recuperación de la depresión. No hay un solo “mejor enfoque” para el tratamiento.

Una opción para el tratamiento de la depresión es la prescripción de medicamentos antidepresivos (AD). En el último y más grande metaanálisis sobre la eficacia de los fármacos antidepresivos hasta la fecha (*ver Figura 1*) (Cipriani et al., 2018), se evaluó la efectividad de 21 fármacos antidepresivos en relación con un placebo en 522 ensayos con 116.477 participantes. Los 21 fármacos antidepresivos fueron más efectivos que el placebo para reducir la gravedad de la depresión en adultos, con variación en efectividad.

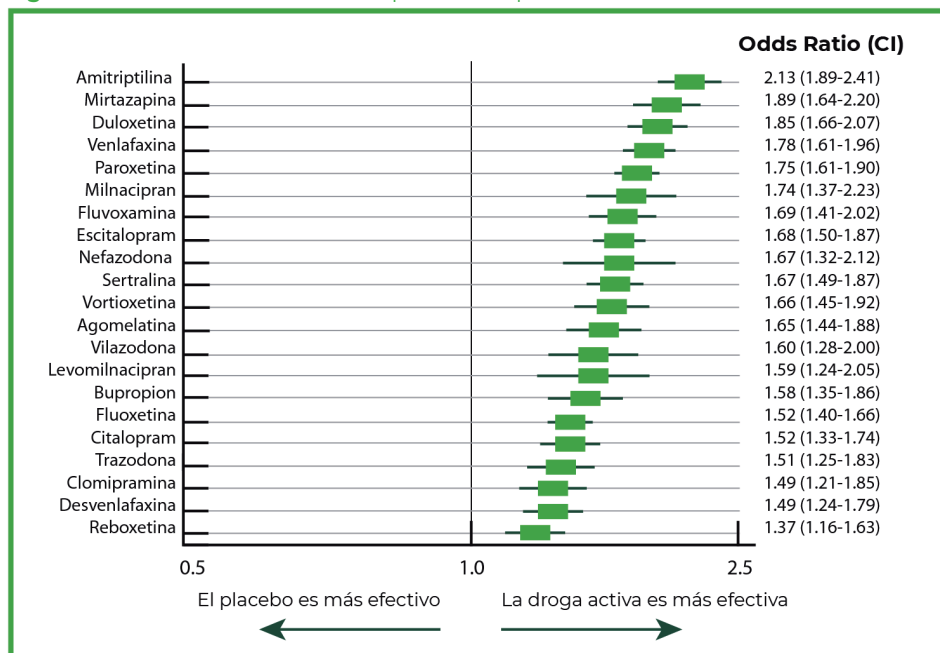
Adherencia terapéutica

En gran medida, el resultado del tratamiento farmacológico de la depresión depende de la alianza terapéutica entre el médico y el paciente. La misma se construye a partir de la capacidad de comunicación del médico, adquirida a través de la experiencia individual, la orientación y la lectura.

La depresión disminuye la adherencia a los tratamientos médicos, porque:

- Influye negativamente en las expectativas y los beneficios del tratamiento.
- Reduce el funcionamiento cognitivo y la memoria.
- Influye en hábitos dietéticos.
- Disminuye las ganas para ejercicios y seguir controles (control de glucemia).

Figura 1. Efectividad de los 21 antidepresivos vs. placebo.



Comparados con pacientes no depresivos hay tres veces más probabilidades que los pacientes deprimidos sean no adherentes al tratamiento médico general (Di Matteo et al., 2000).

Al indicar el antidepresivo es conveniente que el médico tenga presente algunas cuestiones como, las preferencias del paciente, la respuesta previa positiva a un medicamento, los síntomas secundarios y haber tenido dos o más episodios. Un efecto secundario que pasa por alto o no es muy preguntado, es la disminución del deseo sexual y el retraso orgásmico en ambos géneros, de allí que si acontece se puede modificar la propuesta previa por algunos fármacos que no presentarían ese inconveniente y frecuente causa de adherencia parcial o abandono del tratamiento. Hay que evitar el frecuente aumento de dosis, tener contacto cada semana, esperar 2-4 semanas sin respuesta total (o parcial) antes de aumentar. Cambiar si no hay respuesta después de 4 semanas, esperar 8 a 12 semanas si hay una respuesta gradual y no se ha llegado al máximo (ver Cuadro 2).

El tratamiento psicoterapéutico es lo esencial en las formas leves y moderadas, tan es así que es la recomendación que se realiza globalmente para estos casos y para utilizar en los pacientes que se encuentran bajo estas comorbilidades (Vidal y Benito, 2004).

Cuadro 2. Mitos sobre la depresión y el tratamiento

La depresión no existe realmente

Hay grupos étnicos en los que la depresión no se produce

Los medicamentos psiquiátricos son adictivos

Los medicamentos psiquiátricos no son necesarios para tratar la depresión

Los medicamentos son el único tratamiento efectivo para la depresión

DEPRESIÓN EN EL ENTORNO DE ATENCIÓN PRIMARIA

- La detección de la depresión y el pensamiento y el comportamiento suicidas es importante en el entorno de atención primaria.
- Distinguir entre el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor es fundamental para la selección del tratamiento.
- El tratamiento de primera línea para la depresión leve y moderada es la psicoterapia, con monitoreo de los síntomas.
- Se ha demostrado que los fármacos antidepresivos tienen un perfil beneficio-riesgo favorable en la depresión moderada a grave.
- La elección del tratamiento depende de los efectos secundarios asociados, la presencia de afecciones coexistentes, los síntomas específicos y los antecedentes de respuesta del paciente.

En la práctica cotidiana es imprescindible el trabajo integrado como forma de entender las situaciones complejas que enfrenta el médico en su quehacer cotidiano. Hay un momento de la atención en donde el médico decide realizar la derivación al especialista en psiquiatría y, para ello se pueden tener en consideración alguna de estas circunstancias (*ver Cuadro 3*).

Cuadro 3. ¿Cuándo derivar?

Alto riesgo suicida

Muy deprimido, tiempo prolongado

Depresión psicótica, melancolía, embarazo o buscando

Internación o cuidados de día

Resistencia al tratamiento

Deterioro severo social, funcional, no explicable por su cuadro clínico-quirúrgico

Referencias bibliográficas

- Cassem, N. H., Papakostas, G. I., et al. (2004). Mood-disorder patients In: Stern T.A., Cassem, N.H., et al. *Massachusetts General Hospital handbook of general hospital psychiatry*. 5th ed. (69-92), Mosby.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Davis, L., Uezato, A., Newell, J. M., & Frazier, E. (2008). Major depression and comorbid substance use disorders. *Current opinion in psychiatry*, 21(1), 14–18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f32408>
- Di Matteo, M. R. Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2000). Depression is a risk factor for non compliance in the medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patients adherence. *Arch Intern Med*, 160(14), 205-210.
- Gold, S. M., Köhler-Forsberg, O., Moss-Morris, R., Mehnert, A., Miranda, J. J., Bullinger, M., Steptoe, A., Whoolley, M. A., & Otte, C. (2020). Comorbid depression in medical diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0200-2>
- Macinko, J., Starfield, B., & Shi, L. (2003). The contribution of primary care systems to health outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) countries, 1970-1998. *Health services research*, 38(3), 831–865. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.00149>
- Penninx, B. W., Milaneschi, Y., Lamers, F., & Vogelzangs, N. (2013). Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC medicine*, 11, 129. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>
- Rogers, D., & Pies, R. (2008). General medical with depression drugs associated. *Psychiatry (Edgmont)*, 5(12), 28–41.
- Shafer A. B. (2006). Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *Journal of clinical psychology*, 62(1), 123–146. <https://doi.org/10.1002/jclp.20213>
- Vidal y Benito, M. del C. (2004). La comunicación entre el médico de atención primaria y el psiquiatra. En Suárez Richards, M. (Edit.). *Psiquiatría en Medicina General*. Polemos.



CAPÍTULO 4

DEPRESIÓN Y PANDEMIA COVID-19

La pandemia SARS-CoV-2 ha causado problemas de salud mental en todo el mundo, de cuyas dimensiones aún no tenemos conciencia pues se siguen sucediendo. La explosión de una nueva enfermedad infectocontagiosa, de consecuencias potencialmente letales, causó zozobra en todo el planeta sin que nadie pudiese quedar al margen de dicha experiencia de estrés y duelos. El aislamiento fue, a su vez, fuente de más ansiedad.

Como toda respuesta prolongada al estrés, la mayoría de las personas experimentaron cambios cognitivos, afectivos, conductuales, vegetativos dentro de un rango esperable como normal. Pero hubo quienes sufrieron respuestas excesivas que resultaron desadaptativas y perjudiciales para la salud (OMS, 2020).

Los cambios cognitivos ante el estrés generado por la pandemia fueron pensamientos extremos, afloramiento de ideas mágicas, dificultades para la atención y toma de decisiones, ideas de irrealidad, pensamientos contradictorios, conjeturas paranoides y tendencias hipocondríacas. Los afectivos incluyeron miedo, ansiedad, enojo, irritabilidad, frustración por los proyectos esfumados, tedio, tristeza, sentimientos de insensibilidad e indiferencia. En el área volitiva y conductual, lo más destacado fue la desorganización de los ritmos del sueño-vigilia, conductas de evasión como dormir más de lo habitual, usar más alcohol y tabaco, agresividad, pérdida del control de los impulsos, abandono del cuidado personal incluyendo pautas de salud y regímenes, sobre exposición perjudicial a la información. A nivel somático se observó insomnio, hipersomnias, fatiga y aún agotamiento, recrudecimiento de los trastornos funcionales y psicósomáticos.

Cabe recordar en este punto, que cuando el estrés se vuelve prolongado, el exceso de glucocorticoides, necesario en periodos agudos, comienza a dañar

los distintos órganos. El cortisol aumenta, pero al mismo tiempo hay una inhibición de los receptores del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) que reduce el *feedback* negativo necesario, con la consecuente mayor secreción de corticoides. Esta activación excesiva y prolongada del eje HHA, y la desregulación autonómica, inducen la fabricación de citoquinas pro inflamatorias con efecto deletéreo sobre el organismo, como resistencia a la insulina, inflamación en articulaciones y lesiones endoteliales.

En la etapa final del estrés crónico sobreviene el agotamiento de glucocorticoides con pérdida de la vitalidad, mayor alteración en el funcionamiento global de la persona y mayor morbilidad médico general (Stahl, & Grady, 2012). Resulta fácil imaginar cómo una persona con diabetes y agotada deja de hacer actividad física, reduce los controles de la glucemia y el cumplimiento de la dieta. A su vez, los cambios diarios en la glucemia, le causan más astenia, ansiedad y problemas para dormir.

Es interesante analizar el fenómeno de solapamiento de los síntomas por estrés crónico con los causados por el COVID-19 prolongado. Se denomina así a las secuelas de la enfermedad que se extienden más allá de cuatro semanas de la infección. Causa síntomas tales como fatiga, disnea, fallas cognitivas, desórdenes del sueño, depresión, dolores musculares, cefaleas y dificultades en la concentración (Cohen, 2022).

Se ha hecho hincapié, con razón, desde los ámbitos académicos y los medios de comunicación, sobre el potencial daño en el desarrollo cognitivo y de la personalidad en niños y adolescentes. No obstante, no se ha enfatizado lo suficiente en el daño, irreversible muchas veces, sobre los adultos mayores, especialmente aquellos afectados previamente de desórdenes cognitivos o discapacidades motoras. Los ancianos muchas veces viven solos, tienen pérdidas sensoriales, de las habilidades motoras y de otra índole, comunes en la edad avanzada. Además, son personas con más dificultad para el manejo de los medios tecnológicos de comunicación.

Un componente insoslayable, trágico e inédito fueron las condiciones de procesamiento de los duelos por COVID-19. Se ha calculado que por cada muerte por COVID, nueve personas han vivido duelo por familiar directo. Vale decir que para julio de 2020 en que se realizó este cálculo, más de un millón de estadounidenses había perdido al menos un familiar (Verdery et al., 2020). Los rituales de duelo se han modificado en la vida occidental moderna, mejor dicho, se han reducido a su mínima expresión, dado que la tristeza no es oportuna y nadie quiere ver llorar a nadie, menos en las redes sociales. Como ya no se muestran las señales externas de duelo, la sociedad no ve a los que lloran la muerte de un ser querido (Cayedo Bustos, 2007).

En la pandemia se asociaron tres condiciones que dificultaron más aún la evolución de los duelos. Para el doliente, el duelo fue traumático (una enfermedad nueva e inesperada), congelado (al no poder despedir al ser querido en la

enfermedad, agonía y muerte, el dolor se desborda y “se opta” por pensar que luego será elaborado), y ambiguo (circunstancias poco claras, llenas de incertidumbre, en medio de tantos dolores en todo el mundo) (Serrano Oswald, 2020). Otro grupo considerado vulnerable al estrés persistente y a los duelos es el de las personas con desórdenes psiquiátricos previos. En los estudios al respecto, se hallaron resultados un tanto contradictorios. Uno importante realizado en Países Bajos, a comienzos de la pandemia, con 1182 personas con trastornos depresivos, ansiosos y obsesivo-compulsivos, mostró que no empeoraba la sintomatología, a diferencia de la población sana control que experimentaron más sintomatología. Una hipótesis relaciona este bienestar, en los pacientes, con la vivencia de que su mundo y hábitos sincronizaban mejor con el de la sociedad confinada por la cuarentena. A medida que la población sana vio desorganizar sus rutinas, las personas obsesivas, ansiosas y depresivas pudieron quizás fijarlas mejor dentro de su casa, sintiéndose en un ámbito más protector y seguro (Pan et al., 2021).

No obstante, estos resultados paradójales fueron obtenidos solo en los primeros meses. Al cabo de un año de pandemia, un estudio publicado en Lancet, mostró que la prevalencia de Depresión y Trastornos de Ansiedad en 204 países investigados aumentó drásticamente. Se hallaron 53 millones de casos nuevos de Depresión y 76 millones de casos nuevos de Desórdenes de Ansiedad. Se encontró que las mujeres y las personas más jóvenes fueron las más afectadas (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021). Otro estudio de gran envergadura halló que la prevalencia de síntomas depresivos en los EE.UU. fue tres veces mayor durante la pandemia COVID-19 que antes de la misma. Las personas con mayor riesgo de sufrir depresión fueron aquellas con bajos recursos socio económicos y aquellas con elevada exposición a estresores como la pérdida del trabajo (Ettman et al., 2020).

Para la OMS, durante el primer año de pandemia, la prevalencia global de depresión y ansiedad subió drásticamente un 25%, pero remarca que la información recabada hasta ahora sobre este tema es tan solo la punta de un iceberg (WHO News, 2022).

Una mención especial merece el problema de la increíblemente alta incidencia de problemas de salud mental entre los trabajadores de las unidades de cuidados intensivos. Un estudio realizado en Inglaterra reveló que más del 60% del personal de las UTI tenía al menos un trastorno de salud mental durante la ola pandémica que se verificó en el invierno 2020/21 y más del 40% 3 meses después. El mayor número de reportes de problemas de salud mental, especialmente Depresión, Ansiedad y Trastornos de Estrés post Traumáticos, se vio entre las enfermeras más jóvenes y menos experimentadas (Hall et al., 2022). Hay datos aún más alarmantes en dicho estudio, como es la elevada prevalencia de desórdenes psiquiátricos en el personal previo a la pandemia. Durante la misma, muchos se vieron obligados a volver sin hallarse en ade-

cuadas condiciones emocionales. El presentismo obligado, seguramente, ha generado un mayor riesgo de errores y un peor desempeño, lo que a su vez pudo haber afectado la calidad y seguridad de la atención a los pacientes.

Pandemia del COVID-19, ¿y de ahora en adelante...?

Así de inédita fue y sigue siendo una pandemia en un mundo globalizado, así serán también los desafíos para los médicos de atención primaria de la salud de cara a los desórdenes depresivos que incrementarán el volumen de personas que los consulte.

Como ya se mencionó antes, un tópico a tener en cuenta es el de la sintomatología psíquica en aquellas personas que ya han tenido la enfermedad pero que aún persisten las secuelas. Un estudio de metaanálisis que agrupa 34 estudios de *follow up* por tres meses luego de la infección, mostró elevación de la incidencia en estas personas de ansiedad, depresión y estrés post traumático, además de los síntomas físicos de Covid prolongado que se asemejan y solapan a los depresivos especialmente fatiga intensa y dolores musculares, especialmente en quienes han atravesado la experiencia no exenta de componentes traumáticos como es la internación en unidades de cuidados intensivos en el contexto de esta pandemia (Shanbehzadeh et al., 2021).

Los problemas de accesibilidad a los servicios de salud mental que ya existían desde antes de la pandemia, especialmente en los países de bajos recursos, se han agravado, lo cual puede significar un mayor reto para los médicos generalistas que tendrán que absorber una mayor demanda de pacientes afectados de trastornos de ansiedad y depresión.

Referencias bibliográficas

Cayedo Bustos, M. L. (2007). La muerte en la cultura occidental: antropología de la muerte. *Rev. Colombiana de Psiquiatría*, 36(2), 332-339.

Cohen, M. (2022). *Un mundo en pandemia*. Ed. Marea.

COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

Ettman, C. K., Abdalla, S. M., Cohen, G. H., Sampson, L., Vivier, P. M., & Galea, S. (2020). Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open*, 3(9), e2019686. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686>

Hall, C. E., Milward, J., Spoiala, C., Bhogal, J. K., Weston, D., Potts, H., Caulfield, T., Toolan, M., Kanga, K., El-Sheikha, S., Fong, K., & Greenberg, N. (2022). The mental health of staff working on intensive care units over the COVID-19 winter surge of 2020 in England: a cross sectional survey. *British journal of anaesthesia*, 128(6), 971–979. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.03.016>

OMS. *Consideraciones de salud mental y psicosociales durante Covid-19*. Marzo de 2020.

Pan, K. Y., Kok, A., Eikelenboom, M., Horsfall, M., Jörg, F., Luteijn, R. A., Rhebergen, D., Oppen, P. V., Giltay, E. J., & Penninx, B. (2021). The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: a longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *The Lancet Psychiatry*, 8(2), 121–129. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30491-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30491-0)

Serrano Oswald, S. E. (2020). *"Bailar con la más fea". Dolor y muerte en el contexto Covid-19*. Universidad Nacional de México.

Shanbehzadeh, S., Tavahomi, M., Zanjari, N., Ebrahimi-Takamjani, I., & Amiri-Arimi, S. (2021). Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *Journal of psychosomatic research*, 147, 110525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525>

Stahl, S., Grady, M. (2012). *Ansiedad, estrés y PTSD*. Aula Médica.

Verdery, A. M., Smith-Greenaway, E., Margolis, R., & Daw, J. (2020). Tracking the reach of COVID-19 kin loss with a bereavement multiplier applied to the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(30), 17695–17701. <https://doi.org/10.1073/pnas.2007476117>

WHO News. (2022). COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. Wake-up call to all countries to step up mental health services and support. 2 March 2022.



CAPITULO 5

DEPRESIÓN, CARDIOLOGÍA Y DERMATOLOGÍA

El riesgo de la depresión puede ser independiente de la gravedad de la enfermedad cardíaca y, la combinación de los dos trastornos parece causar más incapacidad que lo que cabría esperar si fuera por un efecto aditivo. Los pacientes tienen el doble de probabilidades de morir si desarrollan depresión después de ser diagnosticados con una enfermedad cardíaca.

LA DEPRESIÓN ES EL PREDICTOR MÁS FUERTE DE MUERTE EN LA PRIMERA DÉCADA DESPUÉS DE UN DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIACA.

Aunque se sabe que la depresión es un factor de riesgo independiente para la morbilidad y mortalidad cardíaca en pacientes con enfermedad cardíaca establecida, también hay que decir que la depresión se asocia a otros factores de riesgo (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2017), incluido el tabaquismo, por lo que puede ser difícil separar sus efectos de los de otros factores de riesgo. En otras palabras, los pacientes cardíacos con depresión tienen peores resultados, lo que se traduce en eventos cardiovasculares repetidos y en más muertes. La anhedonia (falta de placer en lo que se hace o se vive) es un importante síntoma en la depresión; estudiando la misma se la asoció con un riesgo 1,5 veces mayor de mortalidad en los pacientes que sobrevivieron a los primeros 6 meses post-intervención coronaria percutánea.

Es importante destacar que el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) y Trastorno Depresivo (TD) parece ser mayor

no solo a corto sino también a largo plazo (Freedland et al., 2016). Algunas pruebas también sugieren que la depresión se asocia con malos resultados después del trasplante de corazón (Bürker et al., 2019).

Además, diferentes estudios de casos y controles mostraron que la IC se asocia con un mayor riesgo de suicidio, especialmente durante los primeros 6 meses y hasta 2 años después del diagnóstico de la IC (Liu et al., 2018).

Este riesgo de suicidio está influenciado por los síntomas depresivos (Korkmaz et al., 2019).

Los comportamientos de alto riesgo y la falta de adherencia al tratamiento pueden influir en el riesgo de comorbilidad entre TD y la IC; la disminución o no cumplimiento del tratamiento del paciente con una cardiopatía puede estar enormemente influenciada por un cuadro depresivo, como sucede por ejemplo en la diabetes, lo que aumenta el riesgo de recaídas o consecuencias más graves (Suárez Richards, 2004). En pacientes con depresión, el tabaquismo y la inactividad física son mediadores potenciales del aumento del riesgo de cardiopatías (Whooley et al., 2008).

LA DEPRESIÓN COMÓRBIDA NFLUYE NEGATIVAMENTE EN LA ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA Y A LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN DE LA IC.

Una proporción considerable de personas se ven afectadas por la Fibrilación Auricular (FA), y se estima que la prevalencia crece rápidamente debido al envejecimiento de la población (Kim et al., 2021). Desde hace más de una década (Frasure-Smith et al., 2009) se informó la asociación entre depresión y un mayor riesgo de FA y actualmente hay muchas investigaciones al respecto. Además de las limitaciones en la calidad de vida, la incidencia de ACV isquémico, insuficiencia cardíaca y muerte, tienen un incremento sustancial en las personas con FA (Freedman et al., 2016).

Los esfuerzos recientes se centran principalmente en la prevención del ACV isquémico y el tratamiento de la FA a través de procedimientos de ablación, con interesantes progresos (Packer et al., 2019). Sin embargo, la identificación de otros factores de riesgo para la FA y la prevención primaria de la FA no han recibido tanta atención. Un estudio actual encontró la asociación de episodios recurrentes de depresión asociados con un riesgo mayor de FA de nueva aparición, además encontraron que las edades jóvenes y el género femenino también tienen una interacción significativa en la asociación entre la depresión y la FA de nueva aparición (Kim et al., 2022).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar un posible vínculo entre la depresión y la FA, ya que el trastorno depresivo puede inducir una variedad de

cambios somáticos, tales como (Garg et al., 2019):

- Aumento de los niveles de inflamación.
- Activación del sistema nervioso autónomo, aumentando los niveles de catecolaminas.
- Activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, aumentando niveles de cortisol.
- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tomados en conjunto, estos cambios pueden inducir susceptibilidad para la FA, ya sea directamente al interrumpir las propiedades electrofisiológicas de las aurículas, o indirectamente al promover la fibrosis auricular, aumentar la presión auricular y/o dilatar las aurículas.

Los estudios de utilización de antidepresivos en la FA manifestaban que podían generar un riesgo mayor, se plantearon preguntas importantes con respecto a si los antidepresivos pueden tener propiedades proarrítmicas (Castro et al., 2013). Esto se observó en un estudio danés que encontró que, si bien se ha demostrado que el tratamiento de la depresión reduce el riesgo de algunos trastornos cardiovasculares y mejora los resultados generales, los antidepresivos pueden afectar la conducción cardíaca, es un desafío en la búsqueda de mejorar los resultados en pacientes con depresión y FA (Fenger-Grøn et al., 2019). Hoy se sostiene que se necesitan estudios adicionales en cohortes más grandes, con poder estadístico adecuado y con evaluaciones más completas y clínicamente validadas de la depresión, para detectar si suceden interacciones significativas.

Por ahora lo más importante, se aconseja, es enfatizar en los médicos y pacientes que la depresión puede ser un factor de riesgo para la FA. Para los médicos de atención primaria lo antedicho debería proporcionar aún más motivación para evaluar a sus pacientes en busca de depresión y asegurarse de que aquellos con resultados positivos reciban el tratamiento adecuado.

La terapia con ejercicios puede tener efectos positivos sobre los síntomas y los resultados en la patología cardíaca comórbida con depresión. Los mecanismos de la mejoría con ejercicios no se conocen bien, pero pueden implicar efectos beneficiosos neurohumorales o actuar en la vía inflamatoria (Redwine et al., 2019).

El tratamiento actual de primera línea para la enfermedad depresiva son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), habiendo demostrado un perfil de efectos secundarios más aceptable y una eficacia comparable a los antidepresivos tricíclicos tradicionales (ATC) (British National Formulary (BNF), 2014-2015). La terapia antidepresiva, desde hace algunos años se aconseja para proporcionar mejoras más rápidas en los aspectos de la calidad de vida de la salud mental y reducir el dolor postoperatorio en pacientes que presentan depresión preoperatoria (Chocron et al., 2013). El uso de ISRS para el tratamiento de los trastornos depresivos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, si bien hay algunos informes de eventos hemorrágicos con el

uso, el conjunto significativo de pruebas no apoya estos hallazgos (Sepehrpour et al., 2018).

Dermatología

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, y la amplitud de la patología que puede presentar es enorme, pero cada vez más se conoce que la patología en dermatología a menudo se extiende más profundamente que la piel, en el núcleo mismo del paciente: su mente. La piel y el SNC están conectados desde el principio de la embriogénesis dada su capa embrionaria común. Esta conexión se demuestra claramente por el homúnculo sensorial del giro postcentral que representa toda la superficie de la piel. Estas entradas sensoriales tienen efectos generalizados en todo el cuerpo humano, incluidas las funciones emocionales, conductuales, endocrinas e inmunes. Los estudios de imágenes (fMRI), en varias patologías dérmicas, están colaborando en la comprensión y mapeo de las regiones funcionales del SNC, especialmente en relación con los estudios sobre el eje cerebral de la piel, y sus probables interacciones con las patologías psiquiátricas (Fortugno et al., 2021).

La enfermedad dermatológica puede ser devastadora para los pacientes, y aunque los dermatólogos se centran en remediar las manifestaciones cutáneas de estas afecciones, es factible pasar por alto el sufrimiento psicológico que se esconde en ellas. Los estudios revelan que la comorbilidad psiquiátrica en dermatología es altamente prevalente e incluso contribuir significativamente a la gravedad clínica de su enfermedad de la piel.

Agregar el conocimiento de un concepto complejo al repertorio ya dinámico de un dermatólogo en ejercicio es una propuesta importante, ya que la necesidad de esta adición se manifiesta diariamente en los pacientes que sufren y luchan con la comorbilidad dermatológica y psiquiátrica.

Este campo de la “psicodermatología” (Turk et al., 2021) se ha convertido en el centro de atención en los últimos años a medida que se identifican, cada vez más, las tasas significativas de la comorbilidad y los investigadores descubren que los vínculos fisiológicos pueden, de hecho, subyacer y contribuir a los trastornos cutáneos y psiquiátricos concurrentes.

Un estudio multicéntrico con cinco mil personas encontró que las tasas de trastornos depresivos, ideación suicida y ansiedad eran del 10.1%, 17.2% y 12.7%, respectivamente, en pacientes con enfermedades de la piel versus un 4.3%, 11.1% y 8.3% en los controles (Dalgard et al., 2015).

Se estima que los factores psicológicos están involucrados en hasta un tercio de los casos asistidos en clínicas de dermatología (Gupta & Gupta, 1996). Aunque esta es una proporción significativa de pacientes, algunos estudios han sugerido tasas aún mayores de trastorno psicopatológico y, además, con secuelas perdurables de complicaciones emocionales.

Actualmente, los trastornos psicodermatológicos se clasifican bajo diferentes criterios, los que registran algunas limitaciones, por lo que se considera que no existe un sistema único de clasificación universal para ellos (Ferreira & Jaffery, 2021), y por ello se han sugerido tres grupos (Connor, 2017).

- **Condiciones psiquiátricas primarias**, son aquellas manifestaciones somato/físicas de un problema principalmente psiquiátrico. La psicopatología subyacente incluye Trastorno depresivo, Trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad, y psicosis. Las lesiones son autoinducidas como respuesta al trastorno psíquico generando, excoriaciones neuróticas, excoriación del acné, dermatitis facticia, tricotilomanía e infestación delirante (un término más amplio para los delirios de parasitosis) (Laupland & Valiquette, 2016).
- **Condiciones psiquiátricas secundarias**, surgen en respuesta a la angustia emocional de vivir con un trastorno dermatológico desfigurante o altamente sintomático (pruriginoso o doloroso). Enfermedades de la piel, como la psoriasis, el acné, el vitiligo, la alopecia areata, la ictiosis, el eccema y la hidradenitis supurativa, pueden presentar TDM y ansiedad social (Sanna et al., 2014).
- **Trastornos psicofisiológicos**, son afecciones de la piel que pueden fluctuar en su gravedad clínica de acuerdo con el estado emocional. En esta categoría se incluyen, dermatitis atópica, psoriasis, rosácea, alopecia areata, acné, efluvio telógeno y urticaria psicógena (Al-Harbi, 2013). Se reportan brotes en esas enfermedades dermatológicas en respuesta a estados depresivos, como también a situaciones estresantes o generadoras de ansiedad. Se incluyen en este grupo, medicamentos dermatológicos con consecuencias psiquiátricas y medicamentos psiquiátricos con consecuencias dermatológicas.

Este sistema colabora ampliando el reconocimiento de la psicodermatología y favorece una mejor asistencia del paciente con relevancia práctica y científica para dermatólogos, psiquiatras y psicólogos que trabajan en psicodermatología, y también para médicos generales, médicos de otras especialidades médicas y quirúrgicas, así como especialistas en dermatología estética, que se encuentran con frecuencia con pacientes con trastornos psicodermatológicos.

El efecto de la enfermedad crónica de la piel en la calidad de vida (CdV) a menudo se subestima. La psoriasis causa una disminución en el funcionamiento mental y físico similar a otras afecciones crónicas y debilitantes como, la depresión, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, enfermedades hepáticas y el cáncer (Rapp et al., 1999). En la psoriasis hay un mayor riesgo de depresión, como también de trastorno de ansiedad y pensamientos suicidas. El riesgo es particularmente elevado en los pacientes más jóvenes, siendo el mayor riesgo para el TD en pacientes con psoriasis grave (especialmente si son jóvenes y varones) (Kurd et al., 2010). El consumo excesivo de alcohol en varones con psoriasis se ha demostrado, en varios estudios, sugiriendo que el alcohol es utilizado como automedicación para la depresión

generada por la presencia de la enfermedad y pudiendo haber otros problemas psicológicos (Gelfand et al., 2004; Kurd, Richardson & Gelfand, 2007).

Recientemente se agregaron varias enfermedades crónicas de la piel que provocan deficiencias en la CdV, similares a las ya mencionadas, en pacientes con úlceras en miembros inferiores, hidradenitis supurativa, prurigo, enfermedades con ampollas, eccema de manos y otras enfermedades dermatológicas (Balieva et al., 2017).

La dermatitis atópica es la enfermedad cutánea más comúnmente observada en la práctica general y tiene una amplia relación con el trastorno depresivo y ansiedad. Los síntomas más frecuentes, reportados como base, son por las alteraciones dérmicas y el prurito. El prurito causa insomnio significativo, conduciendo casi siempre a una labilidad del estado de ánimo, fatiga, deterioro de la actividad y suicidio en pocos casos (Gilchrest, 1982). Cuando el prurito es intenso en la dermatitis, al provocar trastornos del sueño también puede sumar un comportamiento irritable, con disminución de la atención y un bajo umbral de tolerancia que, al persistir durante un período prolongado, lleva a un TD, al trastorno de ansiedad o un trastorno por déficit de atención con hiperactividad y aislamiento (Ivanenko & Johnson, 2008). Además, el retraimiento frecuente y la vergüenza debido a la desfiguración conducen al estigma y al aislamiento social. Por otro lado, también se ha evaluado que los eventos estresantes de la vida a menudo exacerban o preceden a la dermatitis atópica (Picardi & Abeni, 2001).

Sabemos que el estrés causa estimulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y del SN autónomo, lo que resulta en la inducción de células T auxiliares que causan la liberación de neuropéptidos y hormonas. Los neuropéptidos motivan liberación adrenérgica y otros neurotransmisores originando inestabilidad vascular en los pacientes con dermatitis, lo que indicaría un vínculo entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunológico (Salomon & Baran, 2008). Estos sistemas, se detalló en los primeros capítulos, son concurrentes en los Trastornos Depresivos (Koo & Lebowhl, 2001).

Se ha encontrado que las mujeres con dermatitis atópica sufren más depresión y ansiedad que los varones, esta preponderancia es de suma importancia para centrarla atención terapéutica, en este subgrupo (Mina et al., 2015).

El estigma debido a la lepra ha sido universal. Las actitudes y enfoques sociales hacia la lepra y los pacientes con lepra han evolucionado a lo largo de cientos de años. En estudios reciente en estos pacientes la depresión es frecuente (20%), y también los trastornos de ansiedad (7,14%). La comorbilidad psiquiátrica no solo aumenta el sufrimiento del paciente, sino que también afecta negativamente el pronóstico y el curso de la enfermedad (Rani et al., 2021).

Las afecciones de la piel pueden tener un fuerte impacto en la vida sexual de los pacientes, en una investigación con 3.485 pacientes el 23,1% reportó problemas sexuales (Sampogna et al., 2017), con repercusiones en las relaciones

personales. El deterioro fue particularmente alto en pacientes con hidradenitis supurativa, prurigo, trastornos con ampollas, psoriasis, urticaria, eccema, infecciones de la piel o prurito. Es importante abordar el tema del bienestar sexual en la evaluación de pacientes con afecciones de la piel, ya que a menudo está relacionado con los estados depresivos como también, con la ansiedad o en algunos casos con ideación suicida.

La implementación de herramientas de detección como el PHQ-9 para detectar la depresión es necesaria para capturar la comorbilidad psiquiátrica, la que a menudo pasa inadvertida en las clínicas de dermatología y así ayuda para la atención especializada o para la coordinación con atención primaria generando una opción oportuna para el manejo del cuadro, si el paciente está dispuesto (Connor, 2017). La compleja correlación fisiopatológica impone la necesidad de un abordaje interdisciplinario. Al lado del psiquiatra y el dermatólogo, el equipo terapéutico incluye a otros profesionales cuya colaboración ayudará a desarrollar el tratamiento. El marco para la cooperación interdisciplinaria radica en el enlace consultivo, buscando cerrar la brecha entre lo mental y lo físico en la práctica clínica diaria.

Referencias bibliográficas

- Al-Harbi, M. (2013). Prevalence of depression in vitiligo patients. *Skinmed*, 11(6), 327–330.
- Balieva, F., Kupfer, J., Lien, L., Gieler, U., Finlay, A. Y., Tomás-Aragónés, L., Poot, F., Misery, L., Sampogna, F., van Middendorp, H., Halvorsen, J. A., Szebietowski, J. C., Lvov, A., Marrón, S. E., Salek, M. S., & Dalgard, F. J. (2017). The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D™: a European multicentre study in 13 countries. *The British journal of dermatology*, 176(5), 1170–1178. <https://doi.org/10.1111/bjd.15280>
- British National Formulary (BNF). (2014–2015). Pharmaceutical Press.
- Bürker, B. S., Gullestad, L., Gude, E., Havik, O. E., Relbo Authen, A., Grov, I., Andreassen, A. K., Fiane, A. E., Haraldsen, I. R., Dew, M. A., Andersson, S., & Malt, U. F. (2019). The Predictive Value of Depression in the Years After Heart Transplantation for Mortality During Long-Term Follow-Up. *Psychosomatic medicine*, 81(6), 513–520. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000702>
- Castro, V. M., Clements, C. C., Murphy, S. N., Gainer, V. S., Fava, M., Weilburg, J. B., Erb, J. L., Churchill, S. E., Kohane, I. S., losifescu, D. V., Smoller, J. W., & Perlis, R. H. (2013). QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f288. <https://doi.org/10.1136/bmj.f288>
- Connor, C. J. (2017). Management of the psychological comorbidities of dermatological conditions: practitioners' guidelines. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 10, 117–132. <https://doi.org/10.2147/CCID.S111041>
- Chocron, S., Vandel, P., Durst, C., Laluc, F., Kaili, D., Chocron, M., & Etievent, J. P. (2013). Antidepressant therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting: the MOTIV-CABG trial. *The Annals of thoracic surgery*, 95(5), 1609–1618. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.02.035>
- Dalgard, F. J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Poot, F., Jemec, G., Misery, L., Szabo, C., Linder, D., Sampogna, F., Evers, A., Halvorsen, J. A., Balieva, F., Szebietowski, J., Romanov, D., Marron, S. E., Altunay, I. K., Finlay, A. Y., Salek, S. S., & Kupfer, J. (2015). The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*, 135(4), 984–991. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.530>
- Fenger-Grøn, M., Vestergaard, M., Pedersen, H. S., Frost, L., Parner, E. T., Ribe, A. R., & Davydow, D. S. (2019). Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *European journal of preventive cardiology*, 26(2), 187–195. <https://doi.org/10.1177/2047487318811184>

- Ferreira, B. R., & Jafferany, M. (2021). Classification of psychodermatological disorders. *Journal of cosmetic dermatology*, 20(6), 1622–1624. <https://doi.org/10.1111/jocd.14112>
- Fortugno, A. P., Bakke, J. R., Babajani-Feremi, A., Newman, J., & Patel, T. S. (2021). Functional Magnetic Resonance Imaging and Applications in Dermatology. *JID innovations : skin science from molecules to population health*, 1(3), 100015. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100015>
- Frasure-Smith, N., Lespérance, F., Habra, M., Talajic, M., Khairy, P., Dorian, P., Roy, D., & Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators (2009). Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*, 120(2), 134–140. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851675>
- Freedland, K. E., Hessler, M. J., Carney, R. M., Steinmeyer, B. C., Skala, J. A., Dávila-Román, V. G., & Rich, M. W. (2016). Major Depression and Long-Term Survival of Patients With Heart Failure. *Psychosomatic medicine*, 78(8), 896–903. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000346>
- Freedman, B., Potpara, T. S., & Lip, G. Y. (2016). Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet (London, England)*, 388(10046), 806–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31257-0)
- Garg, P. K., O'Neal, W. T., Diez-Roux, A. V., Alonso, A., Soliman, E. Z., & Heckbert, S. (2019). Negative Affect and Risk of Atrial Fibrillation: MESA. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010603. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010603>
- Gelfand, J. M., Feldman, S. R., Stern, R. S., Thomas, J., Rolstad, T., & Margolis, D. J. (2004). Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(5), 704–708. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.014>
- Gilchrest, B. A. (1982). Pruritus: pathogenesis, therapy, and significance in systemic disease states. *Archives of internal medicine*, 142(1), 101–105. <https://doi.org/10.1001/archinte.142.1.101>
- Gupta, M. A., & Gupta, A. K. (1996). Psychodermatology: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34(6), 1030–1046. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90284-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90284-4)
- Heart disease and depression: A two-way relationship. National Heart, Lung, and Blood Institute, April 16, 2017.
- Ivanenko, A., & Johnson, K. (2008). Sleep disturbances in children with psychiatric disorders. *Seminars in pediatric neurology*, 15(2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.03.008>
- Kim, Y. G., Han, K. D., Choi, J. I., Choi, Y. Y., Choi, H. Y., Boo, K. Y., Kim, D. Y., Lee, K. N., Shim, J., Kim, J. S., Park, Y. G., & Kim, Y. H. (2021). Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study. *European journal of preventive cardiology*, 28(6), 666–676. <https://doi.org/10.1177/2047487320915664>
- Kim, Y. G., Lee, K. N., Han, K. D., Han, K. M., Min, K., Choi, H. Y., Choi, Y. Y., Shim, J., Choi, J. I., & Kim, Y. H. (2022). Association of Depression With Atrial Fibrillation in South Korean Adults. *JAMA network open*, 5(1), e2141772. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.41772>
- Korkmaz, H., Korkmaz, S., & Çakar, M. (2019). Suicide risk in chronic heart failure patients and its association with depression, hopelessness and self esteem. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 68, 51–54. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.062>
- Koo, J., & Lebwohl, A. (2001). Psycho dermatology: the mind and skin connection. *American family physician*, 64(11), 1873–1878.
- Kurd, S. K., Richardson, S. K., & Gelfand, J. M. (2007). Update on the epidemiology and systemic treatment of psoriasis. *Expert review of clinical immunology*, 3(2), 171–185. <https://doi.org/10.1586/1744666X.3.2.171>
- Kurd, S. K., Troxel, A. B., Crits-Christoph, P., & Gelfand, J. M. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*, 146(8), 891–895. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.186>
- Laupland, K. B., & Valiquette, L. (2016). Delusional Infestation. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 2016, 9091838. <https://doi.org/10.1155/2016/9091838>
- Liu, C. H., Wang, J. H., Weng, S. C., Cheng, Y. H., Yeh, M. K., Bai, M. Y., & Chang, J. C. (2018). Is Heart Failure Associated With Risk of Suicide? *Journal of cardiac failure*, 24(11), 795–800. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.07.006>

- Mina, S., Jabeen, M., Singh, S., & Verma, R. (2015). Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients. *Indian journal of dermatology*, 60(2), 211. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.152564>
- Packer, D. L., Mark, D. B., Robb, R. A., Monahan, K. H., Bahnson, T. D., Poole, J. E., Noseworthy, P. A., Rosenberg, Y. D., Jeffries, N., Mitchell, L. B., Flaker, G. C., Pokushalov, E., Romanov, A., Bunch, T. J., Noelker, G., Ardashev, A., Revishvili, A., Wilber, D. J., Cappato, R., Kuck, K. H., ... CABANA Investigators (2019). Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(13), 1261–1274. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0693>
- Picardi, A., & Abeni, D. (2001). Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychotherapy and psychosomatics*, 70(3), 118–136. <https://doi.org/10.1159/000056237>
- Rani, R., Tegta, G. R., Verma, G. K., Sharma, D. D., Gupta, M., & Negi, A. (2021). A Clinicoepidemiological Study of Psychiatric Co-Morbidity in Hansen's Disease. *Indian dermatology online journal*, 12(6), 847–851. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_141_21
- Rapp, S. R., Feldman, S. R., Exum, M. L., Fleischer, A. B., Jr, & Reboussin, D. M. (1999). Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(3 Pt 1), 401–407. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70112-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70112-x)
- Redwine, L. S., Wilson, K., Pung, M. A., Chinh, K., Rutledge, T., Mills, P. J., & Smith, B. (2019). A Randomized Study Examining the Effects of Mild-to-Moderate Group Exercises on Cardiovascular, Physical, and Psychological Well-being in Patients With Heart Failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 39(6), 403–408. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000430>
- Salomon, J., & Baran, E. (2008). The role of selected neuropeptides in pathogenesis of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 22(2), 223–228. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02399.x>
- Sanna, L., Stuart, A. L., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Berk, M., Maes, M., O'Neil, A., Girardi, P., & Williams, L. J. (2014). Atopic disorders and depression: findings from a large, population-based study. *Journal of affective disorders*, 155, 261–265. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.009>
- Sampogna, F., Abeni, D., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Titeca, G., Jemec, G. B., Misery, L., Szabó, C., Linder, M. D., Evers, A. W., Halvorsen, J. A., Balieva, F., Szepietowski, J. C., Romanov, D. V., Marron, S. E., Altunay, I. K., Finlay, A. Y., Salek, S. S., Kupfer, J., ... Dalgard, F. (2017). Impairment of Sexual Life in 3,485 Dermatological Outpatients From a Multicentre Study in 13 European Countries. *Acta dermato-venereologica*, 97(4), 478–482. <https://doi.org/10.2340/00015555-2561>
- Sepehripour, A. H., Eckersley, M., Jiskani, A., Casula, R., & Athanasiou, T. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use and outcomes following cardiac surgery—a systematic review. *Journal of thoracic disease*, 10(2), 1112–1120. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.69>
- Suárez Richards, M. (2004). Concordancia en el tratamiento de la depresión. *Revista Argentina de Actualización en Psiquiatría*, 2: 12-18.
- Turk, T., Fujiwara, E., Abba-Aji, A., Mathura, P., & Dytoc, M. (2021). Psychodermatology in Canada: A National Survey Assessment of Dermatologists' Perception, Practice Patterns, and Challenges. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 25(3), 249–256. <https://doi.org/10.1177/1203475420977473>
- Whooley, M. A., de Jonge, P., Vittinghoff, E., Otte, C., Moos, R., Carney, R. M., Ali, S., Dowray, S., Na, B., Feldman, M. D., Schiller, N. B., & Browner, W. S. (2008). Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 300(20), 2379–2388. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.711>



CAPITULO 6

DEPRESIÓN Y ALTERACIONES INTESTINALES

***“Toda enfermedad
comienza en el intestino”.***

Hipócrates de Cos (c. 460–c. 370 a. C.)

Fue hace más de 2000 años cuando Hipócrates, probablemente, formuló esta afirmación. Aunque la atribución a Hipócrates ha sido cuestionada, su sabiduría inherente continúa influyendo en los investigadores y profesionales de la Medicina (y más allá) independientemente de su autenticidad (Dinan & Cryan, 2016).

El estudio del intestino y la digestión en línea con los sentimientos de Hipócrates continuó con Galeno de Pérgamo (Mattern, 2013) en la Antigüedad hasta William Beaumont, Claude Bernarde Iván Pavloven el siglo XIX para nombrar solamente algunos investigadores célebres. Estos estudios sentaron las bases para la comprensión del papel que desempeña el eje intestino-cerebro en los procesos homeostáticos en la salud y la enfermedad.

El funcionamiento del Sistema Nerviosos Central (SNC) es el resultado de la integración constante de mensajes bidireccionales entre el cerebro y los órganos periféricos, junto con sus conexiones con el medio ambiente. A pesar de la separación anatómica la microbiota intestinal, es decir los microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal, está altamente relacionada con el SNC. En los últimos quince años se ha visto a la microbiota como uno de los reguladores clave de la función intestino-cerebro y ha llevado a una apreciación diferente de la importancia del eje microbiota-intestino-cerebro (Robertson et al., 2017; Cryan et al., 2019).

El hecho de que el microbioma sea en sí mismo de naturaleza genética abre varias posibilidades, como las interacciones complejas entre los genomas humano y bacteriano (Sanada et al., 2020).

Las bacterias intestinales producen sustancias neuroactivas, incluyendo serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) que pueden afectar el SNC del huésped humano (Suárez Richards & Pujol, 2022).

Los criterios de Roma IV definieron a los Trastornos gastrointestinales funcionales (FGID, por su sigla en inglés: *Functional Gastrointestinal Disorders*) como “trastornos de la interacción intestino-cerebro”, porque los síntomas se generan no solo en el intestino, sino también por interacciones complejas entre factores como disbiosis intestinal, intestino alterado, señalización y desregulación del SNC (Drossman, 2016).

La superposición existente entre trastorno depresivo y FGID se considera que se encuentra en alrededor del 30% (Van Oudenhove et al., 2016).

El Síndrome del Intestino Irritable (SII), estimado como una dolencia, pero no una enfermedad, es el FGID más prevalente y afecta aproximadamente al 10-15% de la población (Lovell & Ford, 2012). Los problemas como trastornos depresivos y ansiedad son comunes en el SII, y se ha encontrado una mayor prevalencia del mismo entre las mujeres (Houghton et al., 2016).

Microbiota y SNC

La microbiota (integrada principalmente por bacterias, virus y hongos) ha evolucionado junto con los organismos huéspedes, volviéndose mutuamente co-dependientes para la supervivencia (Stilling et al., 2014).

Actualmente, se sabe que tanto el genoma humano como la microbiota son esenciales para mantener la salud, ya que este último juega un papel crucial en la regulación de la fisiología del huésped, incluido el desarrollo y el funcionamiento del SNC (O'Hara & Shanahan, 2006).

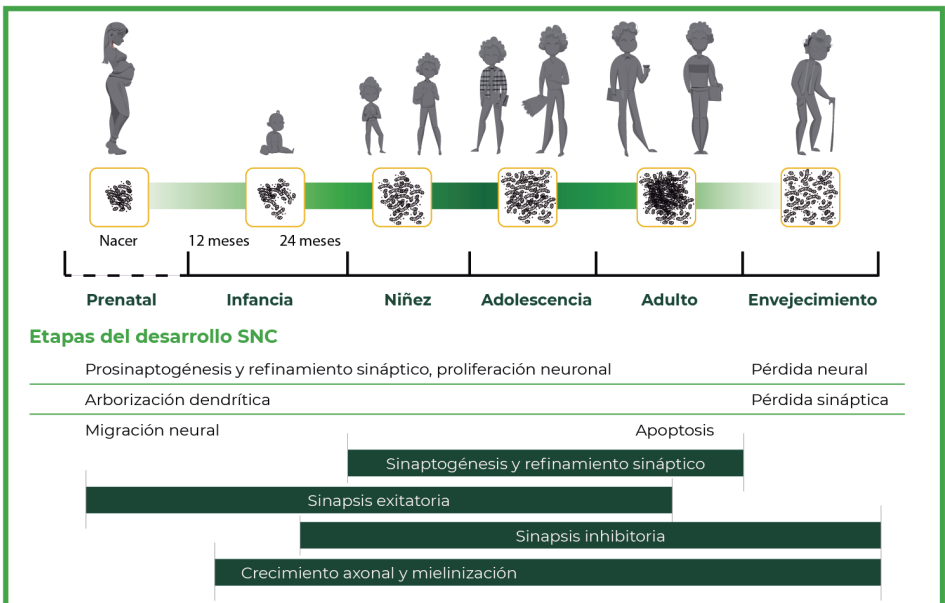
Diversos estudios indican que la actividad microbiota intestinal puede modificar el epigenoma del huésped impactando en la expresión génica (Majnik & Lane, 2015); además, se conoce que los mecanismos epigenéticos están implicados en la neurogénesis, la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria, y también en los trastornos depresivos, la adicción, la esquizofrenia y la disfunción cognitiva (Stilling, Dinan & Cryan, 2014).

Las personas tenemos generalmente pequeñas variaciones diarias en la composición de la microbiota, las que se extienden durante la vida (Costello et al., 2009).

Por ello se ha planteado la hipótesis de que estos períodos de transformación microbiótica pueden compararse con los denominados períodos sensibles en neurociencia, durante los cuales responde a las influencias externas (y, por

lo tanto, susceptible de tratamiento) (Gensollen et al., 2016), influyendo en la salud general del huésped (ver Figura 1). En neurociencia, un período sensible se define como un tiempo del desarrollo durante el cual el SNC es más sensible/vulnerable a las influencias ambientales (Hensch, 2005). Es probable que biológicamente sea relevante que los períodos sensibles para la microbiota se alineen con los períodos sensibles para el desarrollo o para la declinación de otros sistemas corporales (Werker & Hensch, 2015; García-Cabrerizo et al., 2021); incluyendo, entre otros, el desarrollo del SNC en general, y otros que veremos (Cryan et al., 2019).

Figura 1. Línea de tiempo.



Línea de tiempo, indicando los cambios microbianos durante la vida humana (incluida la infancia, la niñez, la adolescencia y la edad adulta) con los cambios del desarrollo neuronal, señalando desarrollos neuronales que ocurren durante períodos de la vida.

El estudio ELDERMET informó que los cambios relacionados con la edad, en la composición de la microbiota intestinal, se vincularon con cuestiones relacionadas con la salud como el deterioro gradual del sistema inmunitario, depresión, fragilidad general, disfunciones cognitivas y una inflamación crónica (*Inflamm-aging*) (Claesson et al., 2011; Ribera Casado, 2016).

A medida que envejecemos disminuye la complejidad macrobiótica y paralelamente hay una disminución de la complejidad neuronal (Leung & Thuret, 2015). Hoy se conoce que la mayor parte de los trastornos neuropsiquiátricos suelen estar cercanos al periodo en el que la microbiota intestinal es más inestable y, por tanto, con mayor riesgo de sufrir alteraciones (Socała et al., 2021).

Depresión-intestino

Se conoce, entonces, el importante papel fisiológico de la microbiota intestinal en el mantenimiento del tracto gastrointestinal y la homeostasis hormonal, inmune y neural (Lach et al., 2018).

La disbiosis intestinal se define como una alteración anormal en la composición y abundancia de la microbiota intestinal que afecta la homeostasis del huésped (Chidambaram et al., 2022).

Varios estudios han reportado un vínculo causal entre la depresión y la disbiosis, alterando las actividades del SNC. Se informó que la transmisión neuronal (tanto en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) como a través de las fibras aferentes del neumogátrico) se vio interrumpida por la disbiosis asociada con la fuga intestinal y la inflamación local (Clarke et al., 2013), todo lo que a su vez está relacionado con la depresión y la ansiedad.

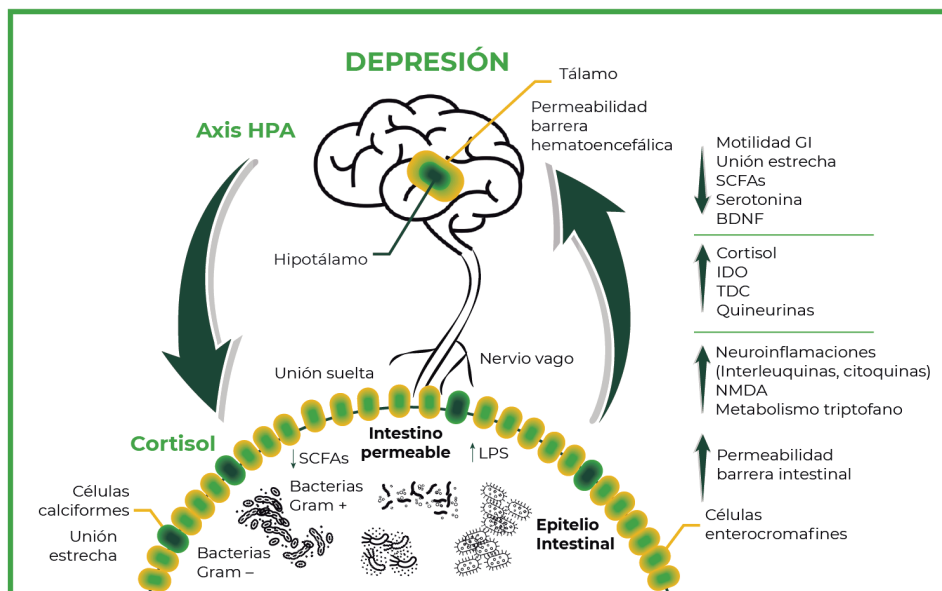
Los desencadenantes frecuentes en los cuadros depresivos pueden estar relacionados con problemas psicosociales, los trastornos del sueño, el estrés o la ansiedad crónicos, activando el sistema inmunitario a través del eje HPA. Esta hiperactivación provoca una mayor producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que pueden dañar las proteínas celulares, los ácidos nucleicos y los lípidos, y una disminución de los niveles de antioxidantes, como el glutatión, y aminoácidos, como el triptófano y la tirosina (Moylan et al., 2014). Así como la mayor translocación de un lipopolisacárido de endotoxina bacteriana de enterobacterias Gram negativas activa el sistema de respuesta inflamatoria, conduciendo a la elevación de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral- α y respuestas de linfocitos inducidas por mitógenos, también un aumento de la actividad de la indoleamina 2,3-dioxigenasa reduce los niveles de serotonina en el SNC, provocando el retraso psicomotor, malestar general y pérdida de interés, lo que finalmente va a culminar en un Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (Maes et al., 2008).

La suplementación con cepas de *Lactobacillus* produjo la disminución de la activación del HPA inducida por el estrés, y de la corticosterona y, a su vez, elevó los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo, y de serotonina en la corteza prefrontal y frontal en ratones, generando una protección frente al comportamiento que es similar al del trastorno depresivo y también de la ansiedad (Bravo et al., 2011).

A través de vías neuroendocrinas y enteroendocrinas, los microbios intestinales y sus metabolitos se comunican con el SNC y el Sistema Nervioso Entérico (SNE) (Furness et al., 2013), rebasando la barrera de la mucosa intestinal y la barrera hematoencefálica (Nair et al., 2018).

Las vías aferentes vagales juegan un papel importante en la activación del HPA, que coordina las respuestas adaptativas a factores estresantes como el estrés emocional y ambiental. Además, la microbiota puede actuar sobre el

Figura 2. El eje intestino-cerebro y el trastorno depresivo.



La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal, creando un intestino permeable con bajos niveles de proteínas de unión estrecha y adherente, pérdida de células calciformes, aumento de lipopolisacáridos (LPS, endotoxina derivada de la pared celular de bacterias gram-negativas) y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los cambios desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias a través de la interrupción del HPA y el aumento de los niveles de cortisol, que conduce a una disminución de los niveles de 5-HT y dopamina, BDNF, IDO (indolamina dioxigenasa, TDO (triptófano dioxigenasa) y quinurenina, lo que provoca Depresión.

nervio vago con metabolitos bacterianos a través del metabolismo del triptófano (Cryan & Dinan, 2015).

La activación del HPA conduce a la estimulación del sistema inmunitario aumentando la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Las investigaciones han encontrado que la disbiosis intestinal afecta las señales neuroquímicas e inicia la cascada de vías proinflamatorias, las cuales están positivamente ligadas a los Trastornos Depresivos (Collyer et al., 2020).

La producción excesiva de indol por la disbiosis eleva los niveles de oxindol e isatina, induciendo hipotensión, conductas de decaimiento de tipo depresivo y deterioro cognitivo.

Los mediadores inflamatorios, como las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) y las prostaglandinas alhiperactivar el HPA estimulan aún más las interacciones microbiota-inmune-neuroendocrino, lo que provoca la precipitación del comportamiento depresivo (Sudo et al., 2004).

Se acepta actualmente que es clara la correlación positiva entre disbiosis intestinal y patogénesis de la depresión. La disbiosis actúa como un factor de riesgo para el desarrollo de TDM y/o empeora la gravedad existente, como también la de los trastornos gastrointestinales.

Se ha sugerido que orientarse a la microbiota a través de intervenciones prebióticas, probióticas o dietéticas puede ser una estrategia “psicobiótica”, efectiva, para tratar los síntomas en los trastornos del estado de ánimo, las alteraciones del desarrollo neurológico y en las enfermedades neurodegenerativas (Sherwin et al., 2018; Sonali et al., 2022).

En el denominado “perfil clínico multidimensional” (de los criterios de Rome IV), se puso énfasis en los modificadores psicosociales del SII porque los factores psicológicos influyen en los síntomas del SII, modifican el comportamiento de la enfermedad (p. ej., la búsqueda de atención médica) y contribuyen a una mala evolución. Muchos de los síntomas digestivos del Trastorno Depresivo son similares a los que se podrían experimentar con el SII o con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Las diferencias se encuentran en la gravedad de algunos síntomas y la presencia de otros.

La investigación en pacientes tanto con enfermedades como SII como con EII revela que la presencia de un Trastorno Depresivo o de ansiedad se asocia con un cumplimiento deficiente del tratamiento, siendo esta conducta más observada en los varones como sucede con otras afecciones médicas crónicas (Katon, 2011).

La frecuencia de los trastornos psiquiátricos aumenta en pacientes con EII con una prevalencia reportada de depresión y ansiedad del 21 al 31% y del 26 al 30%, respectivamente (Tribbick et al., 2015).

En la EII activa, los síntomas psiquiátricos son más prevalentes que en la enfermedad inactiva. Por lo tanto, es importante indagar sobre la presencia de síntomas depresivos y de ansiedad, ya que el tratamiento eficiente de la EII podría mejorar los síntomas gastrointestinales y psiquiátricos (Siebenhüner et al., 2021).

Las interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales se relacionan con el inicio y la perpetuación de la inflamación intestinal; esas alteraciones en la interacción cerebro-intestino contribuyen a la patogénesis de la EII (Bonaz & Bernstein, 2013). Un eje cerebro-intestino desregulado puede conducir a comorbilidades psicológicas, así como a una exacerbación de la inflamación gastrointestinal en condiciones estresantes en los pacientes con EII (Choi et al., 2019).

La serotonina está involucrada en la regulación de numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la secreción gastrointestinal y la peristalsis, la respiración, la vasoconstricción, el comportamiento humano y las funciones neurológicas. Mientras que la serotonina se usa ampliamente en todo el cuerpo, el 90 al 95% de la serotonina se produce en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células epiteliales enterocromafines (CE) (Strandwitz, 2018) y su actividad se encuentra relacionada íntimamente con el TDM y con otras formas de depresión. En los pacientes con SII (con diarrea predominante) hay aumento de 5-HT circulante y un incremento en la población de CE en el intestino, mientras que en un subgrupo de pacientes con estreñimiento crónico habría una disminución del número de CE, sugiriendo que si se estimulan las vías serotoninérgi-

cas se podrían mejorar los síntomas en estos pacientes.

Por ello en la distensión abdominal y en el SII una de las indicaciones recomendadas son los psicofármacos, amitriptilina, escitalopram, buspirona y citalopram, que colaboran en la reducción de la distensión, lo cual ha sido corroborado por estudios clínicos (Lacy et al., 2021).

No se demostró en forma absoluta que el SII provoque depresión ni viceversa, pero es evidente que asociadas ambas condiciones pueden causar estragos en la vida de una persona. Se ha informado a menudo en la literatura médica que la depresión precede a la aparición del SII; no obstante, no se ha determinado aún si la supresión inmunológica que tendrían las personas con TDM está relacionada con la patología gastrointestinal.

Hoy se considera que los cambios patológicos en la composición de la microbiota intestinal por estrés y por las afecciones intestinales dan la regulación al alza de las vías proinflamatorias mediadas por el dominio de pirina de la familia de receptores similares a Nod que contiene 3 (NLRP3) inflamasoma. Esto exacerba la sintomatología depresiva y agrava aún más la disbiosis intestinal. Un estudio reciente informó formas disbióticas similares entre el SII y el TDM y los pacientes comórbidos con SII/TDM (Liu et al., 2016).

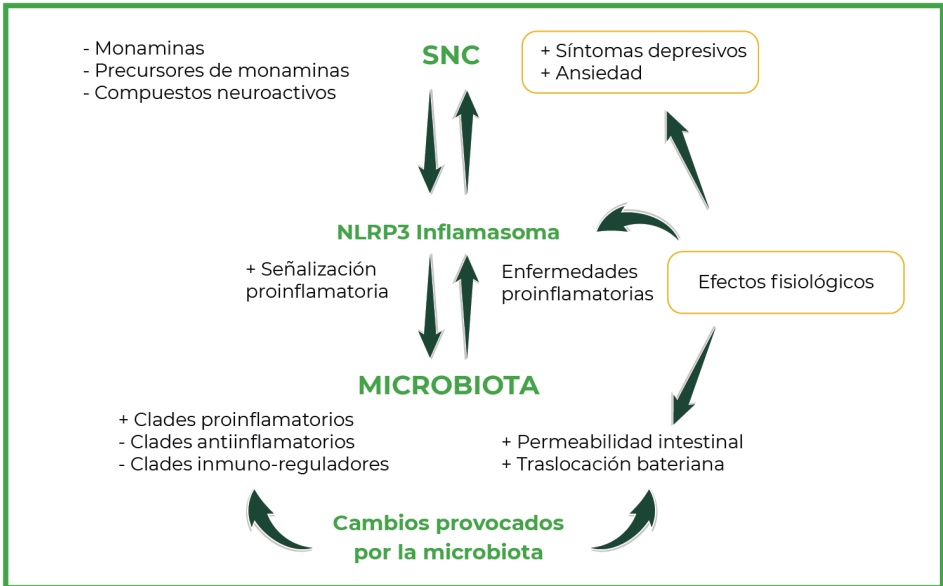
La exposición al estrés aumenta la señalización de NLRP3, que a su vez aumenta la ansiedad y los comportamientos depresivos y conduce a una sobrerrepresentación de las poblaciones bacterianas proinflamatorias en la composición de la microbiota intestinal. Al mismo tiempo, los cambios inducidos por el estrés, mediados por la inflamación en la microbiota, alteran la biodisponibilidad de monoaminas y de compuestos neuroactivos, lo que exacerba aún más la sintomatología depresiva. Al aumentar la señalización proinflamatoria sistémica y central mediada por NLRP3, la disbiosis intestinal contribuye tanto a la aparición de síntomas depresivos como al riesgo de trastornos comórbidos relacionados con NLRP3 (ver Figura 3) (Inserra et al., 2018; Pellegrini et al., 2020).

Quizás el efecto más intrigante de los probióticos en el huésped es su modulación en la fisiología y el comportamiento del SNC. Por ejemplo, el *Faecali bacterium prausnitzii* (ATCC 27766) puede funcionar como un psicobiótico prometedor pues ha demostrado un fenotipo ansiolítico y antidepresivo en ratas, probablemente por el aumento de los niveles de SCFA cecal e IL-10 plasmático, mientras reduce los niveles de corticosterona e IL-6 (Hao et al., 2019).

De hecho, ciertas cepas bacterianas o cócteles de múltiples bacterias han demostrado eficacia para mejorar los síntomas conductuales de diversos trastornos, desde la depresión y la ansiedad hasta el autismo (Kang et al., 2017).

Estos hallazgos han llevado a proponer a los psicobióticos para el tratamiento del TDM y de los Trastornos de ansiedad a través de su efecto sobre la microbiota intestinal (Dinan et al., 2013). Los psicobióticos ahora se definen como "bacterias beneficiosas" (probióticos) o de apoyo para dichas bacterias (p. ej., prebióticos) que influyen en las relaciones "bacterias-cerebro" (Sarkar et al.,

Figura 3. Hipótesis de la microbiota-inflamasoma para la depresión mayor.



Enlaces moleculares de la hipótesis microbioma-inflamasoma de la depresión mayor y enfermedades sistémicas comórbidas. El estrés psicológico aumenta la señalización proinflamatoria (NLRP3, IL1B, IL18, IL6, TNF). Este aumento reduce la disponibilidad de neurotransmisores (p. ej. serotonina) y sus precursores (triptófano) y aumenta la renovación de neurotransmisores (aumento de la quinurenina), llevando a depresión y ansiedad.

2016). A medida que crece la evidencia que respalda los efectos de los psicobióticos en el cerebro y el comportamiento, la investigación se está volcando hacia estudios que puedan dilucidar los fundamentos biológicos de los efectos psicobióticos (Cenit et al., 2017).

Si bien estos enfoques ofrecen oportunidades para nuevas terapias, se requiere más investigación preclínica y clínica para traducir su potencial en la práctica.

Si las comorbilidades psicológicas como la depresión con las funciones intestinales no se identifican y esclarecen, entonces la carga sobre los pacientes y el sistema de salud se agravan. El enfoque actual de la atención psicosocial sugiere que los médicos intervienen demasiado tarde en la atención al paciente deprimido y con alteraciones intestinales (Dubinsky et al., 2021).

Referencias bibliográficas

Bonaz, B. L., & Bernstein, C. N. (2013). Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 144(1), 36–49. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.003>

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>

Cenit, M. C., Sanz, Y., & Codoñer-Franch, P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World journal of gastroenterology*, 23(30), 5486–5498. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486>

- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J. R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., van Sinderen, D., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., Henry, C., O'Mahony, D., Fitzgerald, A. P., Shanahan, F., Twomey, C., ... O'Toole, P. W. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (Suppl 1), 4586–4591. <https://doi.org/10.1073/pnas.10000971107>
- Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, 18(6), 666–673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- Collyer, R., Clancy, A., et al. (2020). Faecal Microbiota Transplantation Alleviates Symptoms of Depression in Individuals with Irritable Bowel Syndrome: A Case Series. *Med Microecol*, 6:100029.
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5960), 1694–1697. <https://doi.org/10.1126/science.1177486>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2015). Gut microbiota: Microbiota and neuroimmune signalling-Metchnikoff to microglia. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(9), 494–496. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.127>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Chidambaram, S. B., Essa, M. M., Rathipriya, A. G., Bishir, M., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., Tousif, A. H., Sakhar-kar, M. K., Kashyap, R. S., Friedland, R. P., & Monaghan, T. M. (2022). Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacology & therapeutics*, 231, 107988. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988>
- Choi, K., Chun, J., Han, K., Park, S., Soh, H., Kim, J., Lee, J., Lee, H. J., Im, J. P., & Kim, J. S. (2019). Risk of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide, Population-Based Study. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 654. <https://doi.org/10.3390/jcm8050654>
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome medicine*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0292-1>
- Drossman D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00223-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Dubinsky, M. C., Dotan, I., Rubin, D. T., Bernauer, M., Patel, D., Cheung, R., Modesto, I., Latymer, M., & Keefer, L. (2021). Burden of comorbid anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 15(9), 985–997. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1911644>
- Furness, J. B., Rivera, L. R., Cho, H. J., Bravo, D. M., & Callaghan, B. (2013). The gut as a sensory organ. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(12), 729–740. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.180>
- García-Cabrero, R., Carbia, C., O'Riordan, K. J., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2021). Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *Journal of neurochemistry*, 157(5), 1495–1524. <https://doi.org/10.1111/jnc.15284>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Hao, Z., Wang, W., Guo, R., & Liu, H. (2019). Faecalibacterium prausnitzii (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025>
- Hensch T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(11), 877–888. <https://doi.org/10.1038/nrn1787>
- Houghton, L. A., Heitkemper, M., Crowell, M., Emmanuel, A., Halpert, A., McRoberts, J. A., & Toner, B. (2016). Age, Gender and Women's Health and the Patient. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00183-9. Advance on-

line publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.017>

Inserra, A., Rogers, G. B., Licinio, J., & Wong, M. L. (2018). The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 40(9), e1800027. <https://doi.org/10.1002/bies.201800027>

Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>

Katon W. J. (2011). Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(1), 7–23. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/wkaton>

Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(1), 36–59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>

Lacy, B. E., Cangemi, D., & Vazquez-Roque, M. (2021). Management of Chronic Abdominal Distension and Bloating. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(2), 219–231.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.056>

Leung, K., & Thuret, S. (2015). Gut Microbiota: A Modulator of Brain Plasticity and Cognitive Function in Ageing. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 3(4), 898–916. <https://doi.org/10.3390/healthcare3040898>

Liu, Y., Zhang, L., Wang, X., Wang, Z., Zhang, J., Jiang, R., Wang, X., Wang, K., Liu, Z., Xia, Z., Xu, Z., Nie, Y., Lv, X., Wu, X., Zhu, H., & Duan, L. (2016). Similar Fecal Microbiota Signatures in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome and Patients With Depression. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(11), 1602–1611.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.033>

Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 10(7), 712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>

Maes, M., Kubera, M., & Leunis, J. C. (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro endocrinology letters*, 29(1), 117–124.

Majnik, A. V., & Lane, R. H. (2015). The relationship between early-life environment, the epigenome and the microbiota. *Epigenomics*, 7(7), 1173–1184. <https://doi.org/10.2217/epi.15.74>

Mattern, S. P. (2013). *The Prince of Medicine: Galen in Roman Empire*. Oxford University Press.

Moylan, S., Berk, M., Dean, O. M., Samuni, Y., Williams, L. J., O'Neil, A., Hayley, A. C., Pasco, J. A., Anderson, G., Jacka, F. N., & Maes, M. (2014). Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 45, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007>

Nair, A. T., Ramachandran, V., Joghee, N. M., Antony, S., & Ramalingam, G. (2018). Gut Microbiota Dysfunction as Reliable Non-invasive Early Diagnostic Biomarkers in the Pathophysiology of Parkinson's Disease: A Critical Review. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(1), 30–42. <https://doi.org/10.5056/jnm17105>

O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688–693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>

Pellegrini, C., Antonioli, L., Calderone, V., Colucci, R., Fornai, M., & Blandizzi, C. (2020). Microbiota-gut-brain axis in health and disease: Is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? *Progress in neurobiology*, 191, 101806. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101806>

Ribera Casado J. M. (2016). Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? [Intestinal microbiota and ageing: A new intervention route?]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 51(5), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.012laesson>

Robertson, R. C., Seira Oriach, C., Murphy, K., Moloney, G. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Paul Ross, R., & Stanton, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. *Brain, behavior, and immunity*, 59, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.145>

- Sanada, K., Nakajima, S., Kurokawa, S., Barceló-Soler, A., Ikuse, D., Hirata, A., Yoshizawa, A., Tomizawa, Y., Salas-Valero, M., Noda, Y., Mimura, M., Iwanami, A., & Kishimoto, T. (2020). Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 266, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102>
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763–781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1420 (1):5-25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
- Siebenhüner, A. R., Rossel, J. B., Schreiner, P., Butter, M., Greuter, T., Krupka, N., Jordi, S., Biedermann, L., Rogler, G., Misselwitz, B., & von Känel, R. (2021). Effects of anti-TNF therapy and immunomodulators on anxiety and depressive symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a 5-year analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 14, 17562848211033763. <https://doi.org/10.1177/17562848211033763>.
- Socąła, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Wlaż, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological research*, 172, 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
- Sonali, S., Ray, B., Ahmed Tousif, H., Rathipriya, A. G., Sunanda, T., Mahalakshmi, A. M., Rungratanawanich, W., Essa, M. M., Qoronfleh, M. W., Chidambaram, S. B., & Song, B. J. (2022). Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells*, 11(8), 1362. <https://doi.org/10.3390/cells11081362>
- Stilling, R. M., Bordenstein, S. R., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 147. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00147>
- Strandwitz P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, 1693 (Pt B), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, brain, and behavior*, 13(1), 69–86. <https://doi.org/10.1111/gbb.12109>
- Suárez Richards, M., Pujol, S. y col. (2022). Neurocognición, En Suárez Richards, M., Pujol, S. (Edit.), *Disfunción Cognitiva en la Patología Mental*, MT Ediciones.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(Pt 1), 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- Tribbick, D., Salzberg, M., Ftanou, M., Connell, W. R., Macrae, F., Kamm, M. A., Bates, G. W., Cunningham, G., Austin, D. W., & Knowles, S. R. (2015). Prevalence of mental health disorders in inflammatory bowel disease: an Australian outpatient cohort. *Clinical and experimental gastroenterology*, 8, 197–204. <https://doi.org/10.2147/CEG.S77567>
- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., Naliboff, B. D., & Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00218-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
- Werker, J. F., & Hensch, T. K. (2015). Critical periods in speech perception: new directions. *Annual review of psychology*, 66, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015104>



CAPÍTULO 7

DEPRESIÓN Y GÉNERO

Desde hace décadas se conoce que los trastornos depresivos ocurren con mayor frecuencia en la mujer, habiéndose encontrado varios factores que tienen incidencia para que ello ocurra. Por esto es que resulta tan necesario que en la atención primaria el profesional sepa distinguir la patología depresiva, máxime cuando se encuentra trabajando en especialidades que se dedican al género femenino.

Las mujeres comunican más y mejor los síntomas que los hombres, lo que hace más reconocible la depresión. La edad de aparición del cuadro depresivo es más temprana en las mujeres; tienen más episodios depresivos con más probabilidades de convertirse en crónicos y recurrentes y, además, son más sensibles a desarrollar depresión después de eventos estresantes de la vida.

Antes de la pubertad, las niñas y los niños tienen tasas similares de depresión; la tasa es quizás aún más alta para los niños (Cyranowski et al., 2000). A edades mayores de 65 años, tanto varones como mujeres muestran una prevalencia que se vuelve similar entre ellos (Albert, 2015).

Concomitantemente con los impactos afectivos y conductuales del ciclo menstrual, también hay varios efectos biológicos directos en la salud mental. La neurobiología del cerebro femenino cambia a lo largo del ciclo menstrual. Al modular la transcripción de genes, las hormonas ováricas ejercen un papel importante en todo el desarrollo neuronal: neurogénesis, sinaptogénesis, migración neuronal, crecimiento, diferenciación, supervivencia y muerte (Yum et al., 2019).

Se ha demostrado que el estradiol regula la transmisión de dopamina, porque semeja la acción antidopaminérgica de los antipsicóticos. Se ha planteado la hipótesis de que los valores más altos de estrógeno protegerían contra los

síntomas psiquiátricos, como la psicosis, por lo que cuando baja el nivel aumentaría la vulnerabilidad a la psicosis (p. ej. en la menstruación y el postparto) (Handy et al., 2022). La progesterona puede tener efectos ansiolíticos (Piette, 2020) a través de aumentos en la alopregnanolona y, luego por aumento de la potenciación de GABA (reductor de respuestas ante ansiedad y miedo) (McEvoy & Osborne, 2019). En presencia de estrés, la progesterona se convierte en cortisol, acrecentando las respuestas al estrés y perjudicando el procesamiento emocional. Se ha sugerido que la progesterona puede ser la base de los síntomas del estado de ánimo relacionados con la menstruación y se postula que podría ser un arma de doble filo: si bien su metabolito alopregnanolona ha demostrado ser útil para el tratamiento de la depresión postparto (DPP), puede desencadenar síntomas depresivos en mujeres con síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM) (Sundström-Poromaa et al., 2020).

El riesgo para la depresión es mayor en las mujeres cuando los cambios en los niveles de estrógeno son grandes a partir, sobre todo, de la pubertad (Dan et al., 2019). El estrógeno modula las redes cerebrales y los procesos relacionados con cambios que suceden en la respuesta al estrés, en la cognición y en la desregulación afectiva, todas características centrales del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Los efectos sinérgicos del estrógeno en la afectividad, particularmente durante el estrés psicosocial, pueden ser la base de la asociación entre la fluctuación de la hormona ovárica y la depresión femenina (Albert & Newhouse, 2019).

Se puede agregar que es a través de mecanismos ambientales y epigenéticos que el estrógeno inhibe las vías COMT (catecol O-metiltransferasa, involucrada en la inactivación de los neurotransmisores, dopamina, adrenalina y noradrenalina) en cerca de un 30%, pudiendo ser la razón por la que muchas mujeres tienen una predisposición hacia un fenotipo de alta ansiedad y menor tolerancia al estrés (Dauvilliers et al., 2015). Además, el estrógeno también tiene un gran impacto en el sistema MAO (mono amino oxidasa, que cataliza la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores-aminas, serotonina, noradrenalina, dopamina). Al afectar las vías COMT y MAO, actuaría sobre los niveles de dopamina del lóbulo frontal y las hormonas del estrés en todo el cuerpo. La investigación ha aclarado que el estado de ánimo de una mujer es en gran medida un reflejo de lo rápido o lento que está funcionando su sistema MAO-A (Rosenberg, 2015). El comportamiento suicida está muy relacionado con la función serotoninérgica y del gen transportador de serotonina (5-HTT) (Kenna et al., 2012). Habiéndose examinado las posibilidades de interacciones entre genes y hormonas en las tasas de suicidio e intentos de suicidio a lo largo del ciclo menstrual (Baca-Garcia et al., 2003), es posible que las vulnerabilidades genéticas puedan ser la base de las exacerbaciones del comportamiento suicida que pueda suceder durante el ciclo menstrual.

Los factores de riesgo impulsados por la sociedad para la depresión en la mujer probablemente tienen raíces biológicas, como las diferencias en la fuerza

física y los rasgos de personalidad, lo que llevaría a una mayor prevalencia del trastorno depresivo en las mujeres. Pero es sustancial tener presente que lo que hay que cambiar son las actitudes sociales que promuevan la igualdad; esto ha estado ocurriendo en muchos lugares del mundo y hasta ahora no ha producido un cambio claro en la proporción de depresión entre mujeres y hombres (Rai et al., 2013), es que el tiempo en los cambios sociales es más rápido en relación a los cambios en las estructuras biológicas (físicas y químicas).

Trastorno disfórico premenstrual y síndrome premenstrual

Durante la fase lútea tardía menstrual, poco antes de la menstruación, la mayoría de las mujeres sufren ciertas modificaciones de su conducta; es un período de inestabilidad de progesterona y estrógeno. Se considera que en cada ciclo menstrual alrededor de una de cada cuatro mujeres tiene síntomas premenstruales emocionales, conductuales y físicos que pueden provocar inestabilidad en las relaciones y de su propio funcionamiento (Pearlstein & Steiner, 2008). Las primeras descripciones las realizó Hipócrates, y en el siglo XI Trotula de Salerno consideró que “hay muchas mujeres jóvenes suficientes que se curan con la menstruación”. El nombre de tensión premenstrual apareció recién en el año 1930 y la psiquiatría reconoce al síndrome premenstrual como una probable patología psiquiátrica a partir de 1980 (Abegg, 2004). El síndrome premenstrual es el diagnóstico frecuentemente dado por los médicos de atención primaria y los obstetras-ginecólogos (Hofmeister & Bodden, 2016). Los profesionales de la salud mental utilizan el término “trastorno disfórico premenstrual” (TDPM) y así ha quedado actualmente clasificado en la nosografía (Zachar & Kendler, 2014).

El TDPM es la exacerbación patológica de los cambios somáticos y psíquicos que ocurren durante la fase lútea tardía en el ciclo femenino normal. En muchos sentidos, es una forma extrema del Síndrome Premenstrual (SPM) que afecta a una gran parte de las mujeres en diversos grados.

Los estudios de supresión y agregado de esteroides ováricos en mujeres con TDPM, constataron que no había niveles hormonales diferentes, sino reacciones diferentes con niveles hormonales cambiantes. Luego, los investigadores establecieron que la mayor reactividad se debía a variaciones genéticas definidas que conducían a la sobreexpresión de algunas respuestas celulares y la subexpresión de otras (Dubey et al., 2017). La investigación reveló una disfunción subyacente de la respuesta genética a la fluctuación hormonal, respaldando la idea de que el TDPM es un trastorno que se clasifica como de tipo categorial (Wakefield, 2022). Los síntomas más sobresalientes del TDPM se sintetizan en (Lanza di Scalea & Pearlstein, 2017):

- Estado de ánimo deprimido.
- Desesperanza.

- Irritabilidad.
- Tensión emocional.
- Alteraciones del sueño.
- Sensación de estar fuera de control.
- Pérdida de autoestima.
- Atracones o antojos.
- Fatiga.

Se diferencia del TDM porque los síntomas aparecen la semana antes, o algo más, y desaparecen unos pocos días después del inicio de la menstruación. La consulta por este cuadro es habitual a partir de los 25 años de edad. En algunas pacientes el empeoramiento al final del ciclo no es sino la manifestación de un trastorno del humor, el que está presente durante todo el ciclo, pero que empeora lo suficiente al final del mismo como para que resulte obvio; se trata de un fenómeno llamado “magnificación menstrual” y puede ser el precursor de un empeoramiento adicional o representar un estado de incompleta recuperación de un Episodio Depresivo Mayor (EDM) anterior.

El síndrome premenstrual (SPM) es un conjunto de síntomas físicos, emocionales y conductuales que ocurren durante la fase premenstrual del ciclo y desaparecen después de que comienza el período. Según las estimaciones, alrededor de un 30% de las mujeres experimentan SPM en sus años reproductivos. Puede causar depresión antes y durante los períodos y, además, cefaleas, cansancio, irritabilidad entre otros síntomas. No se sabe exactamente cómo el síndrome premenstrual causa la depresión, probablemente esté relacionado con, fluctuaciones hormonales durante la segunda mitad del ciclo menstrual, a la sensibilidad del SNC a las hormonas reproductivas, a factores genéticos o a factores psicosociales como el estrés.

Depresión perinatal

La enfermedad mental perinatal es una complicación significativa del embarazo y el período postparto, y es encontrada con frecuencia por el obstetra y el ginecólogo (O'Hara & Wisner, 2014). La Depresión Perinatal (DPN) es un término que a veces se usa indistintamente con el de Depresión Postparto (DPP), pero en realidad se refiere a la Depresión Mayor que ocurre durante el embarazo (prenatalmente), durante el año siguiente al nacimiento (postparto) o en ambos momentos. Hasta la fecha, ninguna definición considera que la DPN sea verdaderamente distinta del TDM, la diferencia se establece por el momento del inicio del Episodio Depresivo (Batt et al., 2020); las estimaciones de prevalencia de DPN y TDM son similares.

El embarazo no está considerado como un protector de la depresión, la incidencia de Trastornos Depresivos oscila entre un 14 y un 23% (Evans et al., 2001). La depresión durante el embarazo es un desorden del estado de ánimo igual que la depresión clínica (American College of Obstetricians and Gyneco-

logist, 2020); esta depresión de la madre se encuentra asociada a dificultades obstétricas como, el aumento del riesgo de un parto prematuro, bajo peso al nacer o un bebé pequeño para la edad gestacional (Orr et al., 2002).

La depresión perinatal es una enfermedad médica real y puede afectar a cualquier madre, independientemente de su edad, raza, ingresos, cultura o educación. La investigación sugiere que la DPN es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales. El estrés de la vida (las demandas laborales o las experiencias de traumas pasados), las demandas físicas y emocionales de la maternidad y el cuidado de un nuevo bebé, los cambios en las hormonas que ocurren durante y después del embarazo, pueden contribuir al desarrollo de la DPN. Los factores de riesgo para la DPN incluyen (Kiewa et al., 2022; National Institute of Mental Health, 2021):

- a.** antecedentes de trastornos depresivos, bipolares o de ansiedad;
- b.** antecedentes familiares de trastornos depresivos o trastornos perinatales;
- c.** embarazo no deseado o adolescente;
- d.** parto múltiple;
- e.** embarazo o parto difícil/ traumático;
- f.** problemas de salud continuos con el bebé;
- g.** falta de apoyo social con bajo nivel socioeconómico y dificultades financieras;
- h.** antecedentes de abuso físico o sexual y i) un trastorno por abuso de sustancias (Biaggi et al., 2016).

En la *Tabla 1* se enumeran los síntomas que se pueden encontrar en la DPN (Sayres Van Niel & Payne, 2020).

Tabla 1. Síntomas frecuentes de la DPN.

- Estado de ánimo persistente triste, ansioso o “vacío”.
- Irritabilidad.
- Sentimientos de culpa, inutilidad, desesperanza o impotencia.
- Pérdida de interés o placer en pasatiempos y actividades.
- Fatiga o disminución anormal de la energía.
- Sentirse inquieta o tener problemas para quedarse quieta.
- Dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones.
- Dificultad para dormir (incluso cuando el bebé está durmiendo), despertar temprano en la mañana o dormir demasiado.
- Apetito anormal, cambios de peso o ambos.
- Dolores o molestias, dolores de cabeza, calambres o problemas digestivos que no tienen una causa física clara o no se alivian incluso con tratamiento.
- Dificultad para vincularse o formar un apego emocional con el nuevo bebé.
- Dudas persistentes sobre la capacidad de cuidar al nuevo bebé.
- Pensamientos sobre la muerte, el suicidio o hacerse daño a sí mismo o al bebé.

La DPN no tratada tiene importantes consecuencias para las madres, sus hijos, la familia y la sociedad en su conjunto. Durante el embarazo, la depresión no

tratada se asocia con una mayor incidencia de parto prematuro, preeclampsia, bajo peso al nacer, trastornos del comportamiento en el bebé al nacer y suicidio materno (Jarde et al., 2016).

Los denominados *baby blues*, son estados donde la madre después del parto tiene una gran labilidad emocional y llanto. Esto ocurre hasta en el 80% de las nuevas madres dentro de los días posteriores al parto debido en gran medida a los cambios bioquímicos regulatorios, estos síntomas generalmente son breves y no duran más de diez días (Henshaw, 2003).

La depresión no tratada durante postparto (DPP) tiene repercusiones tanto para la madre como para su hijo. Para la madre, puede conducir a una tristeza intensa, ansiedad marcada y una falta de interés en la vida y en el niño, lo que puede llevar a un vínculo materno deficiente o ausente con el bebé. También se asocia con la falta de inicio o una duración más corta de la lactancia materna (Payne, 2017). Cuando la DPP es grave, puede haber ideación de autolesión o de dañar al bebé, o en el peor de los casos, suicidio o infanticidio.

El suicidio es la segunda causa principal de muerte para las mujeres en el período postparto, lo que lleva al 20% de las muertes durante el primer año después del nacimiento (Orsolini et al., 2016). Los pensamientos de dañar al bebé ocurren en el 41% de las madres deprimidas frente al 7% de los controles (Jennings et al., 1999).

Para el hijo la ausencia de vínculos maternos puede tener un impacto significativo en su desarrollo. Numerosos estudios han demostrado que los niños nacidos de madres con trastornos del estado de ánimo postparto no tratados, tienen más probabilidades de deterioro del desarrollo cognitivo, conductual y emocional y retraso en las habilidades sociales y de comunicación (Dunkel Schetter & Tanner, 2012). El problema se convierte entonces en una grave dificultad de salud pública, con consecuencias que abarcan varias generaciones.

Las causas de la DPP y el TDM son multifactoriales. Los mecanismos subyacentes no son mutuamente excluyentes y es probable que interactúen para crear riesgo para ambos cuadros. Los efectos del estradiol y la progesterona sobre la neuroquímica, la estructura y la función del SNC son numerosos (Shanmugan & Epperson, 2014), y ambas hormonas afectan a otros sistemas biológicos implicados en la DPP, como la función neural (Engman et al., 2018), la función tiroidea (Santin & Furlanetto, 2011), la función del eje HPA (Barel et al., 2018) y la función inmune (Butts & Sternberg, 2008).

El momento del inicio de la depresión dentro del período del postparto (o incluso prenatal) puede indicar una etiología particular. Los EDM de comienzo temprano, después del parto, parecen impulsados por cambios hormonales, mientras que los factores estresantes psicosociales pueden ser desencadenantes más destacados para los EDM de comienzo tardío en el postparto. Las medidas de metilación de los genes sensibles al estrógeno podrían ser un biomarcador prometedor para predecir prospectivamente la DPP; se necesita

confirmación en muestras más grandes de mujeres para justificar los costos del estudio (Osborne et al., 2016). Actualmente, la pregunta es si la DPP es biológicamente distinta del TDM.

La evidencia disponible sugiere que la mayoría de las estrategias de tratamiento eficaces utilizadas para la DPP son similares a las que se usan comúnmente para el TDM. Los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS), la psicoterapia y el manejo psicosocial (World Health Organization, 2015), siguen siendo tratamientos fundamentales en ambas poblaciones.

La pandemia del COVID-19 se asoció con una mayor probabilidad de problemas de salud mental entre las mujeres embarazadas y en el periodo postnatal. Más de una cuarta parte de las mujeres embarazadas y en el postparto en China tuvieron depresión durante la pandemia del COVID-19. Teniendo en cuenta el impacto negativo de la depresión en la salud, se necesitan medidas preventivas, exámenes regulares de salud mental y chequeos médicos con el objetivo de reducir el riesgo de depresión en esta población vulnerable durante una pandemia (Bo et al., 2021).

Si bien se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar completamente riesgos y beneficios del uso de medicamentos antidepresivos durante el embarazo, se debe hacer el mismo énfasis en los estudios que abordan la presencia y la gravedad de la depresión materna y sus implicaciones en el desarrollo del niño (Freeman et al., 2018). Por lo tanto, el obstetra debe estar alerta para detectar la depresión y proporcionar atención médica adecuada a las mujeres durante todo el embarazo y el período posparto, como también en otros momentos.

Depresión en la perimenopausia y menopausia

La transición a la menopausia ha sido reconocida como una etapa significativa durante la cual aumentan los riesgos de problemas de salud mental. Durante muchos años, se teorizó que este mayor riesgo se debía al dolor producido por la pérdida de la fertilidad (Deutsch, 1984) o que la depresión sucedía por el “síndrome del nido vacío”, cuando la descendencia adulta se alejaba del hogar familiar (Raup & Myers, 1989); sin embargo, estas teorías no tienen tanta vigencia actualmente entre quienes se dedican a la temática (Gordon et al., 2022).

Un modelo biopsicosocial, sostiene, ha desacreditado esas teorías enfatizando el papel clave de los cambios hormonales durante la transición a la menopausia y el impacto directo que los cambios tienen en el SNC (Avis, 2003; Gordon et al., 2018), y también el papel que esos cambios desempeñan en la activación de síntomas menopáusicos molestos como los sofocos, los trastornos del sueño, la sequedad vaginal y las quejas cognitivas, que afectan negativamente la calidad de vida (Gurvich et al., 2021).

Es importante destacar que el riesgo de depresión parece disminuir de dos a

cuatro años después del período menstrual final, particularmente para aquellas mujeres cuyo único episodio de depresión ocurrió durante la perimenopausia (Bromberger et al., 2015; Bromberger & Epperson, 2018). Aproximadamente del 45 al 68% de mujeres perimenopáusicas informan síntomas depresivos elevados respecto del 28 al 31% de las premenopáusicas (Timur & Sahin, 2010).

Son varios los factores estresantes significativos de la vida temprana o de eventos traumáticos que pueden tener efectos duraderos en la vida adulta, al actuar sobre los sistemas sensibles al estrés (Anda et al., 2006; Caspi et al., 2003). La adversidad infantil se asocia con un mayor riesgo de por vida de TDM, así como con el TDM de nueva aparición y los síntomas depresivos durante la perimenopausia. La carga acumulada de síntomas depresivos durante años es mayor para las mujeres de mediana edad que crecieron empobrecidas y tuvieron padres con bajo nivel educativo, comparadas con aquellas con padres de bajo nivel educativo solamente (Bromberger et al., 2017).

Las dificultades para dormir se informan con mayor frecuencia durante la perimenopausia (50%) que durante la premenopausia (30%) (Polo-Kantola, 2011); la alteración del sueño predice la depresión posterior con un probable curso de depresión más severo.

En síntesis, los síntomas depresivos frecuentemente hallados en la perimenopausia son los típicos de los cuadros depresivos (Woods et al., 2008).

La desvenlafaxina se ha encontrado como fármaco antidepressivo muy eficaz tanto en la peri como en la menopausia (Maki et al., 2019). La venlafaxina, la paroxetina en dosis bajas, el citalopram, el escitalopram, junto con progesterona/progestina, y la clonidina son efectivas para reducir los sofocos en la postmenopausia (Santoro, 2017). La psicoterapia es eficaz para estas situaciones, máxime si no se quieren utilizar fármacos. Las actividades físicas colaboran eficazmente en la terapéutica (Stute et al., 2020).

Los estudios de un metaanálisis reciente indican que un período reproductivo más largo, definido como la edad más tardía en el momento del período menstrual final, o un mayor número de años entre la menarquia y el inicio de la transición a la menopausia se asocia con menor riesgo de depresión en la mediana edad (Marsh et al., 2017).

Conjuntamente con el creciente reconocimiento de las contribuciones hormonales al bienestar perimenopáusicas, las intervenciones hormonales están demostrando ser efectivas en la prevención y el tratamiento de los síntomas depresivos perimenopáusicos (Gordon et al., 2018). Además, las investigaciones recientes también han destacado el papel de los factores psicosociales en la amplificación de los impactos negativos en la salud mental de la fluctuación de la hormona ovárica (Gordon et al., 2015), esencialmente apuntando a un modelo de diátesis de estrés en el que las mujeres expuestas a factores estresantes psicosociales son más vulnerables a experimentar enfermedades mentales en respuesta a la fluctuación hormonal perimenopáusicas.

En línea con esta teoría, una creciente investigación sugiere que, a pesar de la importancia de los desencadenantes hormonales, las intervenciones psicoterapéuticas también son efectivas en la prevención y el tratamiento de los problemas de salud mental perimenopáusica, así como en la reducción de la depresión relacionada con los síntomas menopáusicos (Maki et al., 2019).

Referencias bibliográficas

Abegg, S. (2004). Premenstrual Dysphoric Disorder. In: Encyclopedia of Women's Health. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-306-48113-0_355

Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women?. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 40(4), 219–221. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>

Albert, K. M., & Newhouse, P. A. (2019). Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annual review of clinical psychology*, 15, 399–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>

American College of Obstetricians and Gynecologist. (2020). *Depression during the pregnancy*. Disponible en: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/depression-during-pregnancy>

Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(3), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4>

Avis, N. E. (2003). Depression During the Menopausal Transition. *Psychology of Women Quarterly*, 27(2), 91–100. <https://doi.org/10.1111/1471-6402.00089>

Baca-García, E., Vaquero, C., Díaz-Sastre, C., Ceverino, A., Saiz-Ruiz, J., Fernández-Piquera, J., & de Leon, J. (2003). A pilot study on a gene-hormone interaction in female suicide attempts. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 253(6), 281–285. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0441-6>

Barel, E., Abu-Shkara, R., Colodner, R., Masalha, R., Mahagna, L., Zemel, O. C., & Cohen, A. (2018). Gonadal hormones modulate the HPA-axis and the SNS in response to psychosocial stress. *Journal of neuroscience research*, 96(8), 1388–1397. <https://doi.org/10.1002/jnr.24259>

Batt, M. M., Duffy, K. A., Novick, A. M., Metcalf, C. A., & Epperson, C. N. (2020). Is Postpartum Depression Different From Depression Occurring Outside of the Perinatal Period? A Review of the Evidence. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 18(2), 106–119. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190045>

Biaggi, A., Conroy, S., Pawlby, S., & Pariante, C. M. (2016). Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 191, 62–77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.014>

Bo, H. X., Yang, Y., Chen, J., Zhang, M., Li, Y., Zhang, D. Y., Li, Y., Li, R., Cheung, T., Ng, C. H., Wu, X. J., & Xiang, Y. T. (2021). Prevalence of Depressive Symptoms Among Pregnant and Postpartum Women in China During the COVID-19 Pandemic. *Psychosomatic medicine*, 83(4), 345–350. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000904>

Bromberger, J. T., & Epperson, C. N. (2018). Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 45(4), 663–678. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.007>

Bromberger, J. T., Schott, L. L., Matthews, K. A., Kravitz, H. M., Harlow, S. D., & Montez, J. K. (2017). Childhood socioeconomic circumstances and depressive symptom burden across 15 years of follow-up during midlife: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Archives of women's mental health*, 20(4), 495–504. <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0747-4>

Bromberger, J. T., Schott, L., Kravitz, H. M., & Joffe, H. (2015). Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different?. *Psychological medicine*, 45(8), 1653–1664. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002773>

Butts, C. L., & Sternberg, E. M. (2008). Neuroendocrine factors alter host defense by modulating immune function. *Cellular immunology*, 252(1-2), 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.09.009>

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5631), 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>
- Cyranowski, J. M., Frank, E., Young, E., & Shear, M. K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Archives of general psychiatry*, 57(1), 21–27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.21>
- Dan, R., Canetti, L., Keadan, T., Segman, R., Weinstock, M., Bonne, O., Reuveni, I., & Goelman, G. (2019). Sex differences during emotion processing are dependent on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.032>
- Dauvilliers, Y., Tafti, M., & Landolt, H. P. (2015). Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep medicine reviews*, 22, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.006>
- Deutsch, H. (1984). The menopause. *International Journal of Psychoanalysis*, 65(1), 55–62.
- Dubey, N., Hoffman, J. F., Schuebel, K., Yuan, Q., Martinez, P. E., Nieman, L. K., Rubinow, D. R., Schmidt, P. J., & Goldman, D. (2017). The ESC/E(Z) complex, an effector of response to ovarian steroids, manifests an intrinsic difference in cells from women with premenstrual dysphoric disorder. *Molecular psychiatry*, 22(8), 1172–1184. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.229>
- Dunkel Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 141–148. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>
- Engman, J., Sundström Poromaa, I., Moby, L., Wikström, J., Fredrikson, M., & Gingnell, M. (2018). Hormonal Cycle and Contraceptive Effects on Amygdala and Salience Resting-State Networks in Women with Previous Affective Side Effects on the Pill. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 43(3), 555–563. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.157>
- Evans, D. B., Tandon, A., Murray, C. J., & Lauer, J. A. (2001). Comparative efficiency of national health systems: cross national econometric analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 323(7308), 307–310. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.307>
- Freeman, M. P., Claypoole, L. D., Burt, V. K., Sosinsky, A. Z., Moustafa, D., Noe, O. B., Cheng, L. J. & Cohen, L. S. (2018). Course of major depressive disorder after pregnancy and the postpartum period. *Depression and Anxiety*; 35(12):1130-1136. <https://doi.org/10.1002/da.22836>
- Gordon, J. L., Girdler, S. S., Meltzer-Brody, S. E., Stika, C. S., Thurston, R. C., Clark, C. T., Prairie, B. A., Moses-Kolko, E., Joffe, H., & Wisner, K. L. (2015). Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *The American journal of psychiatry*, 172(3), 227–236. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>
- Gordon, J. L., Nowakowski, S., & Gurvich, C. (2022). Editorial: The Psychology of Menopause. *Frontiers in global women's health*, 2, 828676. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.828676>
- Gordon, J. L., Rubinow, D. R., Eisenlohr-Moul, T. A., Xia, K., Schmidt, P. J., & Girdler, S. S. (2018). Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 75(2), 149–157. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3998>
- Gurvich, C., Le, J., Thomas, N., Thomas, E., & Kulkarni, J. (2021). Sex hormones and cognition in aging. *Vitamins and hormones*, 115, 511–533. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.12.020>
- Handy, A. B., Greenfield, S. F., Yonkers, K. A., & Payne, L. A. (2022). Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review. *Harvard review of psychiatry*, 30(2), 100–117. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000329>
- Henshaw, C. (2003). Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Archives of women's mental health*, 6 Suppl 2, S33–S42. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0004-x>
- Hofmeister, S., & Bodden, S. (2016). Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *American family physician*, 94(3), 236–240.
- Jarde, A., Morais, M., Kingston, D., Giallo, R., MacQueen, G. M., Giglia, L., Beyene, J., Wang, Y., & McDonald, S. D. (2016). Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women

Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 73(8), 826–837.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0934>

Jennings, K. D., Ross, S., Popper, S., & Elmore, M. (1999). Thoughts of harming infants in depressed and non-depressed mothers. *Journal of affective disorders*, 54(1-2), 21–28.

[https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00185-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00185-2)

Kenna, G. A., Roder-Hanna, N., Leggio, L., Zywiak, W. H., Clifford, J., Edwards, S., Kenna, J. A., Shoaff, J., & Swift, R. M. (2012). Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 5, 19–35. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S23462>

Kiewa, J., Meltzer-Brody, S., Milgrom, J., Guintivano, J., Hickie, I. B., Whiteman, D. C., Olsen, C. M., Colodro-Conde, L., Medland, S. E., Martin, N. G., Wray, N. R., & Byrne, E. M. (2022). Perinatal depression is associated with a higher polygenic risk for major depressive disorder than non-perinatal depression. *Depression and anxiety*, 39(3), 182–191. <https://doi.org/10.1002/da.23232>

Lanza di Scalea, T., & Pearlstein, T. (2017). Premenstrual Dysphoric Disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 40(2), 201–216. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.01.002>

Maki, P. M., Kornstein, S. G., Joffe, H., Bromberger, J. T., Freeman, E. W., Athappilly, G., Bobo, W. V., Rubin, L. H., Koleva, H. K., Cohen, L. S., & Soares, C. N. (2019). Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Journal of women's health* (2002), 28(2), 117–134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>

Marsh, W. K., Bromberger, J. T., Crawford, S. L., Leung, K., Kravitz, H. M., Randolph, J. F., Joffe, H., & Soares, C. N. (2017). Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, 24(12), 1351–1359.

<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000929>

McEvoy, K., & Osborne, L. M. (2019). Allopregnanolone and reproductive psychiatry: an overview. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 31(3), 237–244.

<https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1553775>

National Institute of Mental Health (NIMH). (2021). Bethesda, MD.

O'Hara, M. W., & Wisner, K. L. (2014). Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(1), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002>

Orr, S. T., James, S. A., & Blackmore Prince, C. (2002). Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *American journal of epidemiology*, 156(9), 797–802. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf131>

Orsolini, L., Valchera, A., Vecchiotti, R., Tomasetti, C., Iasevoli, F., Fornaro, M., De Berardis, D., Perna, G., Pompili, M., & Bellantuono, C. (2016). Suicide during Perinatal Period: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Correlates. *Frontiers in psychiatry*, 7, 138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00138>

Osborne, L., Clive, M., Kimmel, M., Gispen, F., Guintivano, J., Brown, T., Cox, O., Judy, J., Meilman, S., Braier, A., Beckmann, M. W., Kornhuber, J., Fasching, P. A., Goes, F., Payne, J. L., Binder, E. B., & Kaminsky, Z. (2016). Replication of Epigenetic Postpartum Depression Biomarkers and Variation with Hormone Levels. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1648–1658. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.333>

Payne, J. L. (2017). Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *The Psychiatric clinics of North America*, 40(2), 217–238. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.01.001>

Pearlstein, T., & Steiner, M. (2008). Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 33(4), 291–301.

Piette, P. (2020). The pharmacodynamics and safety of progesterone. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 69, 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.002>

Polo-Kantola, P. (2011). Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas*, 68(3), 224–232.

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.12.009>

- Rai, D., Zitko, P., Jones, K., Lynch, J., & Araya, R. (2013). Country- and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevel cross-national comparison. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(3), 195–203. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.112482>
- Raup, J., & Myers, J. (1989). *El síndrome del nido vacío: ¿mito o realidad?* *J Counseling Dev*, 68: 180–183.
- Rosenberg, A. L. (2015). Treating comt and mao: the hormonal cause of stress and anxiety. August 27, 2015. Disponible en: <https://www.beyondmthfr.com/treating-comt-and-mao-the-hormonal-cause-of-stress-and-anxiety/>
- Santin, A. P., & Furlanetto, T. W. (2011). Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *Journal of thyroid research*, 2011, 875125. <https://doi.org/10.4061/2011/875125>
- Santoro, N., Crawford, S. L., El Khoudary, S. R., Allshouse, A. A., Burnett-Bowie, S. A., Finkelstein, J., Derby, C., Matthews, K., Kravitz, H. M., Harlow, S. D., Greendale, G. A., Gold, E. B., Kazlauskaitė, R., McConnell, D., Neal-Perry, G., Pavlovic, J., Randolph, J., Weiss, G., Chen, H. Y., & Lasley, B. (2017). Menstrual Cycle Hormone Changes in Women Traversing Menopause: Study of Women's Health Across the Nation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(7), 2218–2229. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-4017>
- Sayres Van Niel, M., & Payne, J. L. (2020). Perinatal depression: a review. *Cleveland Clin J Med*, 87(5): 273-277. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19054>
- Shanmugan, S., & Epperson, C. N. (2014). Estrogen and the prefrontal cortex: towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Human brain mapping*, 35(3), 847–865. <https://doi.org/10.1002/hbm.22218>
- Stute, P., Spyropoulou, A., Karageorgiou, V., Cano, A., Bitzer, J., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., Erkkola, R., Goulis, D. G., Lindén Hirschberg, A., Kiesel, L., Lopes, P., Pines, A., Rees, M., van Trotsenburg, M., Zervas, I., & Lambrinoudaki, I. (2020). Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*, 131, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.002>
- Sundström-Poromaa, I., Comasco, E., Sumner, R., & Luders, E. (2020). Progesterone - Friend or foe?. *Frontiers in neuroendocrinology*, 59, 100856. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100856>
- Timur, S., & Sahin, N. H. (2010). The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 17(3), 545–551. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cf8997>
- Wakefield, J.C. (2022). Klerman's "credo" reconsidered: neo-Kraepelinianism, Spitzer's views, and what we can learn from the past. *World Psychiatry*, 21: 4-25. <https://doi.org/10.1002/wps.20942>
- Woods, N. F., Smith-DiJulio, K., Percival, D. B., Tao, E. Y., Mariella, A., & Mitchell, S. (2008). Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause (New York, N.Y.)*, 15(2), 223–232. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181450fc2>
- World Health Organization. (2015). Thinking healthy: a manual for psychosocial management of perinatal depression, WHO generic field-trial version 1.0, 2015. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152936>
- Yum, S. K., Yum, S. Y., & Kim, T. (2019). The problem of medicating women like the men: conceptual discussion of menstrual cycle-dependent psychopharmacology. *Translational and clinical pharmacology*, 27(4), 127–133. <https://doi.org/10.12793/tcp.2019.27.4.127>
- Zachar, P., & Kendler, K. S. (2014). A diagnostic and statistical manual of mental disorders history of premenstrual dysphoric disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 202(4), 346–352. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000128>



CAPITULO 8

DEPRESIÓN Y DIABETES

“Las personas que experimentaron agobio significativo en la vida, tristeza o una larga tristeza, son más propensas a sufrir de diabetes”.

Thomas Willis, 1674.

El alarmante aumento de las enfermedades crónicas está apremiando cada vez más a los sistemas de salud en todo el mundo (Adler-Waxman, 2017), y ampliamente se ha propuesto a la atención primaria como una posible solución para abordar este problema (Starfield et al., 2005), ya que las características de las afecciones crónicas hacen que la atención primaria sea el nivel ideal de atención para manejarlas y tratarlas (Jiménez et al., 2020). La asociación de la depresión y la diabetes realizada por T. Willis (Sartorius, 2018) fue observada y reportada en varios países, pero no fue hasta la segunda parte del siglo XX que una serie de estudios epidemiológicos demostraron que la depresión es más probable que ocurra en personas con diabetes, independientemente de si los individuos saben de su diabetes (Lloyd et al., 2012).

Las estimaciones actuales de la prevalencia mundial de la depresión indican que 350 millones de personas la padecen (World Health Organization, 2020), y de manera similar, se estima que la prevalencia mundial de la diabetes es de más de 400 millones de personas (World Health Organization, 2020). La prevalencia de trastornos depresivos en diabéticos es de 10% al 15%, aproximadamente el doble que en los no diabéticos.

Hay una serie de factores de riesgo identificados en la aparición de diabetes

y depresión incluyendo, bajo peso al nacer, eventos adversos en la infancia, estilo de vida y obesidad (Bădescu et al., 2016), y hay una abundante evidencia que indica que las complicaciones de la diabetes aumentan significativamente el riesgo de depresión.

La relación entre la depresión y las complicaciones de la diabetes (y la experiencia angustiante de vivir con diabetes) no es probable que sea explicable por un modelo simple de enfermedad por estrés. Es más probable que los factores de riesgo comunes operen a través de una variedad de mecanismos biológicos. Por ejemplo, podría ser que las experiencias adversas de la infancia preparen el terreno para el Trastorno Depresivo, pero, al mismo tiempo, conduzcan a la producción de citoquinas, lo que a su vez puede conducir a la resistencia a la insulina (y la diabetes tipo 2), así como puede influir en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) y la aparición de otros trastornos, por ejemplo, los relacionados con la disfunción endotelial. El riesgo de recurrencia entre hermanos para la Diabetes Mellitus 2 (DM2) (Anderson et al., 2001), y la agregación familiar de la diabetes, también se ha relacionado con genes inflamatorios, los que tienen un probable papel en el origen de los Trastornos Depresivos.

Se conoce que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos depresivos, con o sin diabetes. Una revisión sistemática de la evidencia indicó que el 27% de las mujeres con diabetes desarrollaron trastornos depresivos, que es, aproximadamente, un tercio más alto que en hombres con diabetes, de los cuales el 18% desarrolló depresión (Kozhimannil et al., 2009). Esto podría explicarse en parte por el hecho de que las mujeres experimentan más eventos negativos en la vida y experimentan cambios hormonales significativos durante el embarazo y el postparto; durante el período perinatal las mujeres con diabetes tienen dos veces más depresión que sus pares no diabéticos (Liu et al., 2021).

La migración se asocia con tasas más altas de depresión, de diabetes y de comorbilidad de depresión y diabetes en los migrantes. Las razones de eso incluyen las tensiones relacionadas con la migración y los cambios significativos en el estilo de vida y los patrones dietéticos.

Los resultados indican que las condiciones comunes, a menudo comórbidas, de TDM y DM2 tienen un nexo etiológico. Se han identificado un total de 244 DEG (Genes Expresados Diferencialmente) superpuestos entre el TDM y la DM2. Los DEG superpuestos están involucrados en gran medida en la función inmune, la formación y eliminación de beta-amiloide y la muerte neuronal. TDM y DM2 convergen mecánicamente tanto en el sistema inmune como en los procesos de senescencia (Carroll et al., 1980). En el estudio INTERPRET-DD realizado en 14 países (Argentina fue uno de ellos) calculando la prevalencia de TDM en pacientes con DM2 y su alto nivel de sub-diagnóstico (Lloyd et al., 2018), uno de los autores, Álvarez y col, en un estudio realizado en Argentina hallaron que en los pacientes con DM2 y Depresión está bloqueado el RCD (test de respuesta al cortisol al despertar) en un alto porcentaje (Álvarez

et al., 2020). Dado que la depresión se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular, podría utilizarse el test de RCD como biomarcador de la misma y podría servir para estratificar esta sub-población de alto de riesgo. En los casos de depresión moderada-severa se encontró que estuvo asociada a peor control glucémico, por lo tanto, diagnosticar y tratar adecuadamente la depresión en DM2 podría contribuir a prevenir la aparición o progresión de complicaciones crónicas (Hayes & Ettigi, 1983). Estos estudios hacen recordar al uso del Test de supresión de la dexametasona empleado para la detección de marcadores biológicos en el TDM (Nieman, 2012), hace varias décadas atrás, dejado de lado por una tasa de falsos positivos del 30% en enfermedades crónicas, obesidad, trastornos psiquiátricos e individuos normales (van der Feltz-Cornelis et al., 2021).

La comorbilidad de depresión de distinta gravedad a veces puede llegar al 30% por la gravedad de los síntomas diabéticos, especialmente cuando los valores de hemoglobina glicosilada (HbA 1c) son elevados, a pesar de estar con tratamiento, con episodios frecuentes de hipoglucemia y con aumento en la variabilidad de los registros de glucemia, entre otros factores (Mukherjee & Chaturvedi, 2019).

La tendencia creciente de TDM en pacientes con diabetes es clara, persistente y crónica. Por ello la atención de ambas es importante en el manejo de la depresión en la diabetes (Suárez Richards & Pujol, 2013).

Tanto el pronóstico de la diabetes como el de la depresión, en cuanto a complicaciones, resistencia al tratamiento y mortalidad, es peor cuando ambas entidades aparecen comórbidas que cuando lo hacen por separado.

Los problemas macro y microvasculares asociados a la diabetes, como disfunción eréctil y enfermedad de pie diabético, también son favorecedores de descompensación depresiva, aunque la relación causal sigue siendo controvertida.

**AUNQUE UN NÚMERO SIGNIFICATIVO
DE PACIENTES CON DIABETES
SUFREN DE DEPRESIÓN RELACIONADA
CON LA DIABETES, LA MAYORÍA DE ELLOS
PERMANECEN SIN DIAGNOSTICAR
Y SIN TRATAMIENTO.**

La brecha de tratamiento sugiere la necesidad de realizar exámenes de rutina para la depresión en pacientes con diabetes. Las intervenciones psicológicas específicas de la diabetes pueden resultar útiles para mejorar el autocontrol tanto de la diabetes como de la depresión. El tratamiento de la depresión en pacientes con diabetes puede mejorar el control de esta última (Sartorius & Cimino, 2012).

Los hallazgos indican que el tratamiento de la depresión mediante psicoterapia

pia o con medicamentos (ISRS) debe combinarse con la educación para lograr el autocuidado de la diabetes y el control de la glucosa. Se pueden lograr resultados aún mejores mediante la atención colaborativa, combinando la detección de la depresión y orientando al equipo del servicio de salud. Para ello se ha propuesto:

- Educación del paciente.
- Presencia de profesionales de la salud coparticipes en el sistema de atención primaria (para rastrear los efectos del tratamiento, efectos secundarios, adherencia al tratamiento y para brindar apoyo a los cambios necesarios en el comportamiento).
- Supervisión del número de casos por parte de un psiquiatra (ajustando la intensidad de la atención al desarrollo del cuadro clínico).

La noción de que el tratamiento de la depresión debe ir de la mano con el tratamiento de la diabetes y con el cambio del comportamiento adverso para la salud (el estilo de vida sedentario, la obesidad, el tabaquismo) ha ganado gradualmente aceptación general, y se espera que conduzca a cambios en la organización en los sistemas de salud. Cuanto más fuerte sea la orientación de atención primaria, mejores serán los resultados de salud que se obtengan (Starfield et al., 2005). Una de las funciones principales de la atención primaria implica el diagnóstico y tratamiento de afecciones crónicas. La diabetes y la depresión, dos afecciones crónicas muy prevalentes, forman parte de la mayoría de las visitas ambulatorias no referidas a los médicos de consultorio (Finley et al., 2018).

Referencias bibliográficas

Adler-Waxman, A. (2017). *This is the biggest challenge to our health*. World Economic Forum.

Álvarez, A., Kozak, A., et al. (2020). Evaluación de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal a través del test de respuesta del cortisol al despertar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con y sin depresión: Estudio Multicéntrico Argentino (EMA-1). *Revista Sociedad Argentina Diabetes*, 54(3): 132-139.

Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*, 24(6), 1069-1078.
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>

Bădescu, S. V., Tătaru, C., Kobylinska, L., Georgescu, E. L., Zahiu, D. M., Zăgrean, A. M., & Zăgrean, L. (2016). The association between Diabetes mellitus and Depression. *Journal of medicine and life*, 9(2), 120-125.

Finley, C. R., Chan, D. S., Garrison, S., Korownyk, C., Kolber, M. R., Campbell, S., Eurich, D. T., Lindblad, A. J., Vandermeer, B., & Allan, G. M. (2018). What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 64(11), 832-840.

Carroll, B. J., Greden, J. F., Feinberg, M., James, N. M., Haskett, R. F., Steiner, M., & Tarika, J. (1980). Neuroendocrine dysfunction in genetic subtypes of primary unipolar depression. *Psychiatry research*, 2(3), 251-258.
[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(80\)90017-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(80)90017-7)

Hayes, P. E., & Ettigi, P. (1983). Dexamethasone suppression test in diagnosis of depressive illness. *Clinical pharmacy*, 2(6), 538-545.

Jimenez, G., Tyagi, S., Osman, T., Spinazze, P., van der Kleij, R., Chavannes, N. H., & Car, J. (2020). Improving the Primary Care Consultation for Diabetes and Depression Through Digital Medical Interview Assistant Systems: Narrative Review. *Journal of medical Internet research*, 22(8), e18109. <https://doi.org/10.2196/18109>

- Kozhimannil, K. B., Pereira, M. A., & Harlow, B. L. (2009). Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA*, 301(8), 842–847. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.201>
- Liu, D., McIntyre, R. S., Li, R., Yang, M., Xue, Y., & Cao, B. (2021). Genetic association between major depressive disorder and type 2 diabetes mellitus: Shared pathways and protein networks. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 111, 110339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110339>
- Lloyd, C. E., Roy, T., Nouwen, A., & Chauhan, A. M. (2012). Epidemiology of depression in diabetes: international and cross-cultural issues. *Journal of affective disorders*, 142 Suppl, S22–S29. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70005-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70005-8)
- Lloyd, C. E., Nouwen, A., Sartorius, N., Ahmed, H. U., Alvarez, A., Bahendeka, S., Basangwa, D., Bobrov, A. E., Boden, S., Bulgari, V., Burti, L., Chaturvedi, S. K., Cimino, L. C., Gaebel, W., de Girolamo, G., Gondek, T. M., de Braude, M. G., Guntupalli, A., Heinze, M. G., Ji, L., ... Xin, Y. (2018). Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 35(6), 760–769. <https://doi.org/10.1111/dme.13611>
- Mukherjee, N., & Chaturvedi, S. K. (2019). Depressive symptoms and disorders in type 2 diabetes mellitus. *Current opinion in psychiatry*, 32(5), 416–421. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000528>
- Nieman, L. K. (2012). *Adrenal Cortex, Dexamethasone Suppression Tests*. Twenty Fourth Edition. Goldman's Cecil Medicine.
- Sartorius, N., & Cimino, L. (2012). The Dialogue on Diabetes and Depression (DDD): Origins and achievements. *Journal of affective disorders*, 142 Suppl, S4–S7. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70003-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70003-4)
- Sartorius, N. (2018). Depression and diabetes. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(1), 47–52. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius>
- Starfield, B., Shi, L., & Macinko, J. (2005). Contribution of primary care to health systems and health. *The Milbank quarterly*, 83(3), 457–502. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x>
- Suárez Richards, M., Pujol, S. (2013). *La depresión en la consulta médica*. Editorial Polemos.
- van der Feltz-Cornelis, C., Allen, S. F., Holt, R., Roberts, R., Nouwen, A., & Sartorius, N. (2021). Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 11(2), e01981. <https://doi.org/10.1002/brb3.1981>
- World Health Organization. (2020). *Depression*. Jan 30, [2019-12-09].
- World Health Organization. (2020). *Diabetes*. Jun 08, [2019-12-09].



CAPITULO 9

DEPRESIÓN Y ADULTOS MAYORES

La depresión en los ancianos a menudo no es diagnosticada ni tratada. En las etapas avanzadas de la vida es común la aparición de una disminución en la velocidad cognitiva y la motilidad, frecuentes condiciones médico generales y algún grado de pérdida de la independencia. El error imperdonable es considerar a la depresión como parte de una reacción esperable a estas situaciones y a las diversas pérdidas. Si el estado depresivo formara parte de un proceso lógico ante duelos, enfermedades, soledad, escasa expectativa de vida o exceso de tiempo ocioso, entonces la depresión no sería una condición médica a remediar. Muchas veces la depresión es una complicación de uno o más duelos a esta edad. Para algunos ancianos los procesos de duelo son difíciles pues su resolución implica una conexión con nuevos objetos equivalentes al perdido, pero ocurre, muchas veces, que para ellos los nuevos objetos no existen.

Si bien el deterioro cognitivo se puede asociar con depresión, cuando la depresión ocurre en ancianos sanos, las dificultades en la atención, la pérdida de fluidez o lentitud para pensar, asociar ideas, calcular o evocar, pueden remedar un trastorno cognitivo. En la depresión el paciente generalmente lo sufre, se queja y conserva crítica de estas fallas. No obstante, a veces el diagnóstico diferencial ofrece dificultades. No es buena práctica formular un diagnóstico de trastorno cognitivo con rapidez, sin evaluar adecuadamente al paciente. Nunca debemos olvidar que los estados depresivos pueden provocar fallas cognitivas que son producto de un cerebro deprimido en una persona de edad avanzada. Estas fallas, en el contexto clínico de una depresión, mejoran con antidepresivos.

Diversas enfermedades que son de incidencia elevada en la vejez, suelen cursar con síntomas depresivos: por ejemplo, las afecciones coronarias, renales,

cerebrovasculares, la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico y las afecciones reumatológicas, se asocian en la mitad de los casos con depresión.

La depresión no es una parte normal del envejecimiento, nunca nos cansaremos de enfatizar este concepto. Los adultos mayores tienden a quejarse más sobre lo físico en lugar de manifestar los signos y síntomas emocionales de la depresión, por lo que el problema muchas veces pasa inadvertido. Los varones suelen tener más dificultades para afrontar la pérdida de la autonomía plena. Cuando fallecen sus esposas se vuelven vulnerables por la falta de práctica en el desarrollo de las tareas del hogar y del cuidado. Además, se alejan más de sus familias y suelen contar con menos redes de relación social y de apoyo informal (García Martínez et al., 2006). El suicidio se encuentra entre las primeras diez causas de muerte con 65 años o más. Estas tasas incluyen el suicidio pasivo, que entraña inanición, abuso de alcohol, abuso o sobredosis de los medicamentos que son necesarios (Suárez Richards & Pujol, 2009).

Alrededor del 10 al 12% de los pacientes añosos hospitalizados con enfermedades médicas y un 12 a un 14% de los que se alojan en residencias para ancianos sufren de Trastorno Depresivo Mayor (TDM), y un número más elevado experimenta síndromes depresivos menos graves (Alexopoulos et al., 1997).

Más allá de los factores mencionados inherentes a las consecuencias del proceso normal de la senectud, la enfermedad cerebrovascular contribuye al desarrollo y severidad depresiva en los adultos mayores debido a lesiones isquémicas de la sustancia blanca en las proyecciones de las estructuras límbicas subcorticales a la corteza frontal o en los tractos corticales de sustancia blanca frontal. La depresión se ha asociado con infartos cerebrales, aun sin que se presenten síntomas neurológicos evidentes. Las citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 y 6 (IL1 e IL6) y el factor de necrosis de los tejidos α (TNF- α) son liberados después de la lesión del endotelio vascular y dado que las citocinas proinflamatorias están relacionadas con aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, es posible que la inflamación predisponga tanto a la depresión como a la enfermedad vascular en forma simultánea, de manera que la inflamación intervendría en un círculo vicioso de depresión que lleva a inflamación, lo cual desencadena enfermedad vascular que produce más inflamación y aumenta el riesgo de depresión. La enfermedad de pequeños vasos es un trastorno de las pequeñas arteriolas perforantes, capilares y probablemente vénulas cerebrales, que causa diversas lesiones observables en el examen anatomopatológico, en la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) del SNC. Las lesiones típicas de los pequeños vasos son hiperintensidades de la sustancia blanca en neuroimágenes, lagunas, microhemorragias, siderosis superficiales, espacios perivasculares y microinfartos.

Numerosas personas afectadas permanecen asintomáticas, pero el aumento del número y el tipo de lesiones y la combinación de las mismas se asocian con deterioro cognitivo, demencia, depresión, problemas de movilidad, aumento

del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y peor evolución tras un ACV (Wardlaw et al., 2019).

Las consideraciones a tener en cuenta en el tratamiento son los cambios farmacocinéticos relacionados con la edad, las interacciones medicamentosas producto de la politerapia y el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos. En un meta-análisis, se ha mostrado que la farmacoterapia es segura y, en general, bien tolerada para el TDM mayor en ancianos. Se recomienda comenzar con una dosis baja y gradualmente aumentarla en función de la respuesta clínica. Sin embargo, lo habitual es que se necesiten dosis completas de los medicamentos, aunque se puede observar una respuesta más lenta. La edad avanzada es un factor de riesgo para la recaída ante la interrupción de los antidepresivos, por lo que se recomienda un tratamiento de mantenimiento de dos años o más (Lam, 2018). En general los ISRS se siguen considerando antidepresivos de primera línea para ancianos. Los efectos adversos pueden ser los síntomas digestivos, la hiponatremia y la hemorragia digestiva en quienes toman AINEs. No hay que dejar de lado lo importante que es la contención y ayuda familiar. Cuando se enferma un miembro viejo de la familia la ansiedad está reforzada por sentimientos de culpa, desamparo, temores sobre el propio futuro y se traduce en desconcierto ante la falta de conocimientos sobre cómo comportarse. La familia no entiende lo que pasa y lo primero que busca y necesita son explicaciones (Salvarezza, 2011).

Depresión y ACV

La depresión post ACV (DPACV) ha sido asociada (Morris et al., 1993) con:

- Recuperación funcional pobre (puede retrasar la recuperación en 2 años).
- Resultados sociales pobres.
- Reducción de la calidad de vida.
- Disminución de la capacidad para cumplir con el plan de rehabilitación.
- Aumento de deterioro cognitivo.

Los factores de predicción de una DPACV son:

- Edad mayor de 68 años.
- Llanto en los primeros días.
- Llanto patológico (tipo llanto espasmódico), llorar y reír casi al mismo tiempo o ante el mismo estímulo (síndrome pseudobulbar por lesiones de vías cortico bulbares).
- Emotividad lábil, congruente con el estado de ánimo, pero que el paciente no puede controlar ni detener.

Alrededor del 40% de los que tienen DPACV desarrollan síntomas depresivos dentro de los 3 meses, después del alta hospitalaria. A los 6 meses, la mayoría de los pacientes continúan teniendo síntomas y el curso es distinto para la depresión mayor y menor. En muchas ocasiones se superponen los síntomas

afectivos con otros derivados de las lesiones cerebrales, como fallas cognitivas, apatía, fatiga y falta de motivación (Gaete & Bogousslavsky, 2008), que se pueden encontrar en el 23 al 57% de los pacientes con ictus sin correlación con la depresión, particularmente cuando las lesiones afectan los lóbulos frontales. La apatía, en estos casos, no conlleva el sufrimiento subjetivo de la falta de deseo que suele tener el deprimido. Entre los diferentes estudios, la prevalencia de la depresión post ictus es muy variable y depende en gran medida de la metodología del estudio en particular y de la población seleccionada para el estudio. Whyte y Mulsant revisaron varios estudios de la depresión postictus y encontraron que la prevalencia varía de 6 a 34%, dependiendo del lugar y el tiempo del estudio (Whyte & Mulsant, 2002). La duración media ha sido observada en poco menos de un año, con un pico de incidencia entre 3 y 6 meses después del ACV. La remisión espontánea de la depresión por lo general se produce dentro de 1-2 años, pero también se llega a 3 años o más.

Es interesante el hecho de que el grado de discapacidad funcional que provoca la enfermedad cerebrovascular, no predice el riesgo de depresión. Pacientes con secuelas graves pueden no sufrir humor depresivo mientras que otros sin signos de foco pueden tener presentar un episodio depresivo mayor. No obstante, conviene señalar que la presencia de un estado depresivo dificulta la recuperación funcional del lesionado cerebral vascular cualquiera sea el tipo de compromiso funcional (Fogel et al., 1996).

Se ha intentado correlacionar los sitios de la lesión con el inicio de la depresión. Unmeta-análisis (Robinson, 2003) encontró una asociación entre depresión y localización de la lesión: frontal izquierdo y ganglios basales izquierdos, durante los primeros 2 meses después del ACV. No obstante, siempre recordemos que la explicación de por qué se produce un estado depresivo a posteriori de un ACV, es multifactorial y biopsicosocial, y no constreñida a la topografía de la lesión cerebral.

Así como el ACV puede generar depresión, la depresión es un factor de riesgo para sufrir ictus cerebrales. Las mujeres con depresión tienen 2,4 veces más riesgo de tener ACV que las que no padecen depresión (Jackson, & Mishra, 2013).

Los posibles mecanismos pueden implicar desregulación hipotalámica-pituitaria-adrenal relacionada con el estrés que pueden aumentar las catecolaminas circulantes, la disfunción endotelial y la activación plaquetaria, que culmina en un estado de hipercoagulación. Por supuesto que las personas con depresión, además, son menos capaces de cumplir con las recomendaciones de tratamiento o mantener un estilo de vida saludable.

Tratamiento de la depresión post ACV

Un meta-análisis de investigación pertinente muestra que el tratamiento con un ISRS se asocia con riesgo de hemorragia cerebral, pero que el riesgo abso-

luto es bajo. Sin embargo, los médicos que tratan a pacientes con alto riesgo de hemorragia intracraneal (HIC), como los alcohólicos, los que tienen insuficiencia hepática, los que toman anticoagulantes o los que tienen antecedentes de ACV previos, deberían utilizar antidepresivos no serotoninérgicos. Debido a que los ACV hemorrágicos son raros, el aumento del riesgo real para la persona promedio es muy bajo. En términos de riesgo absoluto, los investigadores estiman que hay un episodio de hemorragia intracerebral adicional por cada 10.000 personas tratadas con ISRS al año. En general, se sostiene, que estos resultados no deben disuadir a nadie de tomar un ISRS cuando es necesario. Pero los médicos pueden considerar otros tipos de antidepresivos para las personas que ya tienen factores de riesgo, como los señalados (Hackam & Mrkobrada, 2012). Algunos agentes, como la mirtazapina, puede ser preferencial para tratar la falta de apetito u otros síntomas vegetativos en algunos pacientes.

Depresión y Enfermedad de Parkinson

La depresión es muy prevalente en la Enfermedad de Parkinson (EP) y puede aparecer antes o después de los trastornos motores. En un metaanálisis, la prevalencia encontrada fue de 46%, casi 10 veces más que en la población general (Cummings, 1992). Un trabajo de investigación con una cohorte de 56.000 personas con Trastorno Bipolar (TBP) halló un interesante dato: aproximadamente 1 de cada 140 (0,7%) de los pacientes con TBP habían desarrollado la enfermedad de Parkinson, mientras que la prevalencia de la enfermedad de Parkinson entre los pacientes que no tenían TBP fue de solo 1 en 1.000 (0,1%). Esta asociación no ha sido tan estudiada como la de la depresión monopolar y requiere más investigaciones futuras (Huang et al., 2019).

La depresión puede aparecer como un trastorno previo a una EP, este aserto fue confirmado en un estudio de personas atendidas en el nivel primario de atención en el Reino Unido. Se analizaron 11 millones de casos con sus historias de consultas previas en al menos el año previo a la fecha índice. La depresión fue el trastorno psiquiátrico de mayor incidencia en pacientes que recibirían posteriormente el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, de manera que, en los 2 años previos, el 10% de este grupo presentó dicho cuadro clínico, en comparación con el 4% del grupo control (RR: 2.15; IC 95%: 1.85-2.49) (Schrag et al., 2015).

El mayor problema que acompaña a esta condición, como sucede con otras afecciones crónicas, es que suele desestimarse por considerarla “comprensible”, con razonamientos tales como: “¡Quién no estaría deprimido si tuviera la Enfermedad de Parkinson...!”. A pesar de que el vínculo bioquímico entre EP y depresión no ha sido firmemente establecido, la conexión clínica es clara y es importante reconocer la depresión para atenderla apropiadamente (Parkinson’s Disease Foundation, 2006). El hecho que la depresión suele ser un desorden que aparece antes del síndrome motor característico y, por ende, an-

tes del diagnóstico clínico de EP, echa por tierra el argumento de la depresión como reacción al diagnóstico o a la discapacidad.

La depresión no se correlaciona con la edad del paciente, ni con el tiempo de evolución de la Enfermedad de Parkinson ni con la edad de inicio de esta. Clínicamente prevalece la irritabilidad, el pesimismo por el futuro, la tristeza, ideación suicida, ansiedad, una reconcentración en las molestias físicas (los dolores musculares son altamente frecuentes en la EP), la falta de motivación por el mundo exterior y la pérdida de las habilidades para afrontar el estrés. No suelen presentar sentimientos de culpa, auto-denigración o ideas de merecimiento de castigo. Es muy interesante tener en cuenta que la depresión afecta más incisivamente la calidad de vida de las personas con EP que la severidad del síndrome motor. Varios estudios han demostrado que los puntajes obtenidos en las escalas de calidad de vida son más bajos en correlación con la depresión que con el temblor o la rigidez (Schrag et al., 2000).

Se ha considerado, aunque es tema de controversia, el valor de la depresión como factor de riesgo para el desarrollo de demencia. Hay que recordar que la depresión en sí misma suele empeorar el desempeño en pruebas cognitivas. Del mismo modo, la enfermedad de Parkinson suele causar déficit cognitivo de perfil fronto-subcortical (disfunción ejecutiva, adquisición de nuevas destrezas, fallas en la atención, pérdida de la fluencia verbal, fallas en la evocación, enlentecimiento global del pensamiento), que no llegan a evolucionar a la discapacidad o pérdida de la autonomía de la demencia, actualmente llamada, Trastorno Neurocognitivo Mayor (DSM 5). La dificultad para el diagnóstico de depresión en la EP puede ocurrir por la superposición con síntomas propios de esta enfermedad que parecen depresivos, como el retraso psicomotor y la hipomimia.

La apatía suele observarse mucho en enfermos con EP aunque no tengan depresión. Obedece a la disminución de aferencias dopaminérgicas en la zona del cerebro más relacionada con el placer y la recompensa (corteza del cíngulo). Los hallazgos en los últimos años han permitido desarrollar este concepto pues no resultaba claro si la apatía era un signo distintivo de la EP o simplemente un síntoma de depresión. En un estudio con 80 pacientes sin depresión, se observó apatía en 29% (Cassels, 2006). La apatía, a diferencia de la depresión, no mejora con antidepresivos.

Tratamiento de la depresión en la EP

La depresión en la EP se relaciona en su fisiopatología más con la depleción de serotonina y noradrenalina que de dopamina. Los antidepresivos más efectivos son, pues, los que actúan en estos dos niveles de neurotransmisión. Estudios a doble ciego han mostrado la efectividad de los ATD TC, especialmente con perfil noradrenérgico (desipramina, nortriptilina, imipramina), pero no se prefieren de primera elección por el efecto alfa bloqueante que puede agravar la pérdida de los reflejos posturales por hipotensión ortostática y mayor riesgo de caídas.

Además, la acción anticolinérgica puede impactar en la esfera cognitiva.

Un metaanálisis de estudios, placebo controlados, sobre tratamientos de la depresión en la EP (publicados durante 30 años) sobre un total de 381 pacientes, concluyó que la elección del ATD debe basarse primeramente en el perfil, más favorable posible, de efectos adversos (Klaassen et al., 1995). La venlafaxina y desvenlafaxina son alternativas eficientes y seguras. Los ISRS son efectivos, pero tienen el inconveniente de que pueden agravar algunos síntomas extrapiramidales, como temblor, disturbios en la marcha, rigidez (especialmente descrito con fluoxetina y paroxetina). Esta observación está en controversia, pues se ha comunicado recientemente que el posible efecto perjudicial de la fluoxetina sobre el componente motor, siempre tan mencionado, es clínicamente irrelevante (Seppi et al., 2011). Se ha propuesto que los IRNS o duales serían más eficaces en comparación con los ISRS, debido al incremento del nivel de noradrenalina que generan en los lóbulos frontales. No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre ambos tipos de drogas al evaluar la mejoría sintomática (Takahashi et al., 2019). Los ISRS están contraindicados cuando se usa el antiparkinsoniano seligilina (IMAO-B) por el riesgo de que se provoque un síndrome serotoninérgico.

La psicoterapia administrada al paciente y la psicoeducación a la familia son muy necesarias para lograr manejo del estrés, relajación y nuevos aprendizajes a fin de afrontar las relaciones sociales en esta condición. El ejercicio es una efectiva herramienta para ayudar tanto a mejorar los síntomas motores como depresivos (Menza, 2004).

Depresión y Demencias

El Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría, en la 5ta edición, suplantó el término demencia por el de Trastorno Neurocognitivo Mayor (American Psychiatric Association, 2014). En la intersección depresión-alteraciones cognitivas se deben analizar clínicamente las siguientes alternativas diagnósticas (Vallejo Ruiloba, & Gastó Ferrer, 2000):

- **Distorsión Mnésica de la Depresión:** las personas con estado depresivo, habitualmente se quejan de su rendimiento cognitivo, especialmente la atención y concentración, la velocidad mental, la evocación mnésica y la capacidad para tomar decisiones. Estas alteraciones cognitivas se presentan de manera más brusca que en los trastornos neurocognitivos
- **Depresión con Disfunción Cognitiva:** las personas con trastorno depresivo recurrente están propensas a sufrir, a medida que se suceden los episodios, declinación cognitiva ("scar", huella) que abarcan predominantemente las funciones ejecutivas (Suárez Richards et al., 2021).
- **Trastorno Cognitivo fármaco inducido:** pacientes con uso crónico de benzodiazepinas o de antidepresivos con acción anticolinérgica (algunos tricíclicos y algunos antipsicóticos).

- **Síntomas Depresivos en Demencia:** es fundamental diferenciar a través de la anamnesis y de una evaluación clínica minuciosa estas posibles variantes, para evitar conductas iatrogénicas diagnósticas y/o terapéuticas que puedan complicar severamente el futuro en la vida de la persona. La depresión es más común en los trastornos neurocognitivos de origen vascular. No obstante, su prevalencia no es desestimable en la enfermedad de Alzheimer (EA). Hasta el 85% de las personas con EA pueden tener síntomas depresivos y, a veces, estos son los primeros síntomas. Como las alteraciones cognitivas, del sueño o del apetito, el retardo psicomotor y el desinterés por las actividades pueden existir en la demencia sin involucrar al estado de ánimo, a veces cuesta mucho tomarlo en consideración, máxime cuando el paciente no puede dar cuenta de su subjetividad. De allí la necesidad de agudizar el ojo y el oído clínicos.

En las personas con demencia, la depresión suele cursar con ansiedad, aprehensión, “malos presentimientos”, alteraciones autonómicas, expresiones motoras como temblores, intranquilidad, sobresaltos, deambulación e inquietud. En los pacientes con Trastorno Neurocognitivo Fronto-temporal, el estado depresivo es frecuente, pero hay pocos datos porque se suele contaminar con los trastornos del lenguaje y la apatía propios de esta enfermedad (Chakrabarty et al., 2015).

Tratamiento de la depresión en las demencias

Se recomiendan los ISRS ya que, además de mejorar el humor, suelen tener un efecto sobre la ansiedad, la agitación y las alteraciones del ritmo sueño vigilia, tan frecuentes en las personas con demencia (Cummings, 2003). Se debe procurar no usar benzodiazepinas por no tener respuestas predecibles en las demencias: pueden generar confusión y aumentar la agitación o provocar sedación excesiva.

Una buena alternativa para los síntomas depresivos, de ansiedad y del sueño, en la demencia, es el antidepresivo trazodone. En pacientes que asocian depresión y déficit cognitivo, la vortioxetina sería de especial utilidad para el tratamiento, ya que aumenta la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y colinérgica en la corteza prefrontal (Elmaadawi et al., 2015). Las pruebas de los ensayos clínicos no apoyan la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados a la demencia (Scuteri et al., 2021).

Un interesante análisis de estudios demostró que una psicoterapia apropiada, enfocada a ayudar a las personas con demencia a usar estrategias para reducir la angustia mejoran su bienestar y son efectivas para reducir los síntomas de la depresión (Orgeta et al., 2022).

Referencias bibliográficas

- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of general psychiatry*, 54(10), 915–922. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006>
- American Psychiatric Association. (2014). *DSM-5*. Panamericana.
- Cassels, C. (2006). *Apathy can exist without depression in Parkinson's Disease*. Medscape Medical news.
- Cummings J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*, 149(4), 443–454. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.4.443>
- Cummings, J. L. (2003). *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Atlas medical Publishing Ltd.
- Chakrabarty, T., Sepehry, A. A., Jacova, C., & Hsiung, G. Y. (2015). The prevalence of depressive symptoms in frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 39(5-6), 257–271. <https://doi.org/10.1159/000369882>
- Elmaadawi, A. Z., Singh, N., Reddy, J. (2015). Prescriber's guide to using 3 new antidepressants: Vilazodone, levomilnacipran, vortioxetine. *Current Psychiatry*, 14(2), 28-29, 32-26.
- Scuteri, D., Vulnera, M., Piro, B., Bossio, R. B., Morrone, L. A., Sandrini, G., Tamburin, S., Tonin, P., Bagetta, G., & Corasaniti, M. T. (2021). Pattern of treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia and pain: evidence on pharmacoutilization from a large real-world sample and from a centre for cognitive disturbances and dementia. *European journal of clinical pharmacology*, 77(2), 241–249. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02995-w>
- Fogel, B. S., Schiffer, R. B., Rao, S. M. (1996). *Neuropsychiatry*. Williams & Wilkins.
- Gaete, J. M. & Bogousslavsky, J. (2008). Post-stroke depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8:1, 75-92. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.1.75>
- García Martínez, A., Rabadán Rubio, J., y col. (2006). *Dependencia y vejez. Una aproximación al debate social*. Arán.
- Hackam, D. G., & Mrkobrada, M. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 79(18), 1862–1865. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f848>
- Huang, M. H., Cheng, C. M., Huang, K. L., Hsu, J. W., Bai, Y. M., Su, T. P., Li, C. T., Tsai, S. J., Lin, W. C., Chen, T. J., & Chen, M. H. (2019). Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study. *Neurology*, 92(24), e2735–e2742. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007649>
- Jackson, C. A., & Mishra, G. D. (2013). Depression and risk of stroke in midaged women: a prospective longitudinal study. *Stroke*, 44(6), 1555–1560. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001147>
- Klaassen, T., Verhey, F. R., Sneijders, G. H., Rozendaal, N., de Vet, H. C., & van Praag, H. M. (1995). Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7(3), 281–286. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.3.281>
- Lam, R.W. (2018). *Depresión*. Oxford Psychiatry Library.
- Menza, M. (2004). *Combating Depression in Parkinson's Disease*. Inc. Spring.
- Morris, P. L., Robinson, R. G., Andrzejewski, P., Samuels, J., & Price, T. R. (1993). Association of depression with 10-year poststroke mortality. *The American journal of psychiatry*, 150(1), 124–129. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.1.124>
- Orgeta, V., Leung, P., Del-Pino-Casado, R., Qazi, A., Orrell, M., Spector, A. E., & Methley, A. M. (2022). Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD009125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009125.pub3>
- Parkinson's Disease Foundation, Inc. (2006). Ask the experts. Question. <https://www.michaeljfox.org/ask-md>.
- Robinson, R. G. (2003). Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biological psychiatry*, 54(3), 376–387. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00423-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00423-2)

Salvareza, L. (2011). *Psicogeriatría. Teoría y Clínica*. Paidós.

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(3), 308–312. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>

Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 14(1), 57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)

Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., Hametner, E. M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 26 Suppl 3(3), S42–S80. <https://doi.org/10.1002/mds.23884>

Suárez Richards, M., Pujol, S. (2009). *La depresión en la vida diaria*. Polemos.

Suárez Richards, M., Pujol, S. y cols. (2021). *Disfunción Cognitiva en la Patología mental*. MT ed.

Takahashi, M., Tabu, H., Ozaki, A., Hamano, T., Takeshima, T., & REBORN study group (2019). Antidepressants for Depression, Apathy, and Gait Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter Randomized Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 58(3), 361–368. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1359-18>

Vallejo Ruiloba, C. & Gastó Ferrer, C. (2000). *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Masson.

Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 684–696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)

Whyte, E. M., & Mulsant, B. H. (2002). Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biological psychiatry*, 52(3), 253–264. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01424-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01424-5)



CAPITULO 10

DEPRESIÓN Y DOLOR

En la práctica del médico generalista y en diversas especialidades, es frecuente ver asociados síntomas depresivos y dolor. Esa presentación clínica está descrita desde hace muchísimos años en la literatura médica, con diversas denominaciones: depresión enmascarada, equivalentes depresivos, algias timopáticas, en las que el dolor toma más el carácter de un sentimiento corporal que de una sensación, y tiene un carácter difuso y global más que de distribución troncular o radicular (López Ibor-Aliño et al., 1981).

En la época actual, los dolores aparecen en varios cuadros clínicos sin compromiso lesional, pero afectando la calidad de vida de la persona y deteriorando diversos aspectos de su vida cotidiana. Así ocurre con los denominados Síndrome Sensitivos Centrales (SSC) como la fibromialgia, la cistitis intersticial, el síndrome de dolor miofascial, el dolor en la articulación temporo-mandibular, el síndrome de intestino irritable con dolor abdominal, etc.

En los síndromes sensitivos centrales no hay necesariamente un estado depresivo, pero su incidencia actual, su relación con un mecanismo de amplificación sensorial central, donde la respuesta a un estímulo doloroso se perpetúa luego de que el estímulo cesó o aun sin estímulo nociceptivo, sugieren coincidencias en relación con situaciones de estrés, la falta de hallazgos micro o macro tisulares, la percepción dolorosa distorsionada, los mecanismos psico-neuro-endócrino-inmunológicos implicados y la frecuente respuesta terapéutica a fármacos antidepresivos.

Algo similar ocurre en el síndrome de fatiga crónica, también clasificado dentro de los SSC, en que la astenia persistente remeda la astenia o fatiga vital propia del círculo de las enfermedades del ánimo (López Ibor, 1979).

Actualmente se sabe que la inducción de un estado de ánimo deprimido interrumpe una parte de los circuitos neurales que regulan las emociones, provocando mayor percepción del dolor (Berna et al., 2010). Las investigaciones han proporcionado evidencias de la existencia de un sistema de modulación del dolor central que puede amortiguar o amplificar las señales nociceptivas de la periferia (Baliki et al., 2008). Se ha demostrado que la serotonina y la norepinefrina suavizan las señales periféricas del dolor; esto explica cómo la depresión, que se asocia a una desregulación de estos neurotransmisores, puede contribuir a la frecuente presencia de síntomas dolorosos. Así, la alteración de uno o ambos neurotransmisores (Verma & Gallagher, 2000) puede aumentar los mensajes de dolor periféricos y los antidepresivos, al mejorar la neurotransmisión, disminuir las señales dolorosas.

Los primeros hallazgos neurobiológicos acerca de la relación entre dolor y estado de ánimo fueron observados al objetivar el efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos, el cual resulta ser independiente de su efecto sobre los síntomas depresivos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no presentaron el mismo nivel de eficacia que los tricíclicos. Esta situación generó las primeras sospechas sobre el rol de la noradrenalina (en particular en su balance con la serotonina) en el efecto analgésico, hipótesis que se reforzó al comprobar que los antidepresivos duales, al igual que los clásicos tricíclicos, tienen efecto en estos síndromes dolorosos, aunque los mismos no estén asociados a un cuadro depresivo completo.

Es evidente que el dolor genera carga de estrés, lo cual podría ser un factor que explique las disfunciones descritas, endocrinas, inflamatorias y de neurotransmisión, tanto en la depresión como en los síndromes de dolor. La vulnerabilidad para presentar ambas condiciones también podría estar mediada por factores genéticos, como ha sido propuesto en estudios poblacionales en que concuerda la asociación dolor con depresión en gemelos, o los que han hallado más familiares de primer grado con depresión entre quienes padecen dolor crónico (Fuentes et al., 2019).

Cuando un dolor no tiene un correlato clínico, radiográfico y/o bioquímico, es aconsejable pensar en un trastorno depresivo de base. Ese dolor, junto a una fatiga inexplicable, trastornos del sueño y modificaciones en la sexualidad, son la constelación más típica del trastorno depresivo que puede presentarse en la consulta médica.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define dolor crónico como el dolor que persiste más allá del tiempo normal de curación (generalmente 3 meses). Varios estudios han demostrado que el desarrollo y persistencia de dolor crónico son fenómenos complejos en los que todas las experiencias de vida, las respuestas al estrés, el aprendizaje, la memoria y las emociones, modifican la percepción del dolor.

Por otro lado, la alexitimia o incapacidad para verbalizar las emociones, constituye un rasgo de personalidad vinculado a una dificultad en la cognición social

como es la falta de procesamiento de la información afectiva (Wingbermüller et al., 2012). Se ha planteado la hipótesis de que el origen de la alexitimia está en la primera infancia, cuando el procesamiento de las emociones es perturbado por factores ambientales adversos tales como el abandono, el abuso o una situación social desfavorable. La predisposición genética también puede estar involucrada. Se ha verificado que este rasgo de personalidad marca una predisposición a somatizar, a presentar enfermedades psicósomáticas y también depresión con dolor.

La coincidencia de alexitimia, depresión y dolor crónico puede caracterizar a un grupo específico de pacientes que presentan una coincidencia entre dolores corporales, bajo estado de ánimo y regulación emocional restringida.

Una entidad que se relaciona con estas mismas características es la fibromialgia (FM), mencionada más arriba. Se trata de una enfermedad crónica clínicamente bien definida, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de un dolor crónico generalizado y que coexiste generalmente con ciertos trastornos del sueño, disfunción cognitiva y astenia (Häuser et al., 2013). La disfunción cognitiva en la FM es un aspecto relevante que adquirió en los últimos años mayor interés como criterio diagnóstico y por su repercusión funcional. Curiosamente, las quejas subjetivas de déficit cognitivo como embotamiento, pesadez ocular, dificultades para concentrarse fatiga o niebla mental (*fibrofog*) y somnolencia en los pacientes con FM, se correlacionan más con los síntomas de los trastornos depresivos que con la intensidad del dolor (Gelonch & Garolera, 2017). Los pacientes con FM tienen reducidas las concentraciones de serotonina (5-HT) y triptófano (5-HT precursor) en el suero y en el líquido cefalorraquídeo. Este neurotransmisor está implicado en la depresión, la ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo. Como era de esperar, las tasas de depresión son significativamente mayores en los pacientes con FM.

La migraña también se ha asociado con un mayor índice de trastornos depresivos. Los desórdenes afectivos (trastornos depresivos mono y bipolares) y de ansiedad ocurren con una frecuencia tres veces mayor entre los migrañosos que en la población general (Silberstein et al., 2017). A su vez, se ha encontrado que esta relación es bidireccional: la migraña prediciendo la depresión de primer inicio y la depresión prediciendo la migraña de primera aparición (Breslau et al., 2000). Un estudio con una muestra de 470 pacientes con dolor de cabeza apareado con una muestra control sin cefalea, demostró que los puntajes más altos en las escalas de ansiedad y de depresión (test de Hamilton) se correlacionaron con la frecuencia de los ataques, los antecedentes de cefalea y el género femenino (Mitsikostas & Thomas, 1999).

Es importante tener presente que ciertos tipos de enfermedades con dolor no cancerígeno, se asocian con un mayor riesgo de suicidio. Los médicos debemos tener este dato en consideración a la hora de asistir a pacientes con dolor, especialmente crónico y no omitir las evaluaciones de riesgo de suicidio y de salud mental general (Ilgen et al., 2013).

El tratamiento farmacológico para la depresión asociada a dolor, como ya se mencionó, incluye los antidepresivos duales, que regulan la serotonina y la noradrenalina como opción de primera línea. Se pueden asociar con pregabalina o gabapentin, moduladores de la actividad de los canales de calcio sensibles a voltaje, que regulan la actividad neuronal excitatoria (Stahl, 2021). Algunas técnicas psicoterapéuticas cognitivo conductuales y de relajación, también contribuyen, en un abordaje terapéutico integral, a mejorar el humor y la calidad de vida de las personas con dolor crónico (van-der Hofstadt & Quiles, 2001).

Referencias bibliográficas

- Baliki, M. N., Geha, P. Y., Apkarian, A. V., & Chialvo, D. R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(6), 1398–1403. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008>
- Berna, C., Leknes, S., Holmes, E. A., Edwards, R. R., Goodwin, G. M., & Tracey, I. (2010). Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biological psychiatry*, 67(11), 1083–1090. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.0144>
- Breslau, N., Schultz, L. R., Stewart, W. F., Lipton, R. B., Lucia, V. C., & Welch, K. M. (2000). Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*, 54(2), 308–313. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.2.308>
- Fuentes, C., Ortiz, L., Wolfenson, A., Gabriela Schoneldt, G. (2019). Dolor crónico y depresión. *Rev Med Clin Condes*, 30(6) 459-465. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.10.005>
- Gelonch, O., & Garolera, M. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *J Clin Exp Neuropsychol*. 39(10), 1013-1025. [doi: 10.1080/13803395.2017.1301391](https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1301391).
- Häuser, W., Urrútiá, G., Tort, S., Uçeyler, N., & Walitt, B. (2013). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD010292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292>
- Ilgen, M. A., Kleinberg, F., Ignacio, R. V., Bohnert, A. S., Valenstein, M., McCarthy, J. F., Blow, F. C., & Katz, I. R. (2013). Noncancer pain conditions and risk of suicide. *JAMA psychiatry*, 70(7), 692–697. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.908>
- López Ibor, J. J. (1979). *Neurosis*. Ed. Gredos.
- López Ibor-Aliño, J. J., Ruiz Ogara, C., Barcia Salorio, D. (1981). *Psiquiatría*. Ed. Toray.
- Mitsikostas, D., & Thomas, A. (1999). Comorbidity of Headache and Depressive Disorders. *Cephalalgia*, 19(4), 211–217. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019004211.x>
- Silberstein, S. D., Upton, R. B., Goadsby, P. G. (2017). *Headache in clinical practice*. 2nd Edition. London Imprint Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203752210>
- Stahl, S. M. (2021). *Guía del Prescriptor*. Séptima ed. Aula Médica.
- van-der Hofstadt, C. J., Quiles, M. J. (2001). Chronic pain: therapeutic intervention based on psychology. *Rev Soc Esp Dolor*. 8, 503-510.
- Verma, S., & Gallagher, R. M. (2000). Evaluating and treating co-morbid pain and depression. *International Review of Psychiatry*, 12:2, 103-114. <https://doi.org/10.1080/09540260050007426>
- Wingbermüller, E., Theunissen, H. et al. (2012). The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatr*, 24(2), 67-80. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00613.x>



CAPITULO 11

DEPRESIÓN Y CÁNCER

Es conocida la relación entre enfermedades oncológicas y depresión. No obstante, persisten puntos de discusión, tanto sobre la prevalencia, pues muchos síntomas pueden solaparse en ambas entidades y afectar la precisión diagnóstica, como sobre los mecanismos intrínsecos fisiopatológicos que vinculan ambas condiciones.

El caso más paradigmático y descrito durante muchas décadas fue el del cáncer de páncreas. Los síntomas clínicos del cáncer de páncreas como ictericia, si es en cabeza de páncreas, dolor abdominal irradiado a la espalda, hiporexia y pérdida de peso pueden ir precedidos por una depresión grave con sensación de catástrofe inminente, siendo la incidencia de depresión en cáncer de páncreas mayor que la que ocurre en otros tipos de cáncer (Usdin & Lewis, 1983). Esta observación empírica tuvo sus detractores que opinaron que, las manifestaciones clínicas tempranas e inespecíficas, pueden confundir con un diagnóstico de enfermedad depresiva antes que otras manifestaciones del tumor se hagan presentes (Vallejo Ruiloba & Gastó Ferrer, 2000). Lo cierto es que los psiquiatras sabemos muy bien que, ante un síndrome depresivo en pacientes que no responden a los ATD y sin antecedentes previo de depresión, la posibilidad de una neoplasia hay que tenerla en cuenta.

Según el Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU., entre un 15 y un 25% de los pacientes con cáncer tienen depresión, una tasa que es entre 2 y 3 veces mayor que en la población general.

Un meta-análisis, que abarcó un total de 211 estudios sobre incidencia de depresión en adultos con cáncer determinó que la prevalencia global fue del 8 al 24%, variando según el modo de diagnosticar, el tipo de cáncer y la fase del tratamiento oncológico (Krebber et al., 2014).

Así, por ejemplo, la incidencia según diagnóstico por entrevista semi-estructurada, fue mayor en las personas con cáncer digestivo (31%) que pulmonar (3%) y fue mayor durante el tratamiento (14% según entrevista y 27% según cuestionario auto-administrado) que al cabo de un año (9% y 21%, respectivamente).

Es un error considerar que la depresión es una reacción normal a la vicisitud de sufrir cáncer (lo mismo para cualquier otra enfermedad). La depresión nunca es normal y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de la persona, como así también en el pronóstico de su enfermedad (Hjerl et al., 2003).

Algunos factores asociados al sub-diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer son los siguientes:

- La superposición de síntomas, ya sea depresivos típicos como escasa motivación, pérdida de la concentración e ideación depresiva y sentimientos de desmoralización y desesperanza o neurovegetativos como anorexia, insomnio, fatiga, pérdida del deseo sexual.
- Los síntomas emocionales pueden ser pasados por alto o incluso no ser tomados en cuenta por ser considerados consecuencias esperadas del cáncer, lo cual constituye una grave iatrogenia por omisión.
- Los pacientes podrían ser reacios a acudir a sus médicos por una dolencia emocional, ya sea por miedo a que ello distraiga a éste de sus esfuerzos curativos, o por temor a actitudes culturales negativas hacia la depresión (estigma).

La depresión se relaciona con índices menores de supervivencia (Onitilo et al., 2006). El deprimido tiene menos adherencia al tratamiento porque presenta:

- Dificultad para comprender y procesar la información sobre el diagnóstico y el tratamiento.
- Menor motivación para su cuidado.
- Desesperanza.
- Aislamiento social.
- Mayor dificultad para tolerar los efectos adversos del tratamiento.

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo aproximadamente dos veces mayor de cometer suicidio que la población general. La depresión conlleva un riesgo de suicidio 25 veces superior al de la población sin depresión (De Breitbart et al., 2010). De allí el riesgo adicional que tienen los enfermos con cáncer cuando sufren depresión. En ellos la idea de terminar con la vida incluye sentimientos como el de sentirse una carga para otros, la pérdida de autonomía, el deseo de controlar la propia muerte, el padecimiento por los síntomas físicos, la desesperanza, la ausencia de un soporte social y el miedo al futuro con cáncer.

En algunos casos, una mayor complicación sobre el estado de ánimo deviene de ciertos tratamientos para el cáncer, como las terapias con citoquinas (interferón e interleucina) que pueden, por sí mismos, causar depresión.

Actualmente, se especula con la posibilidad no solo de la depresión como comorbilidad o complicación de una condición oncológica, sino de una relación inversa, es decir, a la posibilidad de que la depresión pueda tener un papel en la causa o en el curso de un cáncer. Mucho se ha hablado y discutido al respecto.

El aumento de citoquinas proinflamatorias que se encuentra en pacientes con cáncer, suele entenderse como un biomarcador de proceso de respuesta inflamatoria crónica, lo cual también aparece asociado a situaciones de estrés crónico que pueden llevar a generar síntomas depresivos (Sotelo et al., 2014).

En general, tanto los factores estresantes como la depresión, se asocian con la disminución de las actividades citotóxicas de las células T y las células *killer* naturales que afectan a procesos como la vigilancia inmune de los tumores, y, también, con los eventos que modulan el desarrollo de mutaciones y la inestabilidad genómica. Una mejor comprensión de la comunicación bidireccional entre los sistemas neuroendocrino e inmune podría dar más luz sobre este mecanismo. La activación persistente del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), en la respuesta al estrés crónico y en la depresión, probablemente afecta la respuesta inmune y contribuye al desarrollo y progresión de algunos tipos de cáncer (Reiche et al., 2004).

Podría reconocerse la existencia de un subtipo específico de depresión asociado a citoquinas inflamatorias que podría tener particular relevancia en la patogenia del cáncer, abriendo nuevas investigaciones sobre blancos de tratamientos que podrían mejorar el pronóstico del mismo (Panjwani & Li, 2021).

En aquellas personas sin depresión previa, la misma puede ser una complicación devenida del estrés como reacción a la toma de conocimiento de la enfermedad oncológica. Esa reacción puede tener efectos negativos sobre la evolución de la enfermedad por impacto en las respuestas inmuno-neuro-endócrinas. Tal situación de estrés muchas veces se resuelve con un abordaje psicoterapéutico practicado por el psico-oncólogo, cuya colaboración es muy necesaria en el equipo de tratamiento del cáncer.

Tratamiento

El tratamiento efectivo de la depresión en pacientes con cáncer da como resultado una mejor adaptación del paciente a su enfermedad, la reducción de los síntomas, la reducción del costo de la atención y puede influir en el curso de la enfermedad. El tratamiento de la depresión en estos pacientes puede considerarse una parte indispensable del tratamiento médico (Spiegel, 1996).

Como se mencionó antes, el tratamiento psicoterapéutico para mejorar el manejo del estrés en personas con cáncer, también ha demostrado efecto positivo sobre el curso de la enfermedad, al neutralizar de algún modo el efecto del estresor sobre la evolución oncológica

Lamentablemente, no hay suficientes estudios de calidad sobre antidepresivos en cáncer. La elección del antidepresivo se basa actualmente en el perfil

de eficacia en la depresión de la población general y su perfil de seguridad, sugiriéndose como los más indicados, los ISRS (Ostuzzi et al., 2018). También se usan con mayor frecuencia los antidepresivos duales, que actúan sobre serotonina y noradrenalina. La mirtazapina puede ser útil por su acción antihistamínica que favorece el aumento de apetito, o los ISRS que pueden ayudar en el tratamiento del dolor. Los antidepresivos tricíclicos no son aconsejables por sus efectos secundarios, si bien algunos son útiles por su eficacia indiscutible y por su acción sobre el dolor (Vilapriño et al., 2018).

La elección según el perfil de seguridad e interacciones farmacológicas potenciales, es importante en algunos tipos de terapéuticas anticancerosas. Así, por ejemplo, ante la necesidad de administrar un antidepresivo a las pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno, se recomienda no utilizar inhibidores potentes del CYP2D6 como son: paroxetina, fluoxetina, duloxetina o sertralina (Irrázaval & Gaete, 2016) pues pueden interferir en la activación del tamoxifeno.

Referencias bibliográficas

- De Breitbart, W., et al. (2010). Suicide and desire for hastened death in people with cancer. En Kissane, D., Maj, M., Sartorius, N. (eds). *Depression and Cancer*. Wiley.
- Hjerl, K., Andersen, E. W., Keiding, N., Mouridsen, H. T., Mortensen, P. B., & Jørgensen, T. (2003). Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics*, 44(1), 24–30.
<https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.1.24>
- Irrázaval, M. E., & Gaete, L. (2016). Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica. *Revista médica de Chile*, 144(10), 1326–1335. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016001000013>
- Krebbber, A. M., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., de Bree, R., Leemans, C. R., Becker, A., Brug, J., van Straten, A., Cuijpers, P., & Verdonck-de Leeuw, I. M. (2014). Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho-oncology*, 23(2), 121–130.
<https://doi.org/10.1002/pon.3409>
- Onitilo, A. A., Nietert, P. J., & Egede, L. E. (2006). Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *General hospital psychiatry*, 28(5), 396–402.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.05.006>
- Ostuzzi, G., Matcham, F., Dauchy, S., Barbui, C., & Hotopf, M. (2018). Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011006.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub3>
- Panjwani, A. A., & Li, M. (2021). Recent trends in the management of depression in persons with cancer. *Current opinion in psychiatry*, 34(5), 448–459. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000727>
- Reiche, E. M., Nunes, S. O., & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet. Oncology*, 5(10), 617–625. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-910](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-910)
- Sotelo, J. L., Musselman, D., & Nemeroff, C. (2014). The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 26(1), 16–30. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.875891>
- Spiegel D. (1996). Cancer and depression. *The British journal of psychiatry. Supplement*, (30), 109–116.
- Usdin, G., Lewis, J. (1983). *Psiquiatría en Medicina General*. Salvat.
- Vallejo Ruiloba, J., Gastó Ferrer, C. (2000). *Trastornos Afectivos: ansiedad y depresión*. Masson.
- Vilapriño J. J., Vilapriño Duprat, M. y col. (2018). *Depresión de difícil manejo*. Editorial Polemos.

Optiser

Escitalopram 10/20 mg

Optimismo para Ser

- **La opción terapéutica para los pacientes con trastornos depresivos y de ansiedad.**
- **Mayor reducción de los síntomas depresivos y los trastornos del sueño.**
- **Eficacia clínica demostrada en depresión asociada a ansiedad.**
- **Alta tasa de adherencia al tratamiento.**
- **Óptima tolerabilidad.**



Fórmula

Optiser 10:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 10 mg.

Optiser 20:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Escitalopram 20 mg.

Presentaciones

Optiser 10 / 20:

Envases conteniendo 15 y 30 comprimidos recubiertos ranurados.



Información completa para prescribir

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar

ATD

LÍNEA ANTIDEPRESIVOS



Meplar

PAROXETINA

Insertec

SERTRALINA

Optiser

ESCITALOPRAM

Venlifax XR

VENLAFAXINA

Drosix

DESVENLAFAXINA



Información completa para prescribir

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos.

Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.



Baliarda

— 50 —
años

www.baliarda.com.ar