

DWIGHT L. EVANS | DENNIS S. CHARNEY | LYDIA LEWIS

Guía para el médico

DEPRESIÓN Y TRASTORNOS BIPOLARES



McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

Guía para el médico

*DEPRESIÓN
Y TRASTORNOS BIPOLARES*

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que desean administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

Guía para el médico

DEPRESIÓN Y TRASTORNOS BIPOLARES

DWIGHT L. EVANS, MD

Ruth Meltzer Professor and Chairman
Department of Psychiatry
Professor of Psychiatry, Medicine and Neuroscience
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, Pennsylvania

DENNIS S. CHARNEY, MD

Dean of Research
Anne and Joel Ehrenkranz Professor
Departments of Psychiatry, Neuroscience, and
Pharmacology and Biological Chemistry
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York

LYDIA LEWIS

President
Depression and Bipolar Support Alliance
Chicago, Illinois



McGRAW - HILL • INTERAMERICANA

MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

Traducción

Dr. José Luis Agud Aparicio

Revisión

Dra. Consuelo de Dios Perrino

Especialista en Psiquiatría

DEPRESIÓN Y TRASTORNOS BIPOLARES. Guía para el médico

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, ni la transmisión de cualquier otra forma o por cualquier otro medio electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

DERECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la primera edición en español, por:

McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.

Edificio Valrealty
c/ Basauri, 17, 1.ª planta
28023 Aravaca (Madrid)

ISBN: 978-84-481-5160-7

Depósito legal: M. 00.000-2007

Traducido de la primera edición en inglés de la obra:
THE PHYSICIAN'S GUIDE TO DEPRESSION & BIPOLAR DISORDERS,
de Dwight L. Evans, Dennis S. Charney y Lydia Lewis
ISBN: 0-07-144175-1 (Ed. original)
Copyright © 2006 por The McGraw-Hill Companies, Inc.

Compuesto en: FER, S. A. c/ Bocángel, 45 - 28028 Madrid

Impreso en:

IMPRESO EN ESPAÑA - PRINTED IN SPAIN

*Dedicado a todos los pacientes con trastornos afectivos
y a la Depression and Bipolar Support Alliance*

Contenido

<i>Colaboradores</i>	<i>xiii</i>
<i>Prefacio</i>	<i>xvii</i>

SECCIÓN I

<i>Principios generales: prevalencia, diagnóstico y tratamiento / 1</i>	
1. <i>Diagnóstico y tratamiento de la depresión y los trastornos bipolares en atención primaria</i>	3
Frank deGruy, III Thomas L. Schwenk	
2. <i>Estrategias y tácticas en el tratamiento de la depresión</i>	21
A. John Rush Madhukar H. Trivedi	
3. <i>Psicoterapia de la depresión y del trastorno bipolar</i>	69
Brad A. Alford Aaron T. Beck	
4. <i>Diagnóstico y tratamiento de la depresión y del trastorno bipolar en niños y adolescentes</i>	103
Daniel P. Dickstein Daniel S. Pine Ellen Leibenluft	
5. <i>Capacitación de los pacientes y sus familias para lograr un bienestar duradero</i>	155
Lydia Lewis Laura Hoofnagle	

SECCIÓN II

<i>Trastornos endocrinos y metabólicos / 169</i>	
6. <i>Depresión y diabetes</i>	171
Jeffrey P. Staab Dwight L. Evans Dominique L. Musselman	

7. *Depresión y obesidad* 185
Albert Stunkard
Myles S. Faith
Kelly C. Allison
8. *Depresión mayor y riesgo de osteoporosis* 197
Giovanni Cizza
9. *Endocrinología de la reproducción y trastornos afectivos en las mujeres* 215
Peter J. Schmidt
David R. Rubinow

SECCIÓN III

Trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares / 263

10. *Enfermedad cardiovascular y trastornos afectivos* 265
Karen E. Joynt
K. R. R. Krishnan
Christopher M. O'Connor
11. *Trastornos afectivos después de un ictus* 305
Oladipo A. Kukoyi
Robert G. Robinson

SECCIÓN IV

Trastornos neurológicos / 331

12. *Depresión en la enfermedad de Alzheimer* 333
Paul B. Rosenberg
Constantine G. Lyketsos
13. *Diagnóstico y tratamiento de los trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson* 365
Paul E. Holtzheimer, III
William M. McDonald
Mahlon R. DeLong
14. *Depresión en la epilepsia* 389
Andres M. Kanner

SECCIÓN V

Enfermedades inmunológicas e infecciosas / 411

15. *Depresión en el cáncer: mecanismos, consecuencias y tratamiento* 413
 Charles L. Raison
 Janine Giese-Davis
 Andrew H. Miller
 David Spiegel
16. *VIH/SIDA y trastornos afectivos* 449
 Jane Leserman
 Dean G. Cruess
 John M. Petitto

SECCIÓN VI

Temas especiales / 479

17. *Síndrome de dolor crónico y trastornos afectivos comórbidos* 481
 Samantha Meltzer-Brody
 Robert N. Golden
18. *Enfoques complementarios y alternativos del tratamiento de los trastornos afectivos* 501
 Suzan Khoromi
 Barbara E. Moquin
 Jennifer M. Meegan
 Marc R. Blackman
19. *Comorbilidad de los trastornos afectivos y abuso de sustancias* 529
 Charles P. O'Brien
20. *Orientación del tratamiento por los principios de recuperación* 539
 Susan R. Bergeson
- Índice* 547

Colaboradores

BRAD A. ALFORD, PhD

Professor of Psychology
Department of Psychology
University of Scranton
Scranton, Pennsylvania
Capítulo 3

KELLY C. ALLISON, PhD

Research Assistant Professor
Weight and Eating Disorders Program
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania School
of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 7

AARON T. BECK, MD

University Professor
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania School
of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 3

SUSAN R. BERGESON

Vice President
Depression and Bipolar Support Alliance
Chicago, Illinois
Capítulo 20

MARC R. BLACKMAN, MD

Chief
Endocrine Section
Laboratory of Clinical Investigation
Intramural Research Program
National Center for Complementary and
Alternative Medicine
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Capítulo 18

GIOVANNI CIZZA, MD, PhD, MHSC

Principal Investigator
Clinical Endocrinology Branch
National Institute of Diabetes and Digestive and
Kidney Disease
Bethesda, Maryland
Capítulo 8

DEAN G. CRUESS, PhD

Associate Professor
Department of Psychology
University of Connecticut
Storrs, Connecticut
Capítulo 16

FRANK DEGRUY, III, MD, MSFM

Chair
Department of Family Medicine
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado
Capítulo 1

MAHLON R. DELONG, MD

W.P. Timmie Professor
Department of Neurology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Capítulo 13

DANIEL P. DICKSTEIN, MD

Clinical Research Fellow
Pediatrics and Developmental
Neuropsychiatry Branch
Mood and Anxiety Disorders Program
National Institute of Mental Health
Bethesda, Maryland
Capítulo 4

DWIGHT L. EVANS, MD

Ruth Meltzer Professor and Chairman
Department of Psychiatry
Professor of Psychiatry, Medicine
and Neuroscience
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 6

MYLES S. FAITH, PhD

Assistant Professor
Weight and Eating Disorders Program
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania School
of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 7

JANINE GIESE-DAVIS, PhD

Senior Research Scholar
Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Capítulo 15

ROBERT N. GOLDEN, MD

Stuart Bondurant Professor and Vice Dean
School of Medicine
Chair, Department of Psychiatry
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Capítulo 17

PAUL E. HOLTZHEIMER, III, MD

Assistant Professor
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Capítulo 13

LAURA HOOFNAGLE

Publications Manager
Depression and Bipolar Support Alliance
Chicago, Illinois
Capítulo 5

KAREN E. JOYNT, MD

Resident in Internal Medicine
Department of Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Capítulo 10

ANDRES M. KANNER, MD

Professor of Neurological Sciences
Rush Medical College
Director, Laboratory of Electroencephalography and
Video-EEG-Telemetry
Associate Director, Section of Epilepsy
and Clinical Neurophysiology and Rush
Epilepsy Center
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois
Capítulo 14

SUZAN KHOROMI, MD, MHS

Laboratory of Clinical Investigation
Intramural Research Program
National Center for Complementary and
Alternative Medicine
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland
Capítulo 18

K. R. R. KRISHNAN, MD, CHB

Professor
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Chair, Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina
Capítulo 10

OLADIPO A. KUKOYI, MD

Assistant Professor
Departments of Family Medicine and Psychiatry
University of Iowa School of Medicine
Iowa City, Iowa
Capítulo 11

ELLEN LEIBENLUFT, MD

Chief
Unit on Affective Disorders
Pediatrics and Developmental
Neuropsychiatry Branch
Mood and Anxiety Disorders Program
National Institute of Mental Health
Bethesda, Maryland
Capítulo 4

JANE LESERMAN, PhD

Professor
Department of Psychiatry
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina
Capítulo 16

LYDIA LEWIS

President
Depression and Bipolar Support Alliance
Chicago, Illinois
Capítulo 5

CONSTANTINE G. LYKETSOS, MD, MHS

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences
Codirector, Division of Geriatric Psychiatry
and Neuropsychiatry
Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences
School of Medicine
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland
Capítulo 12

WILLIAM M. McDONALD, MD

JB Fuqua Chair for Late-Life Depression
Associate Professor, Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia
Capítulo 13

JENNIFER M. MEEGAN, BA

Post-Baccalaureate Intramural Research Student
 Intramural Research Program
 National Institute of Dental and Craniofacial Research
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland
Capítulo 18

SAMANTHA MELTZER-BRODY, MD, MPH

Assistant Professor
 Department of Psychiatry
 University of North Carolina at Chapel Hill
 Chapel Hill, North Carolina
Capítulo 17

ANDREW H. MILLER, MD

Professor
 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
 Director, Psychiatric Oncology
 Winship Cancer Center
 Emory University School of Medicine
 Atlanta, Georgia
Capítulo 15

BARBARA E. MOQUIN, MSN, APRN, BC-P

Senior Research Nurse Specialist
 Laboratory of Clinical Investigation
 Intramural Research Program
 National Center for Complementary and Alternative Medicine
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland
Capítulo 18

DOMINIQUE L. MUSSELMAN, MD, MS

Associate Professor
 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
 Emory University School of Medicine
 Atlanta, Georgia
Capítulo 6

CHARLES P. O'BRIEN, MD, PHD

Vice Chair
 Department of Psychiatry
 University of Pennsylvania Health System
 Research Director, VA Mental Illness Research
 Education and Clinical Center
 Philadelphia Veterans Affairs Medical Center
 Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 19

CHRISTOPHER M. O'CONNOR, MD, FACC

Professor, Department of Medicine
 Associate Professor, Department of Psychiatry and
 Behavioral Sciences
 Chief, Division of Clinical Pharmacology
 Department of Medicine
 Duke University Medical Center
 Durham, North Carolina
Capítulo 10

JOHN M. PETITTO, MD

Professor
 Department of Psychiatry, Neuroscience and
 Pharmacology & Therapeutics
 McKnight Brain Institute
 University of Florida
 Gainesville, Florida
Capítulo 16

DANIEL S. PINE, MD

Chief
 Section on Developmental Affective Neuroscience
 Mood and Anxiety Disorders Program
 National Institute of Mental Health
 Bethesda, Maryland
Capítulo 4

CHARLES L. RAISON, MD

Assistant Professor
 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
 Emory University School of Medicine
 Atlanta, Georgia
Capítulo 15

ROBERT G. ROBINSON, MD

Paul W. Penningroth Professor and Head
 Department of Psychiatry
 University of Iowa
 Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine
 Iowa City, Iowa
Capítulo 11

PAUL B. ROSENBERG, MD

Assistant Professor
 Division of Geriatric Psychiatry
 and Neuropsychiatry
 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
 School of Medicine
 Johns Hopkins University
 Baltimore, Maryland
Capítulo 12

DAVID R. RUBINOW, MD

Chief
 Behavioral Endocrinology Branch
 National Institute of Mental Health
 Bethesda, Maryland
Capítulo 9

A. JOHN RUSH, MD

Professor & Vice Chair for Research
 Betty Jo Hay Distinguished Chair in
 Mental Health
 Rosewood Corporation Chair in Biomedical Science
 Department of Psychiatry
 University of Texas Southwestern
 Medical School
 Dallas, Texas
Capítulo 2

PETER J. SCHMIDT, MD

Chief
Unit on Reproductive Endocrine Studies
Behavioral Endocrinology Branch
National Institute of Mental Health
Bethesda, Maryland
Capítulo 9

THOMAS L. SCHWENK, MD

Professor and Chair
Department of Family Medicine
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan
Capítulo 1

DAVID SPIEGEL, MD

Jack, Lulu and Sam Willson Professor in the School
of Medicine
Associate Chair, Department of Psychiatry and
Behavioral Sciences
Stanford University School of Medicine
Stanford, California
Capítulo 15

JEFFREY P. STAAB, MD, MS

Assistant Professor of Psychiatry
Departments of Psychiatry and Otorhinolaryngology—
Head and Neck Surgery
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 6

ALBERT STUNKARD, MD

Professor of Psychiatry
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
Capítulo 7

MADHUKAR H. TRIVEDI, MD

Professor and Director
Mood Disorders Research Program and Clinic
Department of Psychiatry
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas
Capítulo 2

Prefacio

Depresión y trastornos bipolares: guía para el médico es el primer volumen editado que aborda la relación entre la depresión y la patología médica crónica. Sólo hace poco tiempo que los profesionales de la medicina y las autoridades han reconocido la depresión como un problema internacional y creciente de salud pública; sin embargo, en el contexto clínico, la depresión sigue siendo poco diagnosticada y tratada. Todavía se ha prestado menos atención a la relación existente entre la depresión comórbida con enfermedad orgánica, a pesar de la creciente evidencia relativa a las importantes consecuencias médicas y sociales que tiene su conexión. El presente volumen aborda esa laguna de nuestros conocimientos, estableciendo un puente que agrupa, en un único texto, información actualizada sobre esta compleja materia.

Es posible resumir de forma breve lo que es bien sabido sobre la relación entre depresión y enfermedad crónica. La depresión es muy frecuente en la patología médica crónica y obstaculiza la recuperación, aumenta el deterioro funcional, incrementa los costes de tratamiento de la enfermedad y empeora el pronóstico. Incluso puede figurar como un factor causal en el comienzo y la evolución de determinados procesos médicos; y a la inversa, las enfermedades crónicas pueden ser un factor de riesgo de depresión a través de factores psicosociales estresantes, deterioro funcional y otros mecanismos biológicos. La coexistencia entre depresión y patología médica es, decididamente, de naturaleza bidireccional.

La génesis de este volumen se remonta a dos sucesos recientes. En noviembre de 2002, la *Depression and Bipolar Support Alliance*, organización de defensa de los pacientes más grande del mundo, convocó en Washington D.C. una

conferencia multidisciplinar de consenso, de dos días de duración, en la que participaron casi 50 expertos médicos y de salud pública para presentar y discutir el creciente cúmulo de información referente a la depresión y la patología médica comórbida. Al año siguiente, *Biological Psychiatry* dedicó su número de agosto a este pujante campo de la psiquiatría y la medicina.

Este libro extiende los trabajos de estos dos importantes empeños. Resume en un solo volumen los conocimientos disponibles sobre las interrelaciones entre depresión y trastorno bipolar y todos aquellos trastornos relacionados con los sistemas endocrino y metabólico, cardiovascular y cerebrovascular, neurológico e inmunológico. Se hace hincapié en describir la epidemiología, la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión comórbida con patología específica. Como indican con nitidez los diferentes capítulos, la relación entre depresión comórbida y patología médica está mejor caracterizada en unos procesos que en otros. El propósito de este volumen es describir con claridad el estado actual de los conocimientos en cada trastorno analizado, así como estimular investigaciones futuras allí donde existen lagunas de información.

Depresión y trastornos bipolares: guía para el médico se dirige a una audiencia amplia. Entre los lectores que podrían obtener beneficios de sus contenidos se encuentran psiquiatras, psicólogos y otros profesionales sanitarios que tratan a pacientes con problemas de salud mental y de conducta, así como los médicos de prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas cuyos pacientes pueden padecer depresión, trastorno bipolar, y una amplia variedad de trastornos afectivos. El hecho de que los

síntomas de depresión sean a menudo imposibles de diferenciar de los de las enfermedades asociadas obliga a que los clínicos adquieran unos conocimientos más precisos en torno a cuál es la influencia mutua entre la depresión y la patología crónica, así como cuál puede ser el influjo mutuo de los tratamientos. Una cuestión elemental es que jamás debería considerarse una razón válida para no buscar y tratar de forma enérgica una depresión en los pacientes con patología médica.

Este libro se dirige también a investigadores ocupados en una amplia gama de ciencias biomédicas, incluyendo las básicas, clínicas, epidemiológicas, los servicios de salud y la investigación en salud pública. Dado el carácter relativamente joven de este campo, los investigadores emprendedores podrían emplear este texto como un programa de acción futura en aquellos ámbitos en los que nuestra información es todavía limitada pero en los cuales podría resultar fructífera la investigación adicional. Se necesita profundizar mucho más en la relación bidireccional entre depresión y patología médica crónica e identificar posibles vínculos patogénicos y mecanismos de la relación entre estos dos procesos. Es mucho el trabajo que queda por hacer, y son grandes las oportunidades de quienes deseen ahondar en el mismo.

La organización del libro es clara.

- La sección I presenta información básica sobre la prevalencia, el diagnóstico y el tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico de la depresión y el trastorno bipolar en adultos, adolescentes y niños, incluido un capítulo que resalta la importancia de la capacitación del paciente para la recuperación. Esta sección se dirige fundamentalmente a médicos y otros profesionales sanitarios sin adiestramiento específico en los cuidados de los pacientes con enfermedad

mental, pero también es útil para especialistas en depresión y trastornos bipolares, a modo de resumen conciso de los conocimientos actuales en este campo.

- Las secciones II-V cubren la epidemiología, los mecanismos biológicos y fisiológicos subyacentes, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión comórbida y trastornos específicos:
 - Sección II: Enfermedades endocrinas y metabólicas, con especial atención a diabetes, obesidad, osteoporosis y endocrinología de la reproducción.
 - Sección III: Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, haciendo hincapié en la enfermedad cardiovascular y el ictus.
 - Sección IV: Enfermedades neurológicas, sobre todo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia.
 - Sección V: Enfermedades inmunológicas e infecciosas, con especial atención a cáncer e infección por VIH/SIDA.
- La sección VI cubre ciertos temas especiales, como la depresión comórbida y el dolor crónico y el abuso de sustancias, el empleo de la medicina complementaria y alternativa en el tratamiento de los trastornos afectivos, y los principios que los clínicos pueden adoptar con el fin de facilitar la recuperación de la enfermedad mental.

Confiamos en que el clínico y el investigador encuentren este volumen oportuno y cargado de información, y lo consideren una guía útil para entender mejor la relación entre la depresión y el trastorno bipolar y la patología médica crónica.

Dwight L. Evans, MD
Dennis S. Charney, MD
Lydia Lewis

Guía para el médico

*DEPRESIÓN
Y TRASTORNOS BIPOLARES*

SECCIÓN I

*Principios generales:
prevalencia, diagnóstico
y tratamiento*

CAPÍTULO 1

Diagnóstico y tratamiento de la depresión y los trastornos bipolares en atención primaria

FRANK DEGRUY, III Y THOMAS L. SCHWENK

El médico de atención primaria tiene una importante responsabilidad en el diagnóstico y tratamiento eficaces de los pacientes con trastorno depresivo unipolar y bipolar. Se discute intensamente a qué se debe esto y si es deseable. Algunos expertos en salud pública consideran que esta realidad no es ideal, y que es la consecuencia de un sistema de salud mental inadecuado, con acceso difícil a un personal psiquiátrico sobrecargado. Sin embargo, la mayoría de los observadores creen que el cuidado a los pacientes con enfermedades mentales por los médicos de atención primaria no sólo es inevitable sino deseable, debido a la voluntad de los pacientes de que una sola persona atienda de forma integral sus problemas médicos y psiquiátricos, y a los beneficios de que un único clínico integre los cuidados de todos los problemas de atención primaria.¹ Quizá lo más fundamental es que los pacientes que solicitan la atención a la enfermedad mental en el contexto de la atención primaria difieren en varios aspectos cruciales de aquellos atendidos en el entorno de salud mental.^{2,3}

Repetidas veces se ha documentado, en encuestas de gran tamaño, tanto de ámbito comunitario como basadas en las consultas,^{2,4} que existe un fenómeno de concentración de la depresión clínica en las consultas de atención primaria de ámbito comunitario (6-8%) respecto a su prevalencia en la comunidad (2-4%). Este efecto de concentración prosigue desde la atención primaria a la consulta de salud mental. Sin embargo, además de esta diferencia cuantitativa, existe también una diferencia cualitativa entre los pacientes que acuden al médico de atención primaria y los atendidos en salud mental. Los pacientes deprimidos vistos en atención primaria tienen algunos rasgos clínicos y socioeconómicos diferentes de los de los entornos psiquiátricos.⁵ Por esta razón, a pesar de que muchas de las recomendaciones y orientaciones de este libro son válidas en todos los pacientes con depresión unipolar y bipolar y no se van a repetir aquí, en este capítulo se abordarán de manera específica algunas características especiales de sus cuidados en el contexto de la atención primaria.

En este capítulo se van a tratar las siguientes cuestiones respecto al diagnóstico de los pacientes deprimidos en atención primaria, prestando también atención a la gestión de casos y los enfoques terapéuticos de colaboración, con especial énfasis en el trastorno bipolar, puesto que recientemente se han revisado con detalle las cuestiones relacionadas con los pacientes con depresión unipolar.⁶

1. ¿Cuál es la epidemiología de la depresión unipolar y bipolar en atención primaria?
2. ¿Qué consecuencias clínicas tiene la depresión en atención primaria, especialmente si el diagnóstico se retrasa o el tratamiento es inadecuado?
3. ¿Cuáles son las presentaciones frecuentes y las barreras al diagnóstico de depresión en atención primaria?
4. ¿Cuál es la relación entre la comorbilidad médica y la depresión en el cuidado de los pacientes deprimidos en atención primaria?
5. ¿Cómo es posible diagnosticar de forma precisa y eficiente la depresión, incluidos los indicios clínicos y psicosociales del diagnóstico y el papel de la detección sistemática y la búsqueda de casos?
6. ¿Cuáles son las cuestiones generales del tratamiento de los pacientes deprimidos en atención primaria que mejoran la calidad de los cuidados, comprendiendo los enfoques estructurados de colaboración en el tratamiento y los modelos de gestión?

1. ¿Cuál es la epidemiología de la depresión unipolar y bipolar en atención primaria?

La mejor forma de describir la epidemiología de la depresión en atención primaria es como una serie de poblaciones anidadas. En el estudio estadounidense de comorbilidad (*National Comorbidity Survey*⁴), se encontró que el 30-40% de la población general cumplía criterios de trastorno depresivo a lo largo de la vida, principalmente trastorno depresivo mayor, y en su mayor parte eran mujeres. Aproximada-

mente el 10-20% de la población general consultará a su médico de atención primaria por problemas de salud mental a lo largo de un año.⁷ En torno al 10-40% de todos los pacientes de atención primaria cumplirá criterios de un trastorno psiquiátrico, de los cuales la mayoría (90%) son trastornos afectivos, de ansiedad y abuso de sustancias.⁸ Existen algunos grupos especiales, como los pacientes de atención primaria grandes frequentadores de los servicios médicos, cuya frecuencia de enfermedad psiquiátrica, a menudo no diagnosticada, es del orden del 40-50%. Este alto grado de utilización puede ser iniciado por el médico y ser debido a la comorbilidad médica, pero es más frecuente que sea el paciente quien la pone en marcha por un enfoque muy somatizador del malestar, junto con un escaso reconocimiento por parte del paciente (y a menudo por el médico) del trastorno psiquiátrico de base. En los estudios basados en consultas, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen resultados positivos en las pruebas de detección sistemática de depresión con cuestionarios basados en síntomas, o el 12-14% tienen diagnósticos depresivos basados en criterios, sobre todo trastorno depresivo mayor y depresión menor. Sin embargo, en más del 40% de ellos la depresión es sólo ligera, transitoria o ambas cosas a la vez.⁹

Hasta hace poco se creía que el trastorno bipolar era relativamente infrecuente en la población general, y por lo tanto también en la población de atención primaria, cifrándose la prevalencia de trastorno bipolar con manía manifiesta en torno al 0.5-1% en población general y 2-3% en atención primaria. Un estudio epidemiológico psiquiátrico realizado en Holanda, empleando una entrevista diagnóstica basada en criterios (CIDI, del inglés *Composite International Diagnostic Interview*) encontró una prevalencia en la comunidad de trastorno bipolar (sobre todo bipolar I) a lo largo de la vida del 1.9%, y una cuarta parte de los casos no habían solicitado atención formal o informal de su enfermedad mental.¹⁰ Sin embargo datos simultáneos de los Estados Unidos sugie-

ren que existe trastorno bipolar en el 3-4% de la población general,¹¹ y cuando se define de manera más amplia y sobre todo con hipomanía (bipolar II) puede estar presente en el 5-7% de los pacientes de atención primaria.^{12,13} Como mínimo, el 10-20% de los pacientes de atención primaria a los que se atribuye un trastorno depresivo mayor unipolar puede tener enfermedad bipolar,² de nuevo más enfermedad bipolar II con hipomanía que la enfermedad bipolar I más clásica, con manía evidente, observada en los entornos psiquiátricos.¹⁴⁻¹⁷ Un estudio multicéntrico francés encontró que el 45% de los pacientes ambulatorios deprimidos tenían trastorno bipolar cuando se realizaba un seguimiento longitudinal prestando atención especial a los síntomas y criterios bipolares.¹⁸ Algunos estudios sugieren que en los pacientes de atención primaria con depresión sometidos a seguimiento longitudinal, hasta el 30% podría terminar por ser diagnosticado de enfermedad bipolar,^{14,17,19} y en la mayoría de ellos el diagnóstico sufre un retraso considerable.

Desde la perspectiva de atención primaria, la definición de trastorno bipolar se debería ampliar funcionalmente, al menos con el propósito de identificar aquellos pacientes que requieren una valoración más cuidadosa, para incluir un grupo de pacientes que parecen tener una depresión unipolar pero que son resistentes al tratamiento, que sólo solicitan atención médica cuando están deprimidos, en contraposición a cuando están experimentando manía o hipomanía, y que sufren agitación, irritabilidad e impulsividad, cuya consecuencia puede ser una mayor tendencia suicida. A menudo no responden a los antidepresivos típicos, si bien no son válidas las advertencias clásicas respecto a desenmascarar la manía en pacientes bipolares no diagnosticados. Por el contrario, los pacientes se vuelven ansiosos, agitados e inquietos y parecen estar «activados», aunque de hecho están simplemente hipomaniacos. Estos pacientes pueden representar hasta el 25-30% de todos los pacientes deprimidos en atención primaria identificados y tratados por su médico de atención primaria, y su

porcentaje puede ser mayor en las subpoblaciones resistentes al tratamiento o insuficientemente tratadas.¹⁹

2. ¿Qué consecuencias clínicas tiene la depresión en atención primaria, especialmente si el diagnóstico se retrasa o el tratamiento es inadecuado?

El diagnóstico insuficiente y retrasado de la depresión unipolar es un fenómeno bien conocido y descrito.^{20,21} En general, los médicos de atención primaria sólo realizan un diagnóstico estructurado y documentado de depresión aproximadamente en el 50% de los pacientes que cumplen criterios DSM en una entrevista estructurada. Sin embargo, muchos de estos pacientes tienen malestar y síntomas relativamente leves y transitorios que no contribuyen de manera importante a su morbilidad y discapacidad globales.^{2,3,5} En conjunto, los pacientes con depresión mayor importante no diagnosticados en atención primaria tienen tasas mayores de utilización y de gasto sanitario innecesarios, desenlaces peores en una amplia variedad de enfermedades crónicas (p. ej., diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, artritis, ictus y cáncer, véase más adelante una discusión más completa sobre depresión y comorbilidad médica), un impacto funcional importante sobre los roles laborales y domésticos, y un aumento del riesgo de recurrencia y cronicidad.²² Un estudio reciente de una población grande de pacientes con depresión crónica y recurrente que sólo recibieron atención por sus médicos de atención primaria encontró que la cuarta parte de ellos no habían sido tratados de forma enérgica para lograr el bienestar, si bien en su mayoría estaban satisfechos con la atención y la mayoría de los médicos afirmaban estar comprometidos en tratarlos hasta la recuperación plena.²³ Este estudio sugiere que tanto los pacientes como los médicos no se implican en el tratamiento hasta obtener un funcionamiento y bienestar pleno de la misma manera en la depresión que

en otras enfermedades crónicas, y puede haber diferentes barreras sistémicas a estos tratamientos que en el caso de otras enfermedades crónicas. Analizando de forma más específica el trastorno bipolar, una encuesta autoaplicada a pacientes bipolares encontró que al principio más de dos tercios fueron diagnosticados erróneamente. Los pacientes con diagnósticos equivocados habían sido atendidos por una media de cuatro médicos antes del diagnóstico correcto.¹¹ La mitad de estos pacientes sufrieron un retraso diagnóstico como mínimo de varios meses, y en muchos de ellos se demoró hasta 2 ó 3 años.

En conjunto, los gastos que la depresión ocasiona a la sociedad se sitúan en torno a 40 000-50 000 millones de dólares anuales, en su mayor parte atribuibles a absentismo laboral, aumento de utilización de los servicios médicos e impacto funcional.²⁴ Otros estudios sugieren que sólo el trastorno bipolar genera unos costes del orden de 24 000-45 000 millones de dólares anuales, incluyendo en la última cifra los costes indirectos como pérdida de ingresos, disminución de la productividad en los roles doméstico y laboral, y los costes de oportunidad del suicidio.^{16,25,26} No está claro si estos costes se añaden a los costes globales de depresión, 40 000-50 000 millones de dólares, citados anteriormente para el conjunto de la depresión. El coste médico de un solo paciente de trastorno bipolar que no responde o es crónico se ha cifrado en más de 600 000 dólares.²⁶ Estos casos sufren una elevada tasa de desempleo por la dificultad en instaurar y mantener sus compromisos laborales, la perturbación de las relaciones personales y sociales, y problemas legales importantes, a menudo relacionados con el abuso de alcohol, frecuente en estos pacientes como una forma de autotratamiento de la depresión y la ansiedad. Existe abuso de sustancias en el 40-50% de los pacientes bipolares.²⁷ La Organización Mundial de la Salud cita el trastorno bipolar entre los diez primeros trastornos (el sexto) que disminuyen los años de vida ajustados a la calidad.²⁸ Una encuesta autoaplicada (muestra de conveniencia) realizada por una organización de defensa de los pacientes²⁹ encontró que el

57% de los pacientes bipolares estaban desempleados, con unos ingresos domésticos medios inferiores a 15 000 dólares (del año 2000). Un tercio estaba divorciado o separado. Una encuesta semejante de personas, que respondieron positivamente en el Cuestionario de trastornos del estado de ánimo (MDQ, del inglés *Mood Disorders Questionnaire*) detectó que más de la mitad había perdido de forma involuntaria su trabajo (en comparación con la cuarta parte de aquellos que tenían respuesta negativa en el MDQ), y el 26% tenía problemas legales (frente al 5% de los casos de respuesta negativa).^{30,31}

Clínicamente, un retraso del diagnóstico de la depresión unipolar o bipolar, y la consiguiente disfunción prolongada de los neurotransmisores, puede aumentar los niveles del trastorno de la regulación afectiva y aumentar el riesgo de recurrencia y cronicidad. Este fenómeno de *kindling* (impronta por la estimulación persistente) con aumento de la sensibilidad a futuros factores estresantes externos, conduce a episodios depresivos de más gravedad, mayor cronicidad y menor respuesta a los antidepresivos (o, en el caso del trastorno bipolar, peor respuesta al litio),³² aumenta el riesgo de suicidio, deteriora el estado funcional, incluyendo un sinergismo negativo con la comorbilidad con la patología cardíaca, endocrina o reumática. Hay indicios de que una larga demora diagnóstica puede aumentar la afectación funcional incluso cuando el paciente recibe tratamiento hasta lograr la eutimia,³³ además del concepto, hasta cierto punto contra la intuición, de que los pacientes con bipolar II tienen niveles más altos de discapacidad que los pacientes con bipolar I,³⁴ quizá por el mayor retraso del diagnóstico y la menor probabilidad de que reciban tratamiento pleno hasta la remisión.

3. ¿Cuáles son las presentaciones frecuentes y las barreras al diagnóstico de depresión en atención primaria?

A pesar de las mejoras recientes en el diagnóstico y tratamiento de la depresión por los médicos de atención primaria, los pacientes

deprimidos siguen encontrando obstáculos sustanciales a su diagnóstico preciso, entre las que se encuentran las siguientes:²¹

1. Estigmatización por los amigos, miembros de la familia, compañeros de trabajo y empleadores por tener un diagnóstico «psiquiátrico» (que muchos interpretan como peor definido, menos valioso, con menos posibilidades de ser confirmado de forma objetiva y/o más relacionado con el carácter o la motivación del individuo) en lugar de «médico» (interpretado por muchas personas como merecedor de mayor simpatía, con menor probabilidad de ser autoprovocado, más susceptible de diagnóstico y medición objetiva).
2. El mayor consumo del tiempo médico para realizar un diagnóstico preciso.
3. El reembolso comparativamente más bajo de la patología psiquiátrica que muchos seguros ofrecen a los médicos de atención primaria.
4. La falta de recursos de derivación eficaces y eficientes disponibles para los médicos de atención primaria.
5. La competencia de prioridades en atención primaria, en la cual otros diagnósticos médicos compiten de forma más eficaz por el tiempo y atención del paciente y el médico (puesto que son más *valiosos*).³⁵
6. La sensación que tienen muchos pacientes de que la enfermedad mental no es algo que requiera atención médica o que se resolverá —o debería resolverse— de forma espontánea.

Además, el diagnóstico de trastorno bipolar se complica por la percepción de muchos médicos de atención primaria de que se trata de algo infrecuente o incluso raro, así como que es aún menos competencia del médico de atención primaria que la depresión unipolar. Hasta que estudios recientes describieron el concepto expandido de la epidemiología bipolar mencionado más arriba, para incluir una cifra mayor de pacientes con hipomanía y otras formas de

depresión agitada que no responde a las pautas de tratamiento habituales de la depresión, era infrecuente que los médicos de atención primaria realizaran el diagnóstico de trastorno bipolar I, y derivaban la mayor parte de los enfermos, si era posible, a los psiquiatras, por la sensación de que estos pacientes requerían pautas más complejas de medicación, sufrían tasas mayores de ideación suicida o de suicidios consumados, y respondían peor a los tratamientos habituales.

Es típico que la depresión se presente en atención primaria con una amplia variedad de quejas somáticas y psicosociales, incluyendo algunas o todas las siguientes:³⁶

1. Cansancio.
2. Dolor, como cefalea o lumbalgia.
3. Quejas de distintos sistemas orgánicos y somáticos, como mareo o debilidad.
4. Trastorno del sueño.
5. Disfunción orgánica vaga, como náuseas o estreñimiento.
6. Diagnósticos coexistentes pero relacionados como síndrome de intestino irritable, fatiga crónica o fibromialgia.
7. Mala recuperación de la comorbilidad médica grave (como incapacidad de volver a trabajar después de un infarto de miocardio).
8. Disfunción de memoria y cognitiva.
9. Problemas de aprendizaje y atención.
10. Rotura de relaciones.

Es raro que los pacientes deprimidos se quejen de un trastorno del estado de ánimo en la primera consulta o de la posibilidad de un diagnóstico depresivo. Los estudios sobre la depresión basados en las consultas de atención primaria pueden rastrear literalmente centenares de pacientes consecutivos antes de encontrar un paciente que admite la depresión como la razón fundamental de su consulta al médico, a pesar del hecho de que entre el 30 y el 40% de estos pacientes tendrán un resultado positivo de síntomas depresivos significativos (véase más arriba) en las pruebas de detec-

ción. Los pacientes de atención primaria con frecuencia no son conscientes o incluso se oponen activamente a la posibilidad de un diagnóstico de enfermedad mental, y a menudo se sienten estigmatizados por un diagnóstico de este tipo, porque están siendo evaluados por un profesional «médico». A menudo niegan (y con frecuencia de forma apropiada) la existencia de tristeza, puesto que la depresión en el contexto de la atención primaria tiene más que ver con la pérdida funcional que con el trastorno del humor. Interpretan su malestar más en términos de síntomas físicos, sobre todo dolor crónico, debilidad, cansancio y disfunción cognitiva.

Es raro que los pacientes bipolares se presenten cuando están en fase maníaca o hipomaníaca, puesto que a menudo disfrutan de la energía y los sentimientos grandiosos asociados, y no perciben estas sensaciones o sentimientos como un problema médico. Por el contrario, se presentan durante la fase depresiva con algunos de los síntomas mencionados más arriba. Cuando son diagnosticados, a menudo reciben la etiqueta de depresión unipolar. Es posible que el diagnóstico de trastorno bipolar se descubra más tarde al realizar un seguimiento longitudinal del paciente o una vez que se muestra resistente a la monoterapia utilizada habitualmente en la depresión unipolar.¹⁷ La situación más frecuente en la cual el médico de atención primaria debe considerar la posibilidad de un trastorno bipolar no diagnosticado es el paciente al que se atribuye un trastorno unipolar que no responde a los tratamientos antidepressivos típicos utilizados en atención primaria, muestra efectos secundarios sustanciales de los distintos tratamientos, ha sido diagnosticado anteriormente o suscita la cuestión de un trastorno de déficit de atención e hiperactividad, o se queja de distraerse con facilidad, insomnio, fuga de ideas, explosión de actividades orientadas a un propósito, del habla, irritabilidad o ansiedad social. Es fundamental un interrogatorio cuidadoso buscando síntomas hipomaníacos, al igual que confrontar los informes del paciente con datos prove-

nientes de miembros de la familia o amigos cuando sea posible.¹⁶ Ciertos rasgos son especialmente útiles para diferenciar la depresión unipolar de la bipolar, incluido un comienzo brusco de los síntomas, una edad de inicio más temprana (la adolescencia en contraposición con el tercer decenio de la vida que es el decenio modal del comienzo de la depresión unipolar), los antecedentes familiares de trastorno bipolar o la existencia de tendencia suicida o de abuso de sustancias en más de un miembro de la familia.

4. ¿Cuál es la relación entre la comorbilidad médica y la depresión en la asistencia a los pacientes deprimidos en atención primaria?

Existe una extensa relación entre la patología médica crónica y la depresión, con nexos biológicos, epidemiológicos, clínicos, preventivos y/o terapéuticos entre la depresión y la enfermedad cardiovascular, la infección por VIH, diabetes, obesidad, demencia, enfermedad vascular cerebral, cáncer y dolor crónico.²² Estas relaciones se han revisado con detalle.³⁷ La relevancia para el médico de atención primaria de estos vínculos deriva de cuatro relaciones genéricas y sistemáticas que son válidas en todas o la mayor parte de las enfermedades crónicas enumeradas:

1. La depresión y la enfermedad médica crónica son a menudo comórbidas.
2. La depresión afecta de manera negativa a la recuperación, la rehabilitación y el pronóstico de muchas enfermedades crónicas.
3. La patología médica crónica constituye un factor de riesgo potente del desarrollo de depresión.
4. La depresión es un factor de riesgo del desarrollo de varias enfermedades médicas crónicas.

Estas relaciones tienen una importancia especial para los médicos de atención primaria que atienden pacientes con cardiopatía isqué-

mica, diabetes, enfermedad vascular cerebral, enfermedad por VIH y cáncer. A continuación se muestra una revisión selectiva de estas relaciones en conexión con los cuatro principios enumerados.

Quizá la mejor estudiada es la relación entre la depresión y la cardiopatía, sobre todo la cardiopatía isquémica. Varias conexiones entre la fisiopatología de la depresión y la enfermedad coronaria, una posible asociación bidireccional e incluso causal, y la influencia de una sobre el tratamiento y la rehabilitación de la otra, sugieren que los médicos de atención primaria deberían pensar a menudo en la coexistencia de una depresión cuando atienden pacientes con angina de comienzo reciente, síndromes coronarios inestables, y en la rehabilitación del infarto de miocardio. La depresión se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo después de un infarto de miocardio, y una disminución de los éxitos en la rehabilitación después del infarto de miocardio.³⁸ Los pacientes con depresión y cardiopatía isquémica tienen un riesgo doble o triple de sufrir futuros eventos cardíacos que los que no tienen depresión. En los pacientes deprimidos, el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria de nuevo diagnóstico es aproximadamente doble al de los pacientes sin depresión. Estos estudios controlan una extensa variedad de factores de riesgo cardíaco conocidos.³⁹ De forma semejante, con muy diversos diseños de investigación y poblaciones estudiadas, la depresión, en particular la depresión clínica en contraposición con los síndromes subclínicos, es un poderoso parámetro de predicción o un parámetro más potente que otros factores de riesgo cardíaco tradicionales en lo referente al pronóstico a largo plazo después del infarto de miocardio. Se han propuesto al menos siete mecanismos potenciales para explicar esta relación:⁴⁰

1. Falta de cumplimiento de las intervenciones preventivas, terapéuticas y de rehabilitación en la cardiopatía por parte de los pacientes deprimidos.

2. La acumulación de factores de riesgo de conducta y clínicos compartidos por los deprimidos y los cardiopatas, como fumar y un estilo de vida sedentario.
3. Alteraciones de la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), incluyendo la falta de supresión y la alteración de la regulación de la síntesis y liberación de cortisol.
4. Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
5. Alteración de la regulación inmunológica e inflamatoria, con un aumento de las citocinas proinflamatorias.
6. Activación plaquetaria que provoca estados de hipercoagulabilidad.
7. Estrés psicológico, que es de suponer actúa a través de algunos de los mecanismos anteriores como pasos intermedios.

Por lo menos hasta cierto punto todos estos mecanismos están dentro del ámbito y la responsabilidad de los médicos de atención primaria. Lo que se ignora es si los programas estructurados de tratamiento de la depresión pueden disminuir este riesgo, mejorar la recuperación y la rehabilitación, o alterar favorablemente el pronóstico. Los fármacos selectivos de la serotonina y que actúan sobre receptores mixtos, así como los programas de psicoterapia, son seguros en los pacientes con cardiopatía, pero todavía no se dispone de estudios de la potencia suficiente como para demostrar un mejor pronóstico de la cardiopatía en aquellos pacientes en los que se trata la depresión.

La depresión está estrechamente asociada al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, y puede estar relacionada con un pronóstico peor y con un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas. Aunque la prevalencia de depresión parece aumentada en los diabéticos, existe cierta confusión respecto al grado de este aumento, y sobre si se refiere tanto a los pacientes de tipo 1 como de tipo 2.⁴¹ La prevalencia de la depresión clínica basada en criterios en los diabéticos es apro-

ximadamente del 8 al 20%, y la mayoría de los estudios mencionan unos porcentajes del 9 al 14%, lo cual es superior al 4-6% de los pacientes no diabéticos de la mayoría de los estudios basados en consultas de atención primaria. Los pacientes con antecedentes de depresión tienen un aumento del riesgo de 2-2.5 veces de desarrollar diabetes de tipo 2 en los 10-12 años siguientes, una vez controlada una amplia variedad de factores de riesgo comunes a la depresión y la diabetes.^{42,43} Después del diagnóstico de diabetes en los pacientes con depresión, la calidad del control diabético es peor, probablemente debido a algunos o a todos los mecanismos de conducta respecto a la salud y biológicos mencionados cuando hemos tratado la relación entre la depresión y la cardiopatía isquémica. La perturbación de la regulación de la síntesis y la liberación del cortisol, las catecolaminas, la hormona del crecimiento y el glucagón, el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, y la alteración del transporte de glucosa tienen consecuencias negativas sobre el control y las complicaciones. No se dispone de estudios controlados de que el tratamiento eficaz de la depresión mejore los resultados en pacientes diabéticos, pero en general son seguros tanto los enfoques psicofarmacológicos como de psicoterapia.

Desde hace mucho tiempo se sabe que es frecuente la depresión después de un ictus, y que el tratamiento de la misma se ha relacionado con una mejoría de la situación funcional y del éxito en la rehabilitación.⁴⁴ La prevalencia de depresión en pacientes que han sufrido un ictus se acerca al 20%, porcentaje sustancialmente más elevado que el de la población general, y que se aproxima al de la diabetes y la cardiopatía isquémica (como se ha tratado anteriormente) y es inferior al de los pacientes seropositivos para el VIH (VIH+) (véase más adelante). El diagnóstico de depresión en los pacientes que están recuperándose de un ictus es controvertido, puesto que muchos de los síntomas y signos que se podrían atribuir al diagnóstico de depresión basado en criterios, como el cansancio, la variación del

peso o del apetito, la anhedonia y los trastornos del sueño, son frecuentes en pacientes con accidentes vasculares cerebrales sin depresión (algo semejante a la situación planteada por el diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer). La recomendación general en atención primaria es asignar todos los síntomas pertinentes al posible diagnóstico de depresión, de forma que aumente el nivel de sospecha y la probabilidad de un diagnóstico preciso, aún corriendo riesgo de algún diagnóstico excesivo ocasional, es decir, aumentar la sensibilidad a expensas de un ligero deterioro de la especificidad. Los estudios respecto a la creencia frecuente del aumento de riesgo de depresión en los pacientes con ictus del hemisferio izquierdo han variado a lo largo del tiempo, pero meta-análisis recientes han confirmado esta asociación. Trabajos recientes han sugerido asimismo que la depresión clínica aumenta el riesgo ulterior de sufrir un ictus, con riesgos relativos del orden de 2.5-3.5.

La presencia de depresión en los pacientes con ictus se asocia a afectación significativa de las actividades de la vida diaria y de la función cognitiva, así como a un aumento de 3 ó 4 veces en el riesgo de mortalidad posterior. Varios ensayos clínicos controlados con antidepressivos han demostrado los beneficios esperados sobre la depresión en pacientes con antecedentes de ictus, así como mejoría de la función cognitiva, y otros ensayos clínicos han demostrado eficacia de los antidepressivos típicos en la prevención de la depresión en pacientes con ictus tratados poco tiempo después del comienzo de este último cuadro. De manera semejante a lo que sucede con la cardiopatía isquémica, no existen ensayos clínicos rigurosos que demuestren una disminución del riesgo de ictus posterior con el tratamiento premórbido de una depresión clínica.⁴⁴

La relación entre depresión e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o el SIDA es algo más ordinaria, en cierto sentido, que en otras enfermedades crónicas, aunque no menos importante. Existe un aumento del riesgo de depresión mayor, o de otros síndromes clí-

nicos depresivos, en pacientes con VIH+, sobre todo en mujeres, y las cifras de prevalencia de depresión clínica en mujeres VIH+ llegan hasta el 40-60%, con unos porcentajes del 20 al 30% en la mayoría de los estudios. Estos porcentajes son significativamente más bajos en varones VIH+, del 6-10% en la mayor parte de los estudios, lo cual refleja en cierto modo las diferencias de género en la prevalencia de trastornos depresivos en poblaciones seronegativas para el VIH. Todos estos estudios tienen problemas de tamaño muestral y metodológicos, entre ellos definiciones variadas de depresión, de síntomas depresivos, y diferencias de tiempo, así como del estadio de la enfermedad.⁴⁵ La mayoría de los estudios sugieren que la depresión y el estrés pueden exacerbar la infección por VIH, incluida una progresión más rápida de la enfermedad. Aunque es posible que esto sea reflejo de una asociación simple entre la progresión de una enfermedad de pronóstico desfavorable y la disfunción psicosocial e impacto emocional resultantes, parece que la depresión es anterior a la progresión, incluso al descenso de los recuentos de células CD4. La presencia de una depresión coexistente parece asociada a un aumento del riesgo de mortalidad, similar a la relación con la cardiopatía isquémica. De manera semejante a los posibles mecanismos mediadores en otras enfermedades crónicas, descritos antes, la mayoría de la investigación sobre la infección por VIH se centra en los efectos mediadores de la depresión sobre los parámetros inmunológicos, la alteración de la regulación del eje HHS, el cortisol y las catecolaminas. La sustancia P, una neurocinina potente cuyos antagonistas han demostrado actividad antidepressiva, también ha sido involucrada en la progresión del VIH y se han demostrado niveles séricos elevados en pacientes VIH+. Algunos o todos estos mecanismos pueden estar relacionados con la replicación viral, la apoptosis, la liberación de citocinas o todas ellas. Como sucede en otras enfermedades crónicas, los abordajes psicofarmacológico y psicoterapéutico de la depresión son seguros y eficaces, igual que en otras poblaciones.

5. ¿Cómo es posible diagnosticar de forma precisa y eficiente la depresión, incluido el papel de la detección sistemática y la búsqueda de casos?

A menudo los médicos de atención primaria basan su enfoque y su comprensión de la depresión en experiencias de la Facultad de Medicina y la residencia, en general en entornos psiquiátricos y especializados en salud mental. Lamentablemente, estas lecciones con frecuencia se pierden en el contexto de la atención primaria, donde los pacientes se presentan de manera diferente y tienen características médicas, socioeconómicas y demográficas distintas.^{2,3,5} Los pacientes deprimidos en entornos psiquiátricos, cuando se comparan con los de atención primaria, tienen más introspección psicológica, mayor disposición a solicitar y recibir atención de salud mental, son más jóvenes y con mayor probabilidad de ser varones, con un nivel socioeconómico más elevado y con más apoyo psicosocial y conyugal. La ausencia de estos factores clínicos y demográficos en pacientes de atención primaria contribuye al infradiagnóstico e infratratamiento de la depresión en este contexto. Es improbable que los pacientes de atención primaria planteen la posibilidad de enfermedad mental cuando acuden a su médico de atención primaria, y es más probable que se centren en los síntomas somáticos como «billete de entrada». Algunos pacientes pueden mostrarse manifiestamente hostiles ante la posibilidad de que sus síntomas sean explicados por la enfermedad mental. A la inversa, un estudio realizado en médicos generales de Gran Bretaña demostró que los pacientes que suscitan la posibilidad de un diagnóstico psiquiátrico de forma precoz en la consulta tienen mayor probabilidad de ser correctamente diagnosticados de depresión.⁴⁶

Se puede facilitar el diagnóstico de depresión, unipolar o bipolar, si el médico de atención primaria centra sus esfuerzos de búsqueda de casos en pacientes con diagnósticos médicos importantes nuevos; casos con dolor crónico o molestias dolorosas recurrentes cuya

fisiopatología no está clara; pacientes con astenia y molestias semejantes como mareo, debilidad o trastorno del sueño; enfermos etiquetados como «problemáticos» o «difíciles» por molestias vagas reiteradas sin diagnóstico evidente o resolución, que con frecuencia solicitan consultas por motivos confusos, cuya falta de energía y la conducta interpersonal actúan como un «sumidero de energía» que agota las fuerzas y el entusiasmo del médico y del personal de la consulta y los deja exhaustos y descorazonados; pacientes con antecedentes familiares importantes de depresión mayor, y que responden afirmativamente a cualquier pregunta respecto a la falta de interés o energía, alteraciones del humor, trastorno del sueño, disfunción cognitiva, o preocupaciones respecto a la depresión.^{6,21}

Se ha estudiado un enfoque de búsqueda de casos con dos preguntas en pacientes con las características mencionadas, o en otros pacientes en los que se sospecha depresión, y su valor se ha confirmado en varios estudios.⁴⁷ Las dos preguntas abordan los criterios referentes al estado de ánimo y la anhedonia de la definición de caso de trastorno depresivo del DSM-IV-TR:

1. ¿En el último mes se ha sentido con frecuencia desanimado, deprimido o sin esperanza?
2. ¿En el último mes se ha sentido molesto por tener poco interés o disfrutar poco de hacer cosas?

Un estudio en pacientes de consulta de medicina general realizado en Nueva Zelanda encontró un cociente de probabilidad de un test positivo de 2.9 y de un test negativo de 0.05, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 67%.⁴⁸ La utilización de un instrumento de búsqueda de casos de dos preguntas equivale prácticamente a que el médico recuerde incluir con frecuencia preguntas basadas en el DSM-IV en su exploración de los síntomas somáticos vagos cuyo diagnóstico diferencial es grande y complejo.

El papel de una detección sistemática amplia y no selectiva, en contraposición con la búsqueda

de casos dirigida, es objeto de controversia, debido a la sensibilidad relativamente alta, con baja especificidad, de la mayor parte de los instrumentos de detección utilizados en la depresión unipolar.⁴⁹ La *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF), que en el pasado consideraba que la evidencia para recomendar la detección sistemática de depresión en los adultos en atención primaria era insuficiente,⁵⁰ recomienda en la actualidad esta detección, pero sólo si se dispone de sistemas apropiados para dar soporte a un diagnóstico preciso posterior y un tratamiento y seguimiento eficaces.⁵¹ Su revisión de una extensa variedad de instrumentos de detección sistemática encontró pocos datos para recomendar más uno que otro, y todos los cuestionarios miden diversos aspectos del estado de ánimo, los síntomas y las tensiones.

La importancia crucial de un tratamiento y seguimiento adecuados viene avalada por una revisión sistemática de varios cuestionarios de detección en atención primaria, que encontró que no había evidencia de una mejora de los resultados psicosociales como consecuencia de la detección sistemática. No había datos de una mayor precisión en el diagnóstico en los pacientes con resultados positivos en la detección sistemática, ni tampoco de que el aumento de la identificación aumentara la probabilidad del tratamiento o de un tratamiento más eficaz.⁵² Quizá por estas razones, una revisión de 434 organizaciones de atención sanitaria gestionada en 60 mercados de los Estados Unidos encontró que sólo el 14.9% requería algún tipo de instrumento de detección de la enfermedad mental, incluida la depresión.⁵³ Por otra parte, se realizó un análisis de coste-utilidad de la detección sistemática de la depresión en atención primaria, administrando un cuestionario autoaplicado seguido de una valoración no estructurada por el profesional. El resultado fue que la detección sistemática anual resultaba sumamente costosa, con un coste de 200 000 dólares por año de vida ajustado a calidad, y de 50 000 dólares aplicando la detección cada 5 años, mientras que el coste de una

única valoración fue sólo de 32 000 dólares por año de vida ajustado a la calidad.⁵⁴ Basándose en este análisis, el estudio recomendó una valoración una sola vez, lo cual encaja bien con las recomendaciones de búsqueda de casos dirigida, descritas anteriormente, fundamentadas en ciertos estímulos o indicios de la presentación clínica que se asocian a una mayor probabilidad de que la causa sea una depresión.

La USPSTF señaló que la detección sistemática con dos preguntas descrita más arriba puede ser tan razonable como cuestionarios más largos de 20 o más items que requieren varios minutos para ser completados.⁵¹ Un metaanálisis de las características operativas de 11 cuestionarios estándar y bien conocidos encontró que el tiempo medio para su aplicación era de 1-5 minutos, con un cociente medio de probabilidad de resultados positivos de 3.3 y de resultados negativos de 0.19.⁵⁵ Estas características de rendimiento sugieren que cualquiera de los instrumentos disponibles tendría un valor clínico razonable para clasificar el gran volumen de pacientes de atención primaria que se presentan con posibles síntomas o marcadores de depresión muy variados. Otras revisiones recientes^{56,57} se han centrado en las características operativas de cuestionarios concretos en poblaciones específicas, incluido el Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (PHQ-9, del inglés *Patient Health questionnaire*) de uso frecuente en el entorno de atención primaria. La USPSTF no pudo hacer recomendación alguna respecto a la detección sistemática de la depresión en niños o adolescentes, debido a que esta cuestión no está estudiada de manera suficiente en el entorno de atención primaria.

Puede ser más fácil de realizar con precisión el diagnóstico de trastorno bipolar en pacientes con antecedentes de episodios de manía o hipomanía (sobre todo en pacientes cuyos familiares o amigos proporcionan una perspectiva adicional respecto al comportamiento y los antecedentes del paciente), en casos con antecedentes familiares positivos de trastorno bipolar, abuso de sustancias o suicidio,

y en pacientes resistentes a la monoterapia de la depresión unipolar y con un alto grado de agitación, intranquilidad e insomnio. Es poco lo que se sabe respecto a la detección sistemática de trastorno bipolar en atención primaria. Como se ha indicado antes, la epidemiología de trastorno bipolar parece estar cambiando en atención primaria, quizá debido a cambios en el patrón de la enfermedad, de la nomenclatura de la clasificación, o a ambos.

El aparente incremento notable de la prevalencia en atención primaria del trastorno bipolar II, caracterizado por hipomanía y depresión agitada resistente al tratamiento en lugar de ciclos maníacos, sugiere que los cuestionarios diseñados para detectar las características ocultas de bipolar I en pacientes atendidos en entornos psiquiátricos pueden ser de escaso valor en atención primaria. Por ejemplo, un cuestionario de detección sistemática bipolar de uso frecuente, el Cuestionario sobre trastornos del estado de ánimo (MDQ, del inglés *Mood Disorder Questionnaire*), fue estudiado en consultas ambulatorias de psiquiatría pasándolo a 198 pacientes (en su mayoría bipolares I) evaluados posteriormente con una entrevista telefónica estructurada, basada en criterios DSM.³¹ Empleando como umbral discriminante 7 puntos positivos (sobre 13 items), se obtenía una especificidad bastante alta, 0.90, pero una sensibilidad de sólo 0.73. Dado que la prevalencia de trastorno bipolar es mucho más baja en atención primaria que en consultas de psiquiatría, incluso una especificidad relativamente alta obtiene un valor predictivo positivo del MDQ casi con certeza demasiado bajo para resultar útil en el entorno de atención primaria. De manera semejante, la sensibilidad relativamente baja tendría un valor predictivo negativo de escaso valor clínico en una población de baja prevalencia como la de atención primaria. Resulta desalentador para los médicos de atención primaria saber que una puntuación «positiva» en un cuestionario de detección sistemática tiene una probabilidad baja (inferior al 50%) de ser confirmada en una entrevista de

seguimiento tras derivar al paciente, todo lo cual resulta engorroso, consume tiempo y es caro. El desarrollo de un instrumento breve de detección sistemática de trastorno bipolar que tenga un rendimiento relativo bueno en el entorno de atención primaria, donde la prevalencia es baja, resulta crucial para mejorar la actual situación de insuficiencia del diagnóstico de trastorno bipolar por el médico de atención primaria.

En resumen, una estrategia intermedia de detección sistemática de la depresión unipolar, consistente en la búsqueda dirigida de casos en aquellos pacientes en los que la presentación clínica y los factores de riesgo sugieren la posibilidad de este diagnóstico, puede ser la combinación óptima de eficacia y eficiencia. Resulta difícil desde el punto de vista logístico y desalentador para los médicos poner en práctica un programa de detección sistemática amplio en todos los pacientes de atención primaria o en la mayoría de ellos, puesto que, a pesar de las características operativas favorables de muchos instrumentos, la tasa de falsos positivos sigue siendo elevada. Incluso en las mejores circunstancias, el valor predictivo positivo de la mayor parte de los cuestionarios e instrumentos breves de detección está ligeramente por encima de 50%, y la alta tasa de respuestas falsas positivas genera un seguimiento costoso y requiere mucho trabajo.⁴⁹ Sin embargo, la búsqueda dirigida de casos, sí que supone una carga para los médicos de atención primaria, que deben tener un umbral bajo para plantearse la posibilidad de depresión, bien realizando unas pocas preguntas dirigidas o mediante la administración de un cuestionario estructurado. La elevada prevalencia de síntomas depresivos, aunque no necesariamente de un diagnóstico clínico significativo, en la mayoría de las consultas de atención primaria, apunta a que los médicos deberían hacer esto hasta en la cuarta o la tercera parte de todos sus pacientes adultos. De forma semejante, se puede complementar con el MDQ una estrategia dirigida a evaluar pacientes con marcadores de enfermedad bipolar, sobre todo pacientes depri-

midos resistentes al tratamiento con un importante grado de agitación y ansiedad, centrada en los antecedentes personales y familiares, y que recoge información adicional de miembros de la familia y amigos, siendo conscientes de que el valor predictivo positivo y negativo puede no ser óptimo en el contexto de atención primaria.

6. ¿Cuáles son las cuestiones generales del tratamiento de los pacientes deprimidos en atención primaria que mejoran la calidad de los cuidados, incluidos los enfoques estructurados de colaboración en el tratamiento y los modelos de gestión?

En la atención habitual diaria de los pacientes deprimidos, es infrecuente que los médicos de atención primaria sigan las guías de práctica clínica. Por ejemplo, los pacientes con un primer episodio de depresión tienden a recibir un tratamiento de duración inadecuada y a menudo los pacientes que cumplen criterios para tratamiento de mantenimiento no reciben el tratamiento correcto.⁵⁸ Estos ejemplos de falta de cumplimiento de las directrices no son privativos de la depresión ni de la atención primaria.⁵⁹⁻⁶¹ Sin embargo, la estructura de la atención primaria, y del conjunto del sistema sanitario en el que está inmersa, hacen casi imposible el tratamiento de alta calidad conforme a las guías de práctica clínica en ciertas enfermedades crónicas. La atención primaria fue diseñada fundamentalmente para dar respuesta a problemas agudos, en los que el paciente se presenta con síntomas agudos que se pueden tratar eficazmente con un ciclo breve de tratamiento, por ejemplo, cistitis aguda, apendicitis o una laceración del cuero cabelludo. Si el problema agudo tiene la suficiente gravedad o complejidad como para requerir la experiencia de un consultor o movilizar recursos o tecnología adicionales, el acceso suele ser relativamente eficiente, la integración va sin problemas, se suele disponer de una comunicación eficaz y a menudo resulta posible dispensar una atención de alta calidad.

El tratamiento de la depresión, una enfermedad crónica compleja, no funciona así. Durante más de dos décadas se ha exhortado a los médicos de atención primaria a que sigan unas directrices bastante simplistas, derivadas de ensayos clínicos controlados realizados en entornos psiquiátricos, y los resultados han sido desalentadores.⁶² Se ha demostrado que la simple derivación de todos los pacientes deprimidos a salud mental también da lugar a una atención inadecuada, sobre todo porque muchos pacientes no culminan el proceso de derivación,⁶³ y porque muchos pacientes prefieren que se integre toda la atención de la patología crónica en el entorno de atención primaria.

Es posible entender las razones de estos fracasos comparando las características de este enfoque de tratamiento de la depresión con los principios del modelo de gestión de la patología crónica.⁶⁴ Este modelo reconoce que las enfermedades crónicas resultan difíciles de manejar en atención primaria tal y como está estructurada en la actualidad, incluso si se dispone de farmacoterapia eficaz, y que son necesarios recursos adicionales para superar esta dificultad. Con un problema agudo, el diagnóstico es relativamente claro, se basa en criterios y se fundamenta en un modelo fisiopatológico aceptado; el tratamiento se sustenta en ensayos clínicos realizados con pacientes y en entornos semejantes a los existentes en la práctica clínica; y la resolución es fácil de medir y se alcanza en un período de tiempo relativamente corto (incluso en una sola consulta). Por el contrario, las enfermedades crónicas tienden a prolongarse meses o años; no se curan sino que se tratan mientras su intensidad experimenta exacerbaciones y remisiones; requieren el cumplimiento del tratamiento incluso cuando los síntomas han mejorado o se han resuelto; y pueden hacer necesarias valoraciones repetidas a lo largo del tiempo con el fin de optimizar el tratamiento.

Para que los médicos de atención primaria manejen de manera eficaz y eficiente problemas crónicos como la depresión, se deben cumplir seis requisitos:

1. Se ha de disponer de medios para identificar a los pacientes cuyo proceso patológico se puede modificar de forma que mejore su pronóstico a largo plazo.
2. Es necesario que el paciente esté activado y educado, o que sea posible enseñar e inculcar estas características al paciente.
3. También el médico debe estar activado, formado y motivado, sobre todo dar valor a la atención a procesos crónicos cuya respuesta es menos espectacular, tienen menos probabilidad de curación y con frecuencia están peor remunerados.
4. Se necesita un gestor de los cuidados para vigilar el progreso, abordar los sucesos adversos y asegurar el seguimiento.
5. El gestor de los cuidados requiere una base de datos con la cual realiza el seguimiento de los pacientes, de los programas de tratamiento, las evaluaciones requeridas y cuestiones especiales.
6. Se debe disponer de una consulta con especialistas de salud mental que resulte cómoda y comprenda una comunicación bidireccional eficaz, así como una función docente que incremente y mejore el repertorio de destrezas del médico de atención primaria.

Los beneficios y consecuencias de estos seis principios son relativamente evidentes, pero puede ser útil explicarlos de forma sucinta. Es importante la búsqueda dirigida de casos, puesto que, como se ha dicho, los pacientes no se presentan quejándose de depresión. Sin embargo, incluso la búsqueda dirigida de casos consume tiempo y trabajo, y su viabilidad a largo plazo mejoraría si se proporcionaran sistemas estructurados y financiación de esta actividad. La activación de los pacientes se ha incorporado ampliamente en los protocolos de tratamiento de la patología crónica, y se piensa que es eficaz, aunque, de nuevo, no es gratis. En la atención a la patología crónica, los pacientes son en última instancia la autoridad sobre su enfermedad, y resulta crucial su implicación activa en las decisiones de tratamiento y vigilancia. También es clave un clínico con cono-

cimientos, centrado especialmente en los protocolos de tratamiento y su fundamento, en los tipos de problemas esperables y la respuesta eficaz a los mismos, y en una selección de estrategias de abordar las cuestiones y problemas menos frecuentes que surgen en ocasiones una vez ensayados los enfoques habituales.

El gestor de los cuidados es un elemento central en cualquier programa de manejo de la enfermedad crónica, y en la atención primaria moderna aparece cada vez con más frecuencia. El gestor de los cuidados puede ser una enfermera de consulta, un recepcionista con un entrenamiento especial, o un profesional sanitario con un adiestramiento más focalizado (p. ej., un trabajador social, educador de salud). Suele actuar en muchas enfermedades crónicas, debido a la amplitud de la problemática de muchas consultas de atención primaria. Su principal función es involucrar al paciente en el plan de cuidados, mantener el contacto con el paciente de forma periódica con el fin de evaluar los progresos y la situación sintomática, y responder a preguntas y tratar los problemas cuando surgen. La herramienta fundamental y la tecnología de soporte del gestor de los cuidados es una historia clínica electrónica sofisticada y una base de datos de salud asociada, aunque puede bastar un simple fichero, muy superior a la memoria del médico. La función esencial de cualquier base de datos es recordar al gestor de los cuidados cuándo es el momento de una llamada de seguimiento o de una consulta con el fin de evaluar los progresos y responder a las preguntas. En aquellas ocasiones en las que la evaluación o el tratamiento van más allá de la competencia del médico de atención primaria, o cuando los protocolos estandarizados de tratamiento no abordan respuestas no habituales o situaciones refractarias a la terapia, es necesario el acceso a un consultor especializado. Se ha demostrado la eficacia de modelos compartidos o de colaboración de los cuidados, donde tanto el médico de atención primaria como el especialista de salud mental tienen citas programadas alternas con el paciente.⁶⁵

¿Cómo sería el cuidado de un paciente con depresión unipolar o bipolar en atención primaria? En primer lugar, sería de desear que en el proceso sistemático de admisión a la consulta hubiera un protocolo de búsqueda de casos en aquellos pacientes con un riesgo elevado de depresión, especificado según los factores médicos, psicosociales y demográficos conocidos. Cada consulta tendría que diseñar el enfoque más eficaz y eficiente para esta primera función clave, de forma que se aplicaran unos recursos limitados con el menor trastorno y el menor coste posible. Los hallazgos positivos darían lugar a una entrevista más detallada y estructurada por el médico, o posiblemente a una valoración intermedia por el gestor de los cuidados. Una vez realizado el diagnóstico, el médico de atención primaria recurriría al gestor de los cuidados así como a recursos electrónicos y audiovisuales para explicar el diagnóstico y sus consecuencias, explorando después las reacciones, creencias y preferencias respecto al tratamiento del paciente. Esta conversación informaría una posterior discusión de las opciones de tratamiento y un acuerdo respecto al plan de cuidados. Este enfoque requeriría una o más consultas más largas, las cuales serían retribuidas según una tarifa especial y más elevada que reconociera el hecho de que una atención eficaz de la depresión beneficia económicamente al conjunto del sistema sanitario al disminuir los costes de otro tipo de atención médica, y también al empresario del paciente.

El plan de cuidados probablemente implicaría uno o más fármacos, psicoterapia o ambos, y quizá una serie de medidas coadyuvantes como el ejercicio físico. La participación del gestor de cuidados y del consultor sobre la depresión en el caso se produciría de distintas maneras. El gestor de cuidados podría estar presente durante la consulta inicial —incluso la podría realizar él mismo— o ser presentado al paciente después de establecer un plan de tratamiento. El consultor de salud mental podría entrevistar a todos los pacientes incluidos para tratamiento de la depresión, pero es más pro-

bable que se requiriera su participación en caso de complicaciones o dificultades. A los pocos días de iniciar el tratamiento, el gestor de cuidados, provisto del plan de tratamiento y de conocimientos respecto del perfil sintomático del paciente, es responsable de entrar en contacto con el mismo, confirmar que entiende el plan de cuidados y se involucra en él, y sondea cualquier dificultad relacionada con la medicación o con otros aspectos del tratamiento. Uno de los momentos más frecuentes en que un paciente deprimido suspende de forma prematura el tratamiento es pocos días después de empezar la medicación, cuando experimenta los efectos secundarios pero no los beneficios. El gestor de cuidados puede proporcionar orientación dirigida por un protocolo según la situación clínica, además de soporte psicosocial y educativo. Otro momento frecuente de suspensión del tratamiento por parte de los pacientes de atención primaria es al cabo de unas pocas semanas si no existen datos de mejoría. En este punto la base de datos de la depresión indicaría al gestor de los cuidados que volviera a entrar en contacto con el paciente y le recordara que la mejoría suele ser lenta.

Hay varias maneras por las cuales el consultor de salud mental puede contribuir a la atención de los pacientes deprimidos en atención primaria. La forma concreta de colaboración entre el clínico de atención primaria y el consultor depende de las características económicas y de organización del plan de salud específico, cuestiones referentes al volumen y la logística, a las relaciones de trabajo interpersonales y la compatibilidad clínica. A continuación se presenta una muestra de posibles papeles del consultor de salud mental.

1. Consulta en casos de dilema diagnóstico.
2. Confirmar la elección inicial del tratamiento.
3. Consulta en caso de fracaso de tratamiento o de dificultades con el mismo.
4. Reuniones regulares con el equipo de atención a la depresión (o los clínicos de la consulta) para revisar los protocolos y abordar los temas clínicos que se le soliciten.
5. Reuniones para sesiones sobre casos, revisión de historias clínicas o consultas clínicas programadas.
6. Reuniones breves sistemáticas programadas con todos los pacientes involucrados en la atención a la depresión, y realizar recomendaciones de modificación del enfoque terapéutico según esté indicado.

La mayoría de los pacientes de atención primaria prefiere ser atendida de la depresión y de otros problemas mentales en atención primaria, formando parte de la atención integral a su patología médica aguda y crónica. Los médicos de atención primaria y los profesionales de salud mental, cuyo objetivo es proporcionar el tratamiento de la depresión más eficaz, eficiente y acorde con las guías de práctica clínica, encontrarán que diseñar los protocolos de práctica clínica y los enfoques de colaboración descritos les resultará más productivo y satisfactorio, además de ser un modelo de manejo de otras enfermedades crónicas complejas y frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knesper D, Riba M, Schwenk TL. *Primary Care Psychiatry*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1997.
2. Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL. Prevalence, nature and comorbidity of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psych* 1994;16: 267-276.
3. Schwenk TL, Klinkman MS, Coyne JC. Depression in the family physician's office: What the psychiatrist needs to know. The Michigan depression project. *J Clin Psych* 1998;59S:1-7.
4. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-18.
5. Schwenk TL, Coyne JC, Fechner-Bates S. Differences between detected and undetected patients in primary care and depressed psychiatric patients. *Gen Hosp Psych* 1996;18:407-415.
6. Schwenk TL, Terrell LB, Harrison RV, et al. Depression, University of Michigan Health System Clinical

- Practice Guideline, http://www.med.umich.edu/oca/practiceguides/depress/depress_04.pdf, accessed July 1, 2004.
7. DeGruy F. Mental health care in the primary setting. In: Donaldson MS, Yordy KD, Lohr KN, et al. (eds.), *Primary Care: America's Health in a New Era*. Washington, DC: National Academy Press, 1996.
 8. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749–1756.
 9. Klinkman MS, Coyne JC, Gallo SM, et al. False positives, false negatives, and the validity of the diagnosis of major depression in primary care. *Arch Fam Med* 1998;7:451–461.
 10. Have M, Vollebergh W, Bijl R, et al. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands: Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002;68:203–213.
 11. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psych* 2003;64:53–59.
 12. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2 Suppl 1):4S–14S.
 13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59 (Suppl 1): S5–S30.
 14. Manning JS, Haykal RF, Connor PD, et al. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting. *Compr Psychiatry* 1997;38: 102–108.
 15. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999;52: 135–144.
 16. Glick ID. Undiagnosed bipolar disorder: New syndromes and new treatments. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:27–33.
 17. Manning JS, Connor PD, Anjali S. The bipolar spectrum: A review of current concepts and implications for the management of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1998;7:63–71.
 18. Allilaire JF, Hantouche EG, Sechter D, et al. Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP. *Encephale* 2001;27:149–158.
 19. Manning JS, Haykal RF, Akiskal HS. The role of bipolarity in depression in the family practice setting. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22: 689–703.
 20. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277:333–340.
 21. Schwenk TL. Diagnosis of late life depression: The view from primary care. *Biol Psychiatry* 2002;52:157–163.
 22. Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: A major public health problem. *Biol Psychiatry* 2003;54:77–180.
 23. Schwenk TL, Evans DL, Laden SK, et al. Treatment outcome and physician-patient communication in primary care patients with chronic, recurrent depression. *Am J Psych*. 2004 Oct; 161(10): 1892–901.
 24. Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:208–2154.
 25. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness: 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30:213–219.
 26. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the U.S.: An estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 2001;19:483–495.
 27. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264: 2511–2518.
 28. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–1442.
 29. Hirschfeld FM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? *J Clin Psychiatry* 2003;64:161–174.
 30. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003;64:425–432.
 31. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1873–1875.
 32. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1264–1266.

33. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:374–381.
34. Robb JC, Cooke RG, Devins GM, et al. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 1997;31:509–517.
35. Klinkman MS. Competing demands in psychosocial care. A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:98–111.
36. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Physical symptoms in primary care: Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994;3:774–779.
37. Lewis L. Recognizing and meeting the needs of patients with mood disorders and comorbid medical illness: A consensus conference of the Depression and Bipolar Support Alliance. *Biol Psych* 2003;54:181–183.
38. Kaufman PG. Depression in cardiovascular disease: Can the risk be reduced? *Biol Psych* 2003;54:187–190.
39. Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psych* 2003;54:241–247.
40. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: Mechanisms of interaction. *Biol Psych* 2003;54:248–261.
41. Musselman DL, Betan E, Larsen, et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psych* 2003;54:317–329.
42. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type 2 diabetes: A prospective population-based study. *Diabetes Care* 2002;25:464–470.
43. Kawakami N, Tkatsuka N, Shimizu H, et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*. 1999;22:1071–1076.
44. Robinson RG. Poststroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psych* 2003;54:376–387.
45. Cruess DG, Evans DL, Repetto MJ, et al. Prevalence, diagnosis and pharmacological treatment of mood disorders in HIV disease. *Biol Psych* 2003;54:307–316.
46. Wright AF. A study of presentation of somatic symptoms in general practice by patients with psychiatric disturbance. *Br J Gen Pract* 1990;40: 459–463.
47. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression: Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439–445.
48. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: Cross sectional study. *Br Med J* 2003;327:1144–1146.
49. Schwenk TL. Screening for depression in primary care: A disease in search of a test. *J Gen Intern Med* 1996;11:437–439.
50. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996.
51. U.S. Preventive Services Task Force Now Finds Sufficient Evidence to Recommend Screening Adults for Depression. Press Release, May 20, 2002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.abrq.gov/news/press/pr2002/deprespr.htm> (accessed July 6, 2004).
52. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: A systematic review. *Br Med J* 2001;322: 406–409.
53. Garnick DW, Horgan CM, Merrick EL, et al. Managed care plans' requirements for screening for alcohol, drug, and mental health problems in primary care. *Am J Managed Care* 2002;8: 879–888.
54. Valenstein M, Vigtan S, Zeber JE, et al. The cost-utility of screening for depression in primary care. *Ann Intern Med* 2001;134:345–360.
55. Williams JW, Polly Noel PH, Cordes JA, et al. Is this patient clinically depressed? *JAMA* 2002;287: 1160–1170.
56. Sharp LK, Lipsky MS. Screening for depression across the lifespan: A review of measures for use in primary care settings. *Am Fam Phys* 2002;66: 1001–1008.
57. Nease DE, Malouin JM. Depression screening: A practical strategy. *J Fam Pract* 2003;52: 118–124.
58. Katz SJ, Kessler RC, Lin E, et al. Medication management of depression in the United States and Ontario. *J Gen Intern Med* 1998;13:77–85.
59. Meyers DG, Steinle BT. Lipid screening and treatment by cardiologists have not improved. *Kans Med* 1997;97:14–17.
60. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282: 1458–1465.

61. Lehman AF, Steinwachs DM, Dixon LB, et al. Patterns of usual care for schizophrenia: Initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. *Schizophrenia Bull* 1998;24:11–20.
62. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–3105.
63. Olfson M. Primary care patients who refuse specialized mental health services. *Arch Intern Med* 1991;151:129–132.
64. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: The chronic care model, Part 2. *JAMA* 2002;288:1909–1914.
65. Katon W, Russo J, Von Korff M, et al. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med* 2002;17:741–748.

CAPÍTULO 2

Estrategias y tácticas en el tratamiento de la depresión

A. JOHN RUSH Y MADHUKAR H. TRIVEDI

► INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria (ECCAA) han establecido la eficacia de numerosos medicamentos y de varias psicoterapias breves dirigidas a la depresión. Esta evidencia científica deriva de estudios de grupos de pacientes deprimidos. Sin embargo, los clínicos deben aplicar a pacientes concretos estos conocimientos basados en grupos. Al hacerlo, es necesario tomar diversas decisiones estratégicas y tácticas, que centran la atención de este capítulo. Las opciones estratégicas de tratamiento se refieren a qué tratamiento elegir inicialmente y, en los casos que no responden, cuál es la siguiente opción. La táctica alude a una forma de poner en práctica las opciones terapéuticas. La táctica comprende: 1) procedimientos para facilitar la adherencia del paciente al tratamiento, 2) la medida de los resultados, 3) ajustes oportunos de la dosis, y 4) declarar a tiempo el fracaso terapéutico si se produce. Este capítulo proporciona recomendaciones de tratamiento de la depresión clínica basadas en la investigación clínica disponible.

Con frecuencia el tratamiento óptimo de la depresión requiere más de un intento terapéutico, puesto que no existe una única terapia que constituya la panacea, y dado que hay eviden-

cia clara de heterogeneidad en cuanto a la respuesta a un determinado tratamiento. Algunos pacientes responden mejor a un tratamiento, mientras que para otros puede ser necesario otro totalmente diferente. Por lo tanto, a menudo se requiere un plan de tratamiento en múltiples fases con el fin de identificar el mejor proceder en un paciente concreto. Específicamente, el tratamiento inicial no bastará para lograr la remisión de los síntomas en muchos pacientes. De hecho, los ensayos clínicos de eficacia revelan que sólo alrededor del 50% de los pacientes ambulatorios con un trastorno depresivo mayor (TDM) no psicótico y no resistente al tratamiento, tratado inicialmente con un único anti-depresivo o con una psicoterapia breve dirigida a la depresión,^{4,5} tendrán un beneficio clínicamente significativo o una respuesta, que se suele definir como una disminución de la gravedad de los síntomas iniciales de al menos el 50%,^{6,9} en ensayos clínicos de 8 a 10 semanas de duración. Por desgracia, con el tratamiento inicial solamente se produce la remisión sintomática o la ausencia virtual de síntomas depresivos (el objetivo del tratamiento) en el 30-35% de los pacientes. Un plan de tratamiento por etapas facilita poner en práctica a tiempo revisiones del tratamiento (p. ej., el cambio de uno por otro o añadir un segundo tratamiento

al primero), algo esperable en muchos pacientes deprimidos.

Seguir un plan terapéutico estratégico por etapas también contribuye a que el tratamiento sea más coherente, eficiente y eficaz en la obtención de objetivos específicos de cada fase del tratamiento y proporciona una medida para evaluar el grado de cumplimiento de cada objetivo.¹⁰ Además, un plan de este tipo facilita que tanto los clínicos como los pacientes se centren en los pasos esenciales para lograr y mantener la remisión sintomática. Esta polarización resulta especialmente importante, porque los pacientes deprimidos pueden desbordar a los clínicos con el número y la magnitud de sus dificultades psicosociales, además de sus síntomas depresivos.

Antes de seleccionar un tratamiento inicial específico, se deben tomar varias decisiones. La Figura 2-1 proporciona una panorámica de estas decisiones.

Determinar que está indicado un tratamiento

Previamente al comienzo del tratamiento es fundamental establecer el diagnóstico y evaluar la gravedad de los síntomas. Las formas más leves y no crónicas de trastorno depresivo menor pueden responder, e incluso remitir a corto plazo, con tratamiento de soporte, sin necesidad de medicación antidepresiva o intervenciones de psicoterapia formal. Por ejemplo, algunos pacientes ambulatorios con síntomas depresivos discretos con un TDM lograron un grado semejante de reducción de los síntomas depresivos cuando fueron tratados con píldora de placebo más tratamiento clínico que con imipramina, aunque las frecuencias de remisión pueden ser más bajas que con la medicación.¹¹ Debe señalarse sin embargo que los que respondieron a placebo más manejo clínico evolucionaron mal en el

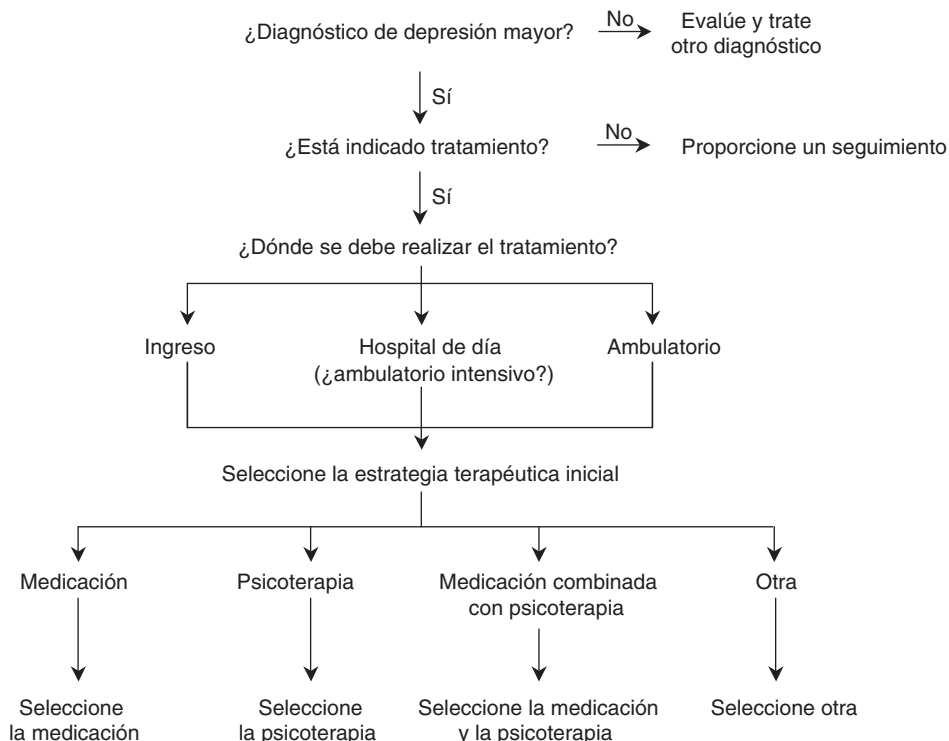


Figura 2-1. Decisiones terapéuticas estratégicas.

estudio de seguimiento de observación a los 18 meses.¹²

Los deprimidos que responden mejor al tratamiento inespecífico han estado deprimidos durante poco tiempo (p. ej., 1-2 meses),¹³ han tenido pocos o ningún episodio previo, tienen escasa comorbilidad psiquiátrica y médica (depresiones no complicadas) y sus síntomas son leves con una afectación mínima del funcionamiento cotidiano.⁶ En estas depresiones leves, no complicadas, breves y no incapacitantes, puede resultar útil una evaluación extendida. Algunos de estos pacientes sufrirán un empeoramiento de su depresión, en cuyo caso está clara la indicación de tratamiento. Una pequeña proporción puede tener mejoría sintomática e incluso remisión. Sin embargo, es muy importante el seguimiento cuidadoso de estos pacientes, puesto que algunos desarrollarán más tarde una depresión más grave que sí requerirá tratamiento.

Elegir el entorno de tratamiento

La primera decisión al comenzar el tratamiento implica elegir dónde se realizará (p. ej., ambu-

latorio, hospital de día o en régimen de ingreso). El entorno preferido depende de 1) el riesgo inminente de suicidio, 2) la capacidad del paciente de reconocer y cumplir las instrucciones y recomendaciones de forma ambulatoria (p. ej., los rasgos psicóticos, como alucinaciones o delirios, pueden hacer aconsejable el tratamiento en régimen de ingreso o ambulatorio intensivo), 3) la disponibilidad de recursos psicosociales, 4) el nivel de los factores psicosociales estresantes, 5) el grado de deterioro funcional, y 6) la presencia de otros procesos (p. ej., dependencia de sustancias, cardiopatía), que en algunos casos se pueden tratar mejor en régimen de ingreso.

Quién administre el tratamiento dependerá de la capacidad del proveedor y del sistema de proporcionar lo que se necesita, así como de la preferencia del paciente. La mayoría de los pacientes deprimidos se pueden tratar con éxito de forma ambulatoria en atención primaria. Es típico que los pacientes deprimidos que requieren atención psiquiátrica planteen problemas diagnósticos, tengan síntomas depresivos o psicóticos graves, no hayan respondido de forma adecuada (entrado en remisión) a uno o dos

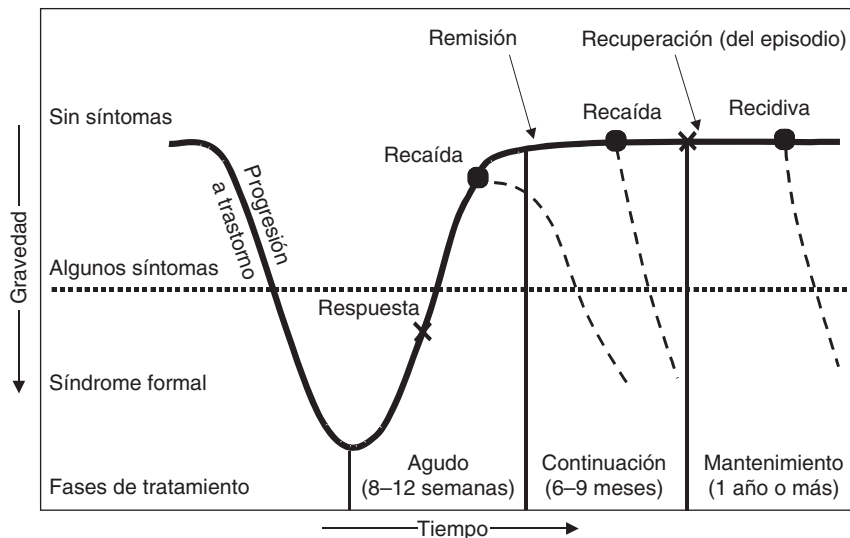


Figura 2-2. Fases del tratamiento. (Adaptado del *Depression Guideline Panel*, 1993)

ensayos terapéuticos previos realizados por no psiquiatras, o hayan remitido inicialmente para recaer más tarde a pesar de continuar el tratamiento. También se suele solicitar atención psiquiátrica en pacientes que necesitan tratamientos especiales, como la terapia electroconvulsiva (TEC), la luminoterapia, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o pautas complejas de medicación.⁶

Fases y objetivos del tratamiento

El tratamiento se divide en las fases agudas, de continuación y de mantenimiento (Fig. 2-2). El tratamiento agudo va orientado a la remisión de los síntomas y a restablecer el funcionamiento psicosocial (también un objetivo de la fase de continuación). El objetivo del tratamiento agudo de la depresión es la remisión sostenida de los síntomas, y la remisión sostenida es el objetivo del tratamiento a más largo plazo por dos razones fundamentales.^{1,14-24} Los pacientes cuyas depresiones remiten por completo tienen un mejor funcionamiento cotidiano,²⁵⁻²⁷ un pronóstico mejor (una probabilidad más baja de recaída o recidiva y al cabo de más tiempo),^{1,28-31} en comparación con aquellos pacientes cuyas depresiones mejoran pero en los que persisten algunos síntomas depresivos (síntomas residuales). Aunque el principal objetivo del tratamiento agudo es la remisión completa, la función psicosocial mejora también y se normaliza cuando se logra la remisión,²⁷ si bien esta recuperación puede no ser completa hasta transcurridas varias semanas o incluso 1-2 meses después de haber obtenido la remisión sintomática.³² Por otra parte es ampliamente reconocido que puede resultar difícil lograr una remisión sintomática sostenida.³³

La fase de continuación del tratamiento se dirige a evitar la recaída (una reaparición del episodio índice). Con medicación siempre se recomienda un tratamiento de continuación. También puede ser necesaria la psicoterapia de continuación (véase más adelante).

La fase de mantenimiento va dirigida a evitar la aparición de nuevos episodios (recidivas).

Cuando hay un antecedente de depresión mayor recurrente (tres episodios o más) o existe un trastorno bipolar el paciente tiene más riesgo de recidiva depresiva en el futuro. Los pacientes con depresiones recurrentes o crónicas suelen ser candidatos típicos a tratamiento de mantenimiento.

► SELECCIÓN ENTRE MEDICACIÓN, PSICOTERAPIA O COMBINACIÓN DE AMBAS

Las opciones estratégicas implican la selección de un tratamiento, mientras que las opciones tácticas se orientan a poner en práctica los tratamientos de forma óptima. Los tres enfoques estratégicos principales en el tratamiento de la fase aguda son la medicación, la psicoterapia o una combinación de ambas. La luminoterapia puede ser también una alternativa en algunos pacientes.³⁴ En los casos graves, los que tienen síntomas psicóticos (alucinaciones o delirios) o los que han obtenido un beneficio insuficiente tras varios ensayos terapéuticos, puede ser necesaria la TEC.⁶

Una vez elegida una estrategia terapéutica global (medicación, psicoterapia, la combinación) se selecciona un tratamiento específico (el fármaco o la psicoterapia concretos). Esta selección terapéutica inicial se pone en marcha y, según la respuesta, se realizan revisiones en el plan terapéutico. Por ejemplo, se modifican dosis, se cambian o añaden fármacos, o se asocia una psicoterapia a la medicación. Cuando el paciente responde adecuadamente a la medicación en la fase aguda, sola o con psicoterapia, en la fase de continuación se emplea la misma medicación a la misma dosis, con el fin de evitar una recaída del episodio índice. Si la psicoterapia por sí sola se revela eficaz, puede ser necesaria o no una psicoterapia de continuación (véase más adelante).^{35,36}

Sea cual sea la estrategia de tratamiento de la fase aguda seleccionada, resulta muy útil definir conjuntamente con los pacientes el objetivo o los objetivos terapéuticos (unos síntomas diana

y funcionamiento psicosocial). La estrategia elegida se debe aplicar durante el tiempo suficiente (véase más adelante) y a una dosis suficiente (en general la dosis máxima tolerada) para lograr la remisión de los síntomas. Si los pacientes entienden qué se espera, pueden colaborar mejor a determinar si se han cumplido o no los objetivos. Cuando se tienen definidos los objetivos, los clínicos pueden decidir con más claridad si la opción terapéutica inicial fue apropiada (¿se cumplieron los objetivos?). De este modo se pueden realizar a tiempo las revisiones estratégicas del plan terapéutico, como es el cambio o la potenciación de los tratamientos, o la extensión del período de tratamiento.

Factores que se considerarán en la selección de las estrategias agudas

Varios factores afectan a la probabilidad de lograr una remisión (o respuesta), al tiempo necesario para lograr la remisión (o la respuesta) o a la duración de la remisión (o la respuesta) una vez alcanzada. Con la medicación, la psicoterapia o la combinación de ambas son factores que influyen sobre las posibilidades de lograr la remisión de la presencia de trastornos concomitantes del eje I (síndromes psiquiátricos), II (trastornos de personalidad), o III (patología médica asociada), la evolución previa de la enfermedad (p. ej., crónica frente a breve), el nivel de apoyo psicosocial, el grado de resistencia al tratamiento la gravedad de los síntomas previos al tratamiento, y la preferencia del paciente.

Con cualquiera de las tres estrategias terapéuticas, cuando existe más comorbilidad psiquiátrica,³⁷ de personalidad,^{38,39} o médica general⁴⁰⁻⁴² al comienzo del tratamiento, la remisión parece menos probable o puede tardar más en lograrse. Los trastornos de personalidad (eje II) acompañan con frecuencia a la depresión, aunque un diagnóstico de trastorno de personalidad puede ser poco fiable en el paciente deprimido. La presencia de un trastorno de persona-

lidad no contraindica el tratamiento de la depresión. El trastorno de personalidad puede prolongar el tiempo hasta obtener la respuesta o la remisión, interferir con el cumplimiento del tratamiento, o disminuir la probabilidad de obtener una respuesta o remisión, tanto con medicación como con psicoterapia. En general, la presencia de trastornos de personalidad sugiere un pronóstico más reservado que cuando no existen. Además, los trastornos de personalidad pueden suponer un riesgo mayor de recaída o recidiva posterior de la depresión, incluso después de una respuesta inicial al tratamiento.

Evolución de la enfermedad

La elección inicial entre psicoterapia, medicación o la combinación de ambas depende en parte de la evolución previa del trastorno depresivo, puesto que una historia llamativa de episodios depresivos crónicos o con recurrencias frecuentes hace aconsejable el tratamiento de mantenimiento, que debería tener establecida su eficacia a largo plazo. En la actualidad, la mayoría de los antidepresivos tienen establecida su eficacia en tratamientos a más largo plazo en ensayos clínicos de asignación aleatoria, controlados con placebo. Por lo tanto, la forma preferida de tratamiento de mantenimiento en las depresiones crónicas o recurrentes es farmacológica.⁶ En el trastorno distímico, que a menudo se complica por episodios depresivos mayores recurrentes, también hay evidencia que apoya la eficacia de la medicación de mantenimiento para prevenir las recidivas.⁴³⁻⁴⁵ También es más probable necesitar medicación de mantenimiento en pacientes con antecedentes de remisión incompleta (síntomas residuales entre los episodios depresivos mayores).^{26,28,29,46,47} Si se espera tratamiento farmacológico de mantenimiento, se prefieren fármacos con menos efectos secundarios a largo plazo (p. ej., sedación, aumento de peso).

Además existen algunos datos que sugieren que las depresiones de larga evolución, más

crónicas, tardarán más en entrar en remisión o pueden tener una probabilidad menor de hacerlo con diferentes tratamientos.^{37,43,48}

Si bien la necesidad de un tratamiento prolongado de mantenimiento hace recomendable emplear fármacos como tratamiento inicial (solos o combinados con psicoterapia), la psicoterapia de mantenimiento (sobre todo la interpersonal y la cognitiva) también parece ser eficaz en los que responden o entran en remisión inicialmente.^{49,50} Cada vez se dispone de más datos de que, al menos en algunos pacientes, mejora el pronóstico, incluso después de suspender la terapia.⁵⁰

Acontecimientos vitales

La presencia o ausencia de acontecimientos vitales estresantes actuales no debe influir en que se seleccionen medicamentos o psicoterapia, o en qué fármacos se utilizan. Una vez lograda la reducción de los síntomas, los deprimidos suelen estar más capacitados para manejar estas circunstancias vitales complejas. Por otra parte, la presencia de circunstancias vitales perturbadoras crónicas (p. ej., desavenencias conyugales crónicas, malos tratos en la pareja) habla lógicamente a favor de considerar el tratamiento combinado inicial, persiguiendo la remisión completa de los síntomas y el restablecimiento psicosocial pleno.^{51,52} Además, Nemeroff y cols.⁵³ encontraron también que los pacientes con depresión crónica que referían la pérdida de un progenitor o abuso en la infancia tenían una respuesta mejor a la psicoterapia que a los fármacos. Por lo tanto, una historia de este tipo hace recomendable la psicoterapia (sola o combinada con medicación).

Trastornos de personalidad

Cuando existe un trastorno de personalidad, se recomienda emplear desde el principio la psicoterapia y medicación o, alternativamente, añadir psicoterapia si no se obtiene una reducción máxima de los síntomas con los fármacos

exclusivamente o si persiste el trastorno psicosocial. Por ejemplo, una vez que los síntomas depresivos han cedido en gran parte exclusivamente con fármacos, se puede añadir psicoterapia para abordar directamente el trastorno de personalidad. Esta recomendación procede de inferencias realizadas a partir de estudios^{47,51,52} que indican que la terapia cognitivo-conductual (TCC) dirigida a afrontar los *síntomas depresivos residuales* después de una respuesta conduce a un pronóstico mucho mejor a largo plazo (véase una revisión de las indicaciones de psicoterapia en Rush y Thase⁴⁹).

Apoyo psicosocial

Unos niveles mayores de apoyo psicosocial actual aumentan en general la probabilidad de respuesta o remisión, quizá porque la enfermedad depresiva no se ha vuelto lo suficientemente grave o crónica como para provocar la pérdida de los amigos, el cónyuge o el empleo.

Gravedad de los síntomas

En los pacientes gravemente deprimidos, está establecida la eficacia del tratamiento farmacológico exclusivo, mientras que la psicoterapia sola no ha sido tan bien estudiada. Por lo tanto, en depresiones graves no es tan predecible que la psicoterapia sola resulte tan eficaz como la medicación.⁶ Sin embargo, en el contexto de los pacientes ambulatorios deprimidos atendidos en el contexto de atención primaria, la evidencia reciente sugiere que la gravedad de los síntomas no estaba relacionada con la probabilidad de respuesta a la terapia cognitiva.⁵⁴

En las depresiones menos graves y complejas, existen pocos datos de que la combinación de la medicación con una psicoterapia formal produzca más alivio sintomático que el obtenido con cualquiera de las dos formas de tratamiento por separado.⁶ En general, cuanto menos grave, menos crónica y menos compleja es la depresión, mayor es el papel que tiene la preferencia del paciente, puesto que en gran parte

no hay evidencia en la que basarse para optar por la psicoterapia (breve, de tipo dirigido) o el tratamiento farmacológico.

Resistencia al tratamiento

El grado de resistencia al tratamiento (en general calibrada por el número de ensayos terapéuticos previos correctamente administrados pero ineficaces) parece afectar a la probabilidad y al tiempo en lograr la remisión, con independencia de la gravedad de los síntomas depresivos iniciales.⁵⁵ El nivel de resistencia al tratamiento también puede afectar a la estabilidad de la remisión (p. ej., véase Nierenberg y cols.⁵⁶). En consecuencia, cuando se pone en práctica cualquiera de los pasos del tratamiento del plan terapéutico, los clínicos deben considerar un antecedente de resistencia al tratamiento como un indicador que hace aconsejables ensayos terapéuticos más prolongados o quizá emplear los fármacos a dosis más altas, con el fin de asegurar que aquellos pacientes que podrían beneficiarse de cada uno de los tratamientos lo recibían de forma plenamente adecuada. Además, la resistencia al tratamiento hace recomendable combinar los fármacos y la psicoterapia.

Preferencia del paciente

A pesar de que los pacientes están mejor informados respecto al tratamiento de la depresión, algunos todavía muestran una férrea oposición a los fármacos, mientras que otros se oponen con la misma vehemencia a la psicoterapia. Incluso hay algunos pacientes que insisten en un determinado fármaco o una forma específica de terapia. Cuando la evidencia empírica no apoya enérgicamente emplear psicoterapia o medicación de forma exclusiva, puede ser razonable respetar estas preferencias, dada la aparente equivalencia entre estos enfoques en muchos deprimidos tratados de forma ambulatoria. Aunque los pacientes pueden ejercer su preferencia inicial al principio, se debe desarrollar un plan de contingencia por si el primer tratamiento resulta ineficaz.

► SELECCIÓN DE UN FÁRMACO ANTIDEPRESIVO CONCRETO

Panorámica

Una vez tomada la decisión de optar por la medicación antidepresiva (sola o combinada con psicoterapia) como estrategia inicial, al elegir el fármaco se deben considerar varios factores. Los factores que ayudan a esta selección comprenden la eficacia comparativa, las respuestas previas del paciente o de los miembros de la familia al tratamiento, los síntomas de presentación, la seguridad y los efectos secundarios, el potencial de interacciones farmacológicas, la comodidad de la posología (para facilitar la adherencia), los trastornos psiquiátricos simultáneos, los trastornos de personalidad, la patología médica asociada y la preferencia del paciente.

Eficacia

En conjunto, la eficacia de los antidepresivos parece equivalente. Algunas publicaciones,⁵⁷⁻⁵⁹ pero no otras,^{6,43} sugieren que los fármacos que bloquean tanto la recaptación de noradrenalina como de serotonina (los denominados fármacos de acción dual o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, IRSN) pueden ser ligeramente más eficaces en provocar una remisión que los fármacos de acción única en ensayos clínicos de 8 semanas, de fase aguda. Algunos estudios con pacientes ingresados⁶⁰⁻⁶⁵ han encontrado que estos agentes de acción dual son más eficaces que las sustancias más selectivas (los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS). Estos datos irían a favor de elegir una sustancia de acción dual en los deprimidos ambulatorios más graves, si bien la mayor eficacia de los preparados de acción dual no se ha establecido de forma prospectiva en pacientes ambulatorios en atención primaria. De hecho, un pequeño estudio reciente realizado en atención primaria no reveló que la venlafaxina (un preparado de acción dual) fuera más eficaz que el escitalopram (un ISRS selectivo).⁶⁶ El

pequeño tamaño muestral y la dosificación de ambos fármacos, menos agresiva de lo apropiado, ha podido impedir detectar una diferencia entre los tratamientos. En un ensayo clínico de asignación aleatoria de mayor tamaño y con dosis fijas,⁶⁷ se encontró de nuevo que no había diferencias entre los fármacos, si bien el tamaño muestral de alrededor de 100 individuos por grupo pudo impedir detectar diferencias pequeñas en las tasas de remisión.

Respuestas previas al tratamiento

Los antecedentes del paciente son importantes, puesto que una respuesta anterior a un fármaco específico suele predecir que la misma sustancia, y a la misma dosis, será bien tolerada y tendrá una buena respuesta en el futuro. Si un paciente de primer grado responde bien a un antidepresivo tricíclico (ATC) o a un IMAO, cabe esperar una mejor respuesta a la misma clase de sustancias en el paciente.⁶⁸ Sin embargo, con los nuevos antidepresivos no se ha evaluado si una historia familiar de respuesta a un determinado fármaco o grupo de fármacos predice la respuesta al mismo fármaco o la misma clase, si bien los clínicos a menudo usan un antecedente en los familiares de primer grado para seleccionar el mismo preparado para su paciente.

Síntomas de presentación

Algunos síntomas de presentación informan la decisión de la elección de los medicamentos. Por ejemplo, cuando la depresión se asocia a síntomas psicóticos, se recomienda asociar un antidepresivo con un antipsicótico puesto que la combinación resulta más eficaz que el antidepresivo solo.⁶ También la amoxapina sola puede resultar eficaz en la depresión psicótica. La TEC es igualmente muy eficaz en la depresión psicótica, pero no se suele emplear como tratamiento de primera línea, aunque es útil en pacientes en los que otros medicamentos no son eficaces.^{3,6}

En depresiones con rasgos sintomáticos atípicos (como bulimia, somnolencia excesiva, ganancia excesiva de peso en un contexto de estado de ánimo que sigue siendo reactivo a los sucesos de la vida diaria), parecen resultar eficaces los ISRS^{69,70} o el bupropion.⁷¹ Sin embargo los IMAO son los que tienen mejor definida su eficacia, y se sabe que son más eficaces que los ATC basándose en ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria.⁶ No obstante los IMAO plantean problemas importantes de manejo debido a las restricciones dietéticas necesarias y los efectos secundarios cardiovasculares.

Seguridad y efectos secundarios

Una cuestión importante, sobre todo al principio del tratamiento, es la seguridad en caso de sobredosis. Por lo tanto, se prefieren las sustancias más seguras en sobredosis.²¹ Además, se da preferencia a los fármacos con menos efectos secundarios precoces y tardíos, puesto que los efectos secundarios son la causa del 50-65% de los abandonos del tratamiento tanto a corto como a largo plazo.⁷² Si se anticipa la necesidad de tratamiento farmacológico de mantenimiento, resultan especialmente relevantes los efectos secundarios a largo plazo como la ganancia de peso o los efectos colaterales sexuales, puesto que la selección inicial del antidepresivo puede ser causa de abandono en un tratamiento más prolongado. Se debe orientar a los pacientes respecto a los efectos secundarios que cabe esperar, y alentarlos a que los notifiquen lo antes posible. El tratamiento de los efectos secundarios comprende reducciones de la dosis, cambio de medicamentos o tratamiento de los mismos con medicación adicional.

En ocasiones se emplean los efectos secundarios a corto plazo para elegir los antidepresivos. Por ejemplo, un antidepresivo sedante puede resultar preferible en los pacientes deprimidos más ansiosos, y un antidepresivo más activador resultar mejor en pacientes con retardo psicomotor. No obstante, la evidencia disponible no avala esta práctica.^{33,73-76} Es decir,

un intento de buscar una correspondencia entre los efectos secundarios y los síntomas de presentación no va seguido de una mayor eficacia.

Como alternativa, algunos clínicos intentan relacionar el perfil inicial de efectos secundarios con los síntomas de presentación para fomentar desde el comienzo la adherencia. Es decir, se considera que los pacientes con notable insomnio o ansiedad obtienen beneficio por el alivio inmediato de estos síntomas antes de que sea perceptible el efecto antidepressivo pleno y, por lo tanto, tienen mayor probabilidad de cumplir un tratamiento sedante.⁷⁷ Tampoco esta creencia está apoyada por los datos empíricos. Además, incluso si los efectos secundarios a corto plazo parecen beneficiosos, se debe considerar la carga del efecto secundario a más largo plazo. Por ejemplo, los antidepressivos que provocan sedación inicial a menudo siguen haciéndolo durante mucho tiempo, lo cual podría aumentar la tasa de abandonos durante la fase de continuación o de mantenimiento.

Potencial de interacciones farmacológicas

Cuando se elige la medicación antidepressiva, se debe considerar el potencial de interacciones farmacológicas. Por ejemplo, a menudo las depresiones acompañan a patología médica que requiere determinados fármacos no psicotropos. Algunos antidepressivos inhiben el o los sistemas de las isoenzimas de P450, y por lo tanto afectan al metabolismo de otros fármacos (en general, reduciéndolo).

Como ejemplo, la fluoxetina, paroxetina y bupropion bloquean el sistema de isoenzima 2D6 del citocromo P450. Por lo tanto aumentarán los niveles sanguíneos de algunos fármacos (p. ej., algunos ATC, neurolépticos, etc.), cuyo metabolismo depende mucho del sistema 2D6. Otros antidepressivos (p. ej., la nefazodona) inhiben otros sistemas de P450 (p. ej., el sistema 3A/4). En la *Physicians' Desk Reference* (PDR) se puede encontrar información sobre los efectos de los diferentes antidepressivos sobre los sistemas de P450.

Comodidad de dosificación

La mayoría de los antidepressivos se pueden administrar una vez al día, lo cual se asocia a una mejor adherencia que con dosis más frecuentes. La adherencia se puede potenciar haciendo que el paciente vincule el momento de la toma de la medicación con una rutina diaria predecible (como el desayuno o la cena).

Trastornos psiquiátricos concomitantes

Cuando la depresión va acompañada de otro trastorno psiquiátrico concomitante, el objetivo inicial del tratamiento puede ser la depresión o el trastorno no afectivo asociado. Es decir, el trastorno no afectivo puede decidir el plan de tratamiento y la elección de los medicamentos. Por ejemplo, si la depresión se acompaña de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), se seleccionan tratamientos para el TOC. Si resultan eficaces, el tratamiento del TOC suele provocar la remisión de la depresión. De forma específica, se prefieren la clomipramina o un ISRS cuando coexisten TOC y trastorno depresivo mayor (TDM). De manera semejante, cuando coexiste un TDM con un trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, trastorno de estrés postraumático, o un trastorno de alimentación, se da preferencia a fármacos con eficacia confirmada en cada uno de estos procesos sobre los antidepressivos en los cuales no está confirmada la eficacia en el trastorno psiquiátrico asociado.⁶

Cuando la depresión se asocia a abuso de sustancias, se debe considerar la posibilidad de un trastorno afectivo inducido por sustancias. En esos casos, una anamnesis cuidadosa puede revelar que, en algunos pacientes, nunca ha aparecido depresión sin la presencia de abuso activo de sustancias. En estos pacientes, es probable que un período de abstinencia de varias semanas conduzca a la remisión de los síntomas depresivos (si son inducidos por sustancias), sin el concurso de medicación antide-

presiva. No obstante, algunos de estos pacientes seguirán teniendo síntomas depresivos persistentes tras varias semanas de abstinencia. En este caso, se debe diagnosticar un trastorno afectivo independiente, tratándolo con antidepresivos, psicoterapia o la combinación de ambos, dirigidos a la depresión.

Patología médica general asociada

Como es frecuente que la patología médica acompañe a la depresión, las enfermedades son factores de riesgo de desarrollar depresión. En presencia de depresión, es frecuente que empeore el desenlace de la patología médica,⁷⁹ incluido un aumento de la morbimortalidad de la enfermedad asociada.⁷ En consecuencia, está indicado tratar la depresión, aunque esto puede ser más complejo y requerir más tiempo que las depresiones no complicadas, es decir, sin comorbilidad médica. Los principios que guían el tratamiento de las depresiones sin comorbilidad médica suelen ser válidos cuando existe ésta. La elección entre los medicamentos para la depresión en los pacientes con patología médica resulta influida por factores como la respuesta previa a los tratamientos antidepresivos, la seguridad médica y tolerabilidad relativas de los fármacos, y el potencial de interacciones farmacológicas.

Preferencia del paciente

Dado que la evidencia no establece diferencias notables de eficacia con los distintos antidepresivos, y que la mala adherencia es un obstáculo frecuente para lograr la remisión, la preferencia de un paciente puede desempeñar un papel clave a la hora de seleccionar entre los antidepresivos (siempre que no exista contraindicación médica a una sustancia). Es más probable que los pacientes cumplan un tratamiento cuando han participado en su selección.

► CUESTIONES TÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La táctica alude a los procedimientos que se ponen en marcha para asegurar que se lleve a cabo un ensayo terapéutico adecuado, a la dosis correcta, durante el tiempo necesario, con una adherencia óptima. Es sumamente útil anticipar problemas frecuentes que pueden aparecer durante el tratamiento y aplicar tácticas específicas para solventarlos. Estos problemas comprenden la adherencia, efectos secundarios, uso de medicación coadyuvante, dosificación inadecuada, duración inadecuada del tratamiento, y una valoración imprecisa de los resultados (fracaso en la medición de las variaciones sintomáticas).

Fomento de la adherencia

En la práctica habitual son frecuentes las dificultades de cumplimiento terapéutico. Es probable que el mal cumplimiento sea responsable de más fracasos en los ensayos terapéuticos que los fármacos seleccionados.⁸⁰ La adherencia puede resultar afectada por 1) la naturaleza y gravedad de los efectos secundarios, 2) el significado consciente o inconsciente que los pacientes atribuyen a la toma de medicación, o 3) el deseo de abandonar el tratamiento (medicación o psicoterapia) una vez lograda la mejoría, quizá por la vergüenza y el estigma que siguen rodeando a la depresión.⁷² El mejor parámetro de predicción de la adherencia es un antecedente de cumplir correctamente el tratamiento.

La adherencia no está relacionada con el sexo, el nivel educativo o el nivel socioeconómico.⁸⁰ No está claro si la presencia de patología psiquiátrica o médica concomitante afecta a la adherencia, pero es probable que los trastornos de personalidad (antecedentes prolongados de dificultades en desarrollar o mantener relaciones interpersonales de apoyo) disminuyan la adherencia al tratamiento.

Es necesario anticipar y planificar los obstáculos al cumplimiento terapéutico, incluso antes

de prescribir la medicación (o de iniciar la psicoterapia). La adherencia al tratamiento de la depresión aumenta cuando los pacientes reciben información al comienzo respecto a los objetivos del tratamiento y el plan del mismo (p. ej., los objetivos y el período del tratamiento previsto). Las comprobaciones de cumplimiento deben formar parte sistemática de cada consulta. Las consultas más frecuentes o las llamadas telefónicas breves (p. ej., cada semana o cada 2 semanas), sobre todo en las primeras semanas de tratamiento, mejoran la adherencia proporcionando apoyo y aliento y, en caso necesario, permitiendo intervenir a tiempo para reducir los efectos secundarios no deseados (p. ej., medicación coadyuvante o disminuciones de dosis). Estos contactos sirven también para contrarrestar la desmoralización y el pesimismo capaces de afectar a la adherencia, y para proporcionar información o superar los problemas a corto plazo de concentración y memoria que forman parte del episodio depresivo. Los obstáculos a la adherencia se deben revisar de forma sistemática al empezar las fases de continuación y mantenimiento del tratamiento y cuando se modifica éste.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento, o con los aumentos de dosis. Los efectos secundarios idiosincrásicos o graves (p. ej., convulsiones, reacciones alérgicas), aunque son infrecuentes, son también más probables en las primeras semanas. Algunos efectos secundarios (p. ej., sedación) dependen de la dosis y suelen poderse reducir disminuyendo la dosis o aumentándola de manera más lenta. Los efectos secundarios moderados, si aparecen, hacen aconsejable mantener la dosis y dar tiempo a la adaptación fisiológica, que con frecuencia hace que sean menores y más leves. Algunos efectos secundarios (p. ej., la hipotensión ortostática) dependen menos de la dosis, y es improbable la aparición de tolerancia a los mismos.

En esos casos, el aumento gradual de la dosis resulta menos útil, y puede estar indicado cambiar el tratamiento. Finalmente, puede ser necesario emplear medicación coadyuvante de forma que sea posible aumentar la dosis de antidepressivo, cuando se ha producido por lo menos cierto beneficio sintomático.

Medicación coadyuvante

La medicación coadyuvante se suele combinar con los antidepressivos para a) proporcionar un alivio rápido de síntomas asociados (p. ej., ansiolíticos para disminuir la ansiedad; hipnótico sedante con el fin de mejorar el sueño) o b) tratar los efectos secundarios de la medicación antidepressiva. Aunque algunos clínicos prescriben medicación coadyuvante al inicio de la medicación antidepressiva con la esperanza de proporcionar un alivio sintomático inmediato, la mayoría de los pacientes no requerirán medicación coadyuvante. Por lo tanto, es preferible determinar de forma prospectiva si existe necesidad de la misma. Por ejemplo, muchos ISRS, el bupropion y otras sustancias pueden aumentar el insomnio o causar sedación. No se puede predecir cuál de estos efectos secundarios aparecerá en un paciente concreto.

La prescripción sistemática de medicación coadyuvante al inicio del tratamiento antidepressivo se asocia a otra desventaja. Cuando aparecen efectos adversos y se han iniciado a la vez los dos medicamentos (p. ej., una erupción alérgica) no quedará claro si estos efectos secundarios se deben al antidepressivo o al coadyuvante. En consecuencia, es necesario suspender ambos fármacos, y los clínicos se muestran naturalmente remisos a reinstaurar el antidepressivo sólo, porque de hecho podría haber sido la causa del suceso adverso.

Además, algunos medicamentos coadyuvantes pueden tener un impacto sobre el criterio de síntomas depresivos por el cual se mide el efecto del tratamiento agudo, lo cual disminuye la certidumbre respecto a si se ha obtenido una respuesta antidepressiva plena (al menos hasta

haber suspendido la medicación). Cuando se suspende la medicación coadyuvante, pueden reaparecer algunos síntomas o efectos secundarios. Además, la medicación coadyuvante puede ocultar efectos secundarios que, en caso de ser observados, inducirían a ajustar la dosis o cambiar el tratamiento. Por ejemplo, la utilización inicial de un hipnótico-sedante y fluoxetina con el fin de evitar el insomnio puede confundir la decisión respecto a si disminuir la dosis o pasar a un fármaco alternativo. En resumen, los fármacos coadyuvantes pueden ocultar información necesaria para tomar decisiones estratégicas. Resulta más lógico esperar a saber si es necesaria la medicación coadyuvante, en lugar de prescribirla desde el principio.

Cuestiones sobre dosificación

La medicación se debe administrar a la dosis adecuada y durante el tiempo suficiente como para obtener el máximo beneficio. Es frecuente la dosificación insuficiente. Algunos fármacos se inician a dosis bajas, que se elevan para detectar la dosis máxima tolerada. Es importante un incremento gradual de las dosis para fomentar la adherencia mediante la disminución de los efectos secundarios iniciales inaceptables. Aunque los ATC se solían administrar con consultas aproximadamente cada semana durante el ajuste de la dosis, en la mayoría de los fármacos más recientes (p. ej., ISRS, bupropion, mirtazapina) la dosificación es menos complicada, se realizan menos incrementos de la dosis, y es más fácil lograr la dosis adecuada de forma más precoz debido a los perfiles más favorables de efectos secundarios.⁷⁷ De hecho, en algunos antidepresivos (p. ej., escitalopram, fluoxetina) la dosis inicial puede ser la dosis terapéutica en muchos pacientes.

Para maximizar las posibilidades de lograr la remisión son fundamentales los ajustes de dosis oportunos y apropiados. Los ajustes de dosis y el momento de hacerlo están condicionados por el metabolismo del fármaco, la farmacocinética, las interacciones farmacológi-

cas y los efectos secundarios. Algunos pacientes metabolizan determinados fármacos de forma más rápida o lenta que otros. Los metabolizadores lentos tienen más efectos secundarios, más precoces y a dosis más bajas. Los metabolizadores rápidos pueden no sufrir efectos secundarios, incluso con dosis bastante elevadas. Una dosificación demasiado agresiva con niveles sanguíneos elevados puede provocar arritmias, crisis epilépticas, delirium y otros síntomas. En general la determinación de los niveles sanguíneos terapéuticos carece de valor clínico sistemático en la mayor parte de los pacientes, aunque puede aportar información en pacientes sin una respuesta adecuada a determinados fármacos o con intolerancia sustancial a numerosas sustancias.⁶

En general, los estudios no han demostrado una diferencia estadísticamente significativa con dosis más elevadas de la mayor parte de los antidepresivos más nuevos (p. ej., ISRS o bupropion).⁸¹ Sin embargo, la venlafaxina tiene una curva dosis-respuesta clara, y los grupos de dosis más altas (150-225 mg/día; 300-395 mg/día) exhiben mayor mejoría que los de dosis baja (75 mg/día).⁸² No obstante, incluso con los ISRS, algunos estudios han detectado que una parte de los pacientes que no respondían a una dosis estándar de fluoxetina sí lo hicieron cuando se empleó una dosis mayor.^{83,84} Por lo tanto, hasta con sustancias como la fluoxetina o el escitalopram, en las que no hay establecida una curva dosis-respuesta, los aumentos de dosis pueden ayudar a lograr un efecto máximo en algunos pacientes.⁸³ No existen datos de que una dosis superior a la recomendada en los folletos de los envases vaya acompañada de una tasa más elevada de respuesta o remisión. Por lo tanto, cuando los fármacos se toleran bien, las dosis se deben elevar a la máxima permitida en el prospecto si una dosis inferior no obtiene la remisión.

Duración del tratamiento

Una vez iniciado un ensayo terapéutico con un fármaco, debe durar al menos 4-6 semanas para

determinar si produce beneficio. Por otra parte, puede ser necesario un ensayo de 10-12 semanas para definir la máxima reducción sintomática posible. Si la dosis es adecuada, alrededor de dos tercios de los pacientes que terminan por responder muestran por lo menos cierto beneficio (>25% de reducción de los síntomas) a las 4-6 semanas. Si el paciente no ha experimentado al menos una reducción del 20% de la gravedad de los síntomas a las 4 semanas, la probabilidad de respuesta a las 8 semanas es aproximadamente del 20% (suponiendo que se utilizan dosis adecuadas).^{85,86} Cuando el efecto terapéutico es inadecuado a las dosis terapéuticas, con efectos secundarios discretos después de 4-6 semanas, o si existen antecedentes compatibles con un metabolismo rápido de los fármacos y se notan efectos secundarios mínimos junto con un beneficio mínimo transcurridas 4 semanas, está indicado elevar las dosis.

¿Qué sucede cuando se detecta un beneficio mínimo al cabo de 6 semanas de tratamiento? En algunos pacientes puede estar indicado prolongar el ensayo terapéutico inicial (en los que experimentan una reducción >30% respecto a los síntomas iniciales a las 6 semanas, o en los que los anteriores ensayos terapéuticos fallidos con fármacos duraron menos de 6 semanas).

Medición de resultados

Dado que el objetivo del tratamiento es la remisión sintomática completa (no simplemente la mejoría o una respuesta), una entrevista cuidadosa y emplear escalas de puntuación de los síntomas puede resultar sumamente útil para determinar si se ha logrado la remisión. Recuerde que la remisión de los síntomas obtiene resultados funcionales superiores²⁷ y un pronóstico mejor^{26,46,87} que la simple mejoría. Dado que menos de la mitad de los pacientes ambulatorios deprimidos logran una remisión con el tratamiento inicial, será frecuente un segundo ensayo terapéutico (bien mediante potenciación o con un cambio).⁶

Se prefiere una valoración específica de los síntomas depresivos nucleares a una impresión clínica global, puesto que esta valoración aumenta el reconocimiento de los síntomas residuales por parte del paciente y del clínico.⁸⁸ La medición de los síntomas depresivos, cuando se combina con la valoración de los efectos secundarios, contribuye a tomar la decisión de continuar, elevar la dosis o cambiar a un segundo enfoque terapéutico.⁶

Con este fin resultan útiles diversos procedimientos de autovaloración o de valoración por el clínico.⁸⁹ Entre los cuestionarios autoaplicados fáciles de emplear se encuentran el Inventario para la depresión de Beck II,⁹⁰ el Inventario rápido autoaplicado de sintomatología depresiva (QIDS-SR₁₆, del inglés *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*)⁹¹⁻⁹³ y el Cuestionario de salud para pacientes (PHQ, del inglés *Patient Health Questionnaire*) (Apéndice 2-1).⁹⁴

Se recomiendan más estas escalas que los cuestionarios autoaplicados anteriores (p. ej., la escala de depresión de Zung) debido a que las escalas más antiguas no miden los criterios de los nueve dominios sintomáticos (ánimo triste, concentración, energía, etc.) que se utilizan para el diagnóstico de episodio depresivo mayor. El QIDS-SR₁₆ y el PHQ tienen unos límites de 0-27 con grupos de gravedad fáciles de recordar (0-5, ninguna; 6-10 leve; 11-15 moderada;

Estadio I	Respuesta inadecuada a una monoterapia
Estadio II	Respuesta inadecuada a dos ensayos adecuados de monoterapia (de clases diferentes)
Estadio III	Resistencia de estadio II más respuesta inadecuada a un ensayo de potenciación
Estadio IV	Resistencia de estadio III más respuesta inadecuada a un segundo ensayo de potenciación
Estadio V	Resistencia de estadio IV más respuesta inadecuada a TEC bilateral

Figura 2-3. Estadios de la resistencia al tratamiento. (Fuente: Thase ME, Rush AJ. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):24; Souery D, et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83.)

16-20 grave, ≥ 21 muy grave). Se ha demostrado que el QIDS-SR₁₆ muestra un alto grado de correspondencia con una versión paralela evaluada por el clínico: el QIDS-C₁₆.^{93,95} Tanto el QIDS-SR₁₆ como el QIDS-C₁₆ son de dominio público y están disponibles en numerosos idiomas (www.ids-qids.org). Aunque un cuestionario autoaplicado a menudo puede sustituir a la puntuación por el clínico, no se recomienda la autovaloración en pacientes psicóticos o en los que tienen trastornos neurocognitivos como consecuencia de procesos neurológicos degenerativos, delirium o estados tóxicos.

► TRATAMIENTOS SECUNDARIOS

Reconocimiento de una respuesta insatisfactoria a la medicación inicial de fase aguda

El tratamiento farmacológico inicial de la fase aguda puede fracasar por un diagnóstico erróneo, mala adherencia del paciente, dosificación inadecuada, duración insuficiente del ensayo terapéutico, efectos secundarios inaceptables, eventos adversos idiosincrásicos o simplemente falta de eficacia, siendo correctas las dosis, la duración y la tolerabilidad.

Si el tratamiento inicial es ineficaz después del ajuste adecuado de la dosis y de una prueba de al menos 6 semanas, se recomienda reevaluar el diagnóstico. En algunos casos puede aparecer patología médica oculta o abuso de sustancias cuando se realiza una nueva entrevista antes de pasar a un segundo tratamiento antidepressivo. Una vez confirmado el diagnóstico, lo siguiente es asegurarse de que la adherencia ha sido aceptable (y en concreto, que no haya habido abuso de sustancias que interfieran con el efecto del tratamiento antidepressivo). Una vez confirmada una adherencia aceptable, es preciso asegurarse de que la dosis y la duración del tratamiento inicial han sido adecuadas. Si el diagnóstico ha sido correcto, se ha alcanzado la dosis y duración adecuada, y el cumplimiento ha sido bueno, y sin embargo el tratamiento era ineficaz,

se puede concluir que la depresión es «resistente al tratamiento» (al menos a un tratamiento).

La resistencia al tratamiento, un problema frecuente en los pacientes con TDM, puede ser leve o grave.⁹⁶ La resistencia leve comprende una respuesta insatisfactoria (falta de remisión de los síntomas) con un único ensayo terapéutico con antidepressivo. Una resistencia más grave implica respuestas inadecuadas a dos o más ensayos de monoterapia e incluso a varios intentos de aumentar dosis. Se dispone de métodos para evaluar el grado de resistencia basados en el número y tipo de intentos terapéuticos adecuados.^{3,97,98} Algunos investigadores han recomendado no declarar que existe resistencia al tratamiento hasta confirmar las respuestas inadecuadas a dos tratamientos correctos con dos clases distintas de antidepressivos.^{99,100}

Para asegurar que el tratamiento se dio realmente a la dosis adecuada por espacio de tiempo suficiente, antes de pasar a un segundo tratamiento, se puede acudir a los criterios propuestos de dosis correcta y duración adecuada. Las duraciones adecuadas oscilan entre 4 y 12 semanas.^{97,101} Casi todos están de acuerdo en que las dosis adecuadas tienen que ser como mínimo la dosis mínima que diferencia al fármaco del placebo en la depresión mayor en los ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria.¹⁰² La mayoría de los investigadores^{103,104} recomienda probar uno o dos aumentos de dosis antes de decidir que existe resistencia al tratamiento, si bien el fracaso en lograr una reducción de los síntomas de >25% a las 6 semanas constituye un dato bastante sólido de resistencia (pocos de estos pacientes lograrán una remisión completa).

El tercer elemento para declarar que existe resistencia al tratamiento (y, por tanto, que se necesita un segundo tratamiento) implica la definición de un resultado terapéutico aceptable. Aunque una mejoría clínicamente significativa (una respuesta) puede hacer aconsejable proseguir el tratamiento inicial, el objetivo del tratamiento es la remisión.¹⁰² Recuerde que una respuesta sin remisión se asocia a la presencia de síntomas residuales significativos que interfieren en las actividades laborales, familiares y socia-

les^{25,26-28,105} y va asociada a índices de recaída y recidiva más elevados y precoces. Una falta de reducción significativa de los síntomas (al menos un 20% a las 6 semanas, o 30% a las 8 semanas) es una indicación de que la remisión es improbable. La ausencia de respuesta a las 12 semanas indica cambiar los tratamientos (considerar al paciente resistente al primero).

Si la depresión no responde adecuadamente al primer tratamiento, administrado de forma correcta, las opciones estratégicas comprenden pasar a un tratamiento alternativo (medicación distinta o psicoterapia), o mantener la medicación inicial añadiendo algo más (psicoterapia u otra medicación). Es evidente que la opción de aumentar la dosis sólo es válida si se tolera bien el tratamiento inicial (Fig. 2-3).

Los pros y contras de cambiar frente a aumentar

La decisión de cambiar el tratamiento inicial por un nuevo tratamiento o potenciar el primero con un segundo se basa en la necesidad de simplicidad, la respuesta y tolerabilidad al tratamiento inicial, los antecedentes terapéuticos y la preferencia del paciente. Aumentar el tratamiento puede ser barato, fácil de poner en práctica, y a menudo se produce una respuesta en 2-4 semanas. Por otra parte, es probable que el aumento incremente la carga de los efectos secundarios; la evidencia de la eficacia del aumento es escasa, y si el aumento resulta eficaz, no está claro cuánto tiempo debe mantenerse. Es más probable que se acepte el aumento si el tratamiento inicial logró cierto beneficio significativo sin efectos secundarios sustanciales. No está claro si el grado de beneficio obtenido con el tratamiento inicial afecta a la eficacia de distintos aumentos del tratamiento. Desde el punto de vista práctico, los pacientes que se han beneficiado de forma significativa (pero no han entrado en remisión) con el tratamiento inicial pueden preferir el aumento al cambio, puesto que valoran la mejoría ya conseguida.

Cambiar a un nuevo tratamiento puede conllevar varias semanas de espera hasta lograr el

efecto pleno, y, en casos raros, un período de lavado por razones de seguridad (p. ej., el paso de fluoxetina a un IMAO). En general, si el beneficio del tratamiento inicial es mínimo con efectos secundarios sustanciales sería recomendable un cambio.

Se ignora qué es más eficaz: cambiar o aumentar.^{3,6} Por ejemplo, un cambio dentro de la clase de ISRS¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ es probable que logre una tasa de respuesta del 50%, pero un cambio a otra clase también parece ser eficaz, basándose en gran medida en ensayos clínicos abiertos no controlados (véase más adelante).

► CAMBIO DE MEDICACIÓN

Cuando aparecen efectos secundarios intolerables con el primer antidepresivo, es evidente la necesidad de cambiar a otro. En estos casos, tiene lógica el paso a una clase diferente. Cuando se considera un cambio en el contexto de falta de respuesta (pero con efectos secundarios aceptables) al primer tratamiento, se puede valorar cambiar a un antidepresivo de la misma clase o de otra. Algunos creen que cambiar de una sustancia que afecta a un sistema específico de neurotransmisor a otra que afecta a otro sistema (p. ej., un cambio de un bloqueador de la recaptación de serotonina a un bloqueador selectivo de la recaptación de noradrenalina) resultará más eficaz que pasar a otra sustancia con la misma acción, aunque no existen ensayos clínicos doble ciego y controlados para evaluar esto.¹¹⁰ En segundo lugar, como se ha señalado antes, tampoco se ha estudiado bien si el paso a una sustancia de acción dual (p. ej., una que inhibe tanto la recaptación de serotonina como la de noradrenalina) es más eficaz que el cambio a otro agente selectivo (p. ej., un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o de noradrenalina) (véase más adelante). La tercera opción es cambiar a una sustancia de mecanismo de acción diferente de la que fracasó. Con la excepción de los ATC y los IMAO no está claro si esto es más eficaz que el cambio a una sus-

tancia de mecanismo semejante. Varios estudios con ATC e IMAO han demostrado que el cambio de un ATC a un IMAO es más eficaz que el cambiar entre tricíclicos.¹¹¹⁻¹¹³ Se desconoce si este principio es válido con los agentes más modernos.¹¹⁴

Basándose en gran medida en estudios realizados con ATC o IMAO, no ciegos y abiertos, el cambio de una clase de medicamento a otra en los casos que no responden al primer tratamiento se asocia a cifras de respuesta del 50% (y quizá a tasas de remisión del 20-30%).^{3,98,115} Si se necesita un cambio posterior (una tercera fase de monoterapia), algunos calculan que responde entre el 25 y el 35%;¹¹⁶ esta estimación se basa exclusivamente en la impresión clínica.

Cambio de un ISRS a otro

Hay pocos ensayos clínicos controlados de pacientes que pasan de un primer ISRS a otro. Varios estudios no controlados^{107-109,117,118} han encontrado que los participantes que no responden al ISRS inicial tienen índices de respuesta al segundo del 42-61%. Sin embargo, se ha sugerido que se observaría una tasa de respuesta mucho más baja al cambio dentro de los ISRS cuando se documenta de forma prospectiva el fracaso, cuando las dosis de medicación del ISRS inicial se ajustaron al alza, y cuando sólo se incluyen en los estudios los casos que no respondieron al primer ISRS (en contraposición con los que no lo toleraron). Un estudio doble ciego¹¹⁶ de pacientes con trastorno depresivo mayor con antecedentes de resistencia al tratamiento con dos antidepresivos previos (en su mayoría ISRS), encontró que la tasa de respuesta a la venlafaxina fue del 45, y del 36% en el caso de la paroxetina, extrapolando la última observación. Las tasas de remisión fueron del 37 en los pacientes tratados con venlafaxina y del 18% en los tratados con paroxetina.

En el único ensayo clínico multicéntrico bien controlado,¹¹⁹ pacientes ambulatorios con depresión crónica recibieron imipramina o sertralina durante 12 semanas. En caso de falta de

respuesta a la sustancia inicial, en el contexto de tolerar la sustancia durante 12 semanas, se cambiaron los pacientes al fármaco alternativo durante otras 12 semanas (doble ciego). Se encontraron mejorías significativas en los dos grupos de segundo tratamiento; el 44% respondieron al cambio de sertralina a imipramina, mientras que el 60% respondieron al cambio de imipramina a sertralina. Las tasas de remisión fueron del 23% con imipramina después de sertralina, y del 32% con sertralina después de la imipramina. Se encontró una tasa más elevada de abandonos por efectos secundarios con la imipramina (9%) que con la sertralina (0%) cuando fueron utilizadas como segundo paso del tratamiento.

Cambio de los ISRS a otras sustancias novedosas

Una encuesta realizada a 400 psiquiatras de los Estados Unidos encontró que el paso siguiente más frecuente en el tratamiento de las personas que no respondían a un ISRS era el cambio a un antidepresivo no ISRS.¹²⁰ Aunque el cambio de un ISRS a bupropion es una estrategia popular entre los psiquiatras,¹²⁰ la bibliografía en la que se basa esta práctica es limitada. Un estudio pequeño, naturalista, abierto, comparó el cambio de un ISRS (citalopram) a bupropion SR (de liberación lenta), de bupropion SR a citalopram, y la combinación de ambos fármacos. La combinación de ambos se asoció a una tasa de remisión del 28, frente a una frecuencia del 7% con bupropion SR o citalopram en monoterapia.¹²¹ Otro ensayo clínico abierto (29 individuos) de un cambio a bupropion SR, después de una respuesta incompleta a 8-12 semanas de fluoxetina, encontró una tasa de remisión del 23%.¹²²

Se evaluó la venlafaxina en un estudio abierto de 84 pacientes deprimidos consecutivos resistentes al tratamiento con antecedentes de al menos tres fracasos previos de tratamiento farmacológico.⁵⁶ Se encontró una tasa de respuesta de 30-33%. Otro estudio abierto

de pacientes deprimidos, con un antecedente documentado de mejoría insatisfactoria al cabo de como mínimo 8 semanas de un antidepresivo a dosis adecuada, encontró una tasa de respuesta del 58% a la venlafaxina.¹²³

El cambio de un ISRS a mirtazapina se evaluó en un estudio multicéntrico abierto,¹²⁴ detectando una tasa de respuesta del 48% con el cambio a mirtazapina (15-45 mg/día) en 103 pacientes que no habían tolerado o no habían respondido a un ISRS. La eficacia de la mirtazapina fue similar en los pacientes que no respondían a ISRS ($n = 76$) y en los que no toleraban ISRS ($n = 18$).

Cambio de ISRS a las sustancias antiguas

Como se ha señalado, un cambio de sertralina a imipramina resultó eficaz en los casos que no respondían a sertralina en un estudio controlado ciego (tasa de respuesta, 44%), si bien no se empleó un control con placebo para compararlo con la respuesta a la imipramina.¹¹⁹

Cambio entre las sustancias antiguas

Varios estudios han examinado la eficacia de los IMAO en el tratamiento de pacientes que no habían respondido a tricíclicos.¹¹⁵ En un estudio cruzado de pacientes con depresión reactiva, no melancólica, de 46 pacientes que no habían respondido a imipramina y completaron el tratamiento con fenelzina, 31 (67%) respondieron a la fenelzina, mientras que de 22 pacientes que no habían respondido anteriormente a fenelzina y que completaron el tratamiento con imipramina, nueve (41%) respondieron a esta última.¹¹¹

En resumen, la idea de cambiar de un fármaco fracasado a otro (o de terapia) está avalada en gran medida por datos de ensayos clínicos abiertos. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria dis-

ponibles (en gran parte con las sustancias antiguas) apoyan el cambio dentro de una clase (p. ej., de un ISRS a otro) o entre clases de medicamentos. Se desconoce si existe un primer paso preferible después de obtener un beneficio inadecuado a un fármaco de primera línea u otro.

► OPCIONES DE POTENCIACIÓN

La potenciación en sentido amplio alude a añadir un segundo tratamiento (medicación, psicoterapia o tratamiento somático) a la sustancia inicial, con el fin de facilitar su efecto antidepresivo. El agente potenciador puede ser un antidepresivo eficaz cuando se utiliza en monoterapia o no. A veces se emplea el término de tratamiento «combinado» para designar el uso de dos sustancias diferentes, cada una de las cuales es un antidepresivo eficaz cuando se utiliza por separado. Entre los potenciadores se encuentran el litio, los suplementos tiroideos, estimulantes, bupropion, buspirona, pindolol, ácido fólico, antagonistas alfa₂, estrógenos y antipsicóticos atípicos, entre otros.

Litio

El litio es un potenciador eficaz documentado en ensayos clínicos prospectivos, de asignación aleatoria, controlados con placebo y ciegos, desde que fue utilizado por primera vez por De Montigny y cols. como un potenciador de los ATC en 1981.¹²⁵ El litio (0.1 mEq/L) puede actuar potenciando el recambio de serotonina e induciendo un efecto a corto plazo.¹²⁶

Los metaanálisis o los ensayos clínicos controlados con placebo y las revisiones sistemáticas¹²⁷ indican que aproximadamente el 50% de los pacientes responderán en 2-6 semanas a la potenciación con litio cuando se administran dosis de 800 mg/día de carbonato de litio o una dosis suficiente para producir un nivel

>0.5 mEq/L. El cociente de posibilidades (*odds ratio*) de responder a la potenciación con litio en comparación con el placebo es de 3.3.¹²⁸

El litio, empleado en general a dosis de 600-900 mg/día, para lograr un nivel de ≥ 0.4 , parece suficiente para obtener la respuesta,¹²⁶ que suele aparecer en 2-3 semanas. La mejoría puede proseguir en las 4 semanas siguientes.¹²⁹ No está claro cómo se debe continuar la potenciación con litio, aunque se ha recomendado mantenerla al menos 12 meses, basándose en un estudio doble ciego, controlado con placebo.¹³⁰

La potenciación con litio se ha estudiado en ensayos clínicos con ATC y con IMAO, aunque también parece ser eficaz con ISRS.¹³¹⁻¹³³ Algunas cuestiones prácticas limitan el empleo de la potenciación con el litio en las condiciones habituales de la clínica, dada su estrecha ventana terapéutica y la necesidad de monitorizar los niveles, además de la función tiroidea y renal. Efectos secundarios frecuentes del litio son sed excesiva, poliuria, problemas de memoria, somnolencia, fatiga, temblores, ganancia de peso y alteraciones gastrointestinales, sobre todo a dosis elevadas (>0.8 mEq/L).

Algunos recomiendan considerar de primera línea la potenciación con litio cuando la depresión no responde a una o más monoterapias estándar con antidepresivos.¹²⁷ Un estudio pequeño ($n = 35$) de asignación aleatoria, controlado con placebo,¹³⁴ no encontró que la potenciación con litio resultara eficaz en pacientes que no habían respondido a múltiples antidepresivos y que tampoco habían respondido a un ensayo clínico prospectivo de 6 semanas con nortriptilina. Este hallazgo sugiere que la utilidad del litio puede ser mayor en depresiones discretamente resistentes al tratamiento.

Hormonas tiroideas

Basándose en un metaanálisis positivo¹³⁵ y 8 estudios controlados (cuatro de ellos doble ciego controlados con placebo) de potenciación con triyodotironina (T_3) en depresión

mayor resistente a ATC, la potenciación con hormona tiroidea también es eficaz. La probabilidad de respuesta era doble en los pacientes tratados con T_3 que en los controles. De manera similar, Joffe revisó 11 estudios en los que se empleó T_3 para potenciar la respuesta en pacientes que no habían respondido a ATC, y publicó que la potenciación con T_3 fue eficaz en el 55-60% de los pacientes.¹³⁶ No obstante, no todos los estudios han sido positivos.^{135,138} La triyodotironina (T_3) parece más eficaz que la tiroxina (T_4).^{139,140} La dosis media diaria de T_3 es de 37.5 μg , con unos límites de 25 a 50 $\mu\text{g}/\text{día}$. En un ensayo clínico de asignación aleatoria y controlado, la potenciación con T_3 fue tan eficaz como el litio en pacientes que no habían respondido a ATC; más del 50% de los pacientes respondieron.¹⁴¹ Los informes sobre la potenciación de los ISRS con T_3 son limitados.¹⁴² Lo mismo que sucede con el litio, se dispone de menos información respecto a la combinación con los antidepresivos más recientes.

Pindolol

El pindolol, un betabloqueante con propiedades antagonistas del receptor 1A de la serotonina (5-HT_{1A}), se ha combinado con los ISRS para bloquear el proceso de autoinhibición inicial en el que participan los receptores 5-HT_{1A}, causando un efecto antidepresivo más precoz o potenciado. Los estudios iniciales abiertos sugirieron que el pindolol podría resultar una sustancia potenciadora eficaz,^{143,144} pero la mayoría de los estudios controlados¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ no han sido positivos. Artigas y cols. sugirieron que el pindolol podría acortar la latencia de comienzo de los ISRS en el tratamiento de la depresión.¹⁴⁹

Aunque se ha solido utilizar el pindolol a dosis de 7.5 mg/día (2.5 mg 3 veces al día), los estudios de imagen con PET sugieren que es probable que esta dosis sea inferior a la óptima.^{150,151} A dosis de 7.5 mg/día se han descrito efectos adversos como insomnio, irritabili-

dad y ansiedad, aunque en general es bien tolerado. Sin embargo, dosis más altas (p. ej., 15-25 mg) llevan aparejado un aumento del riesgo de efectos adversos cardíacos. Se debería suspender la potenciación con pindolol si no se produce respuesta al cabo de 2 semanas, puesto que es improbable que aparezca más tarde,¹⁵² disminuyendo gradualmente la dosis de pindolol en el transcurso de 2-4 semanas.

Buspirona

La bupirona, una azaspirona, está aprobada como ansiolítico en el trastorno por ansiedad generalizada. Su efecto ansiolítico se atribuye a su acción como agonista parcial en el receptor 5-HT_{1A} postsináptico. También puede tener ligeros efectos antidepresivos potenciando la transmisión serotoninérgica. En monoterapia, su eficacia antidepresiva es discreta.¹⁵³⁻¹⁵⁶

Descripciones de casos y series de casos abiertas sugieren un efecto antidepresivo positivo cuando se utiliza bupirona para potenciar a los ISRS.¹⁵⁷⁻¹⁶² La dosis típica es de 30 mg/día, pero se pueden emplear sin riesgo hasta 60 mg diarios. Sin embargo, ninguno de los dos estudios controlados con placebo y de asignación aleatoria de 6 semanas encontró que la potenciación con bupirona fuera eficaz.^{163,164} Por otra parte, ni uno ni otro fueron concluyentes. Un estudio¹²⁵ tuvo una elevada frecuencia de respuesta a placebo, y en el segundo se sugería que la bupirona era eficaz en los pacientes más gravemente deprimidos.^{163,165}

Estimulantes

Se han empleado los estimulantes como la dextroanfetamina, metilfenidato o la pemolina, para potenciar el tratamiento antidepresivo en pacientes que sólo muestran una respuesta parcial a los antidepresivos, a pesar de la ausencia de datos controlados respecto a los estimulantes estándar. Ensayos abiertos y descripciones de casos sugieren que el metilfenidato y la anfe-

tamina pueden potenciar de forma útil los ISRS, los ATC e incluso los IMAO.¹⁶⁶⁻¹⁷² Su empleo se ha visto limitado por el riesgo de abuso asociado a los fármacos y su clasificación en la lista II (de la Organización Mundial de la Salud).

Desde hace menos tiempo se dispone del modafinilo, un psicoestimulante novedoso con un potencial de abuso menor clasificado en la lista IV para la somnolencia diurna excesiva asociada a la narcolepsia. Se ignora su mecanismo de acción. A diferencia de otros estimulantes, el modafinilo tiene una gran selectividad por las dianas en el SNC con escaso efecto sobre la actividad dopaminérgica en el estriado. Una pequeña serie retrospectiva de casos¹⁷³ y un estudio abierto¹⁷⁴, sugirieron que 100-200 mg/día de modafinilo podrían potenciar eficazmente el tratamiento de la depresión. Un estudio preliminar, doble ciego y controlado con placebo, mostró que el modafinilo es un coadyuvante útil para el tratamiento a corto plazo de la fatiga residual y la somnolencia en pacientes con respuesta parcial al tratamiento antidepresivo.¹⁷⁵

Antipsicóticos atípicos

Tanto la risperidona como la olanzapina tienen propiedades antagonistas 5-HT_{2A}, capaces de potenciar la acción de la serotonina y, por lo tanto, aumentar el efecto antidepresivo de los ISRS.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ La combinación de los ISRS y los antipsicóticos atípicos parece tener sinergismo sobre la liberación de dopamina y noradrenalina.¹⁷⁹

Estudios de pequeño tamaño y abiertos sugieren que la risperidona puede potenciar los ISRS en pacientes deprimidos que no responden.^{180,181} Un pequeño ensayo clínico prospectivo doble ciego de 8 semanas de duración en pacientes deprimidos que no habían respondido a tres tratamientos previos encontró que si se potenciaba la fluoxetina con olanzapina, se obtenía una reducción significativamente mayor de la depresión que con olanzapina o con fluoxetina por separado en estos pacientes refractarios al tratamiento.¹⁷⁸ Un metaanálisis de dos

estudios controlados encontró que la potenciación de la fluoxetina con olanzapina resultaba eficaz a lo largo de 8 semanas.¹⁸² Ensayos clínicos abiertos sugirieron la eficacia de la ziprasidona en pacientes con depresión resistente al tratamiento.¹⁸³ Un estudio piloto abierto sugirió también la eficacia de la potenciación con quetiapina en pacientes con depresión grave que no habían respondido a 4 semanas de tratamiento con citalopram.

Los antipsicóticos atípicos tienen efectos secundarios importantes. Este hecho, combinado con la discreta evidencia de su eficacia como potenciadores de los antidepresivos, hace recomendable la precaución, y quizá una segunda opinión, antes de proceder a su empleo.

Bupropion

El bupropion, un modulador de la dopamina y la noradrenalina,¹⁸⁴ se utiliza extensamente en la práctica clínica para potenciar la eficacia de los ISRS o la venlafaxina. Notificaciones de casos, análisis retrospectivos y estudios abiertos sugieren que esta estrategia es eficaz.^{121,122,185-188} En un ensayo clínico abierto, de pequeño tamaño y no aleatorio, en el cual se combinó bupropion-SR con citalopram, la asociación resultó más eficaz que el cambio a otros medicamentos.¹²¹ En un estudio prospectivo, abierto, en torno al 60% de los pacientes ambulatorios resistentes a la fluoxetina experimentaron una respuesta parcial o completa a la potenciación con bupropion-SR.¹²² A pesar de la falta de evidencia definitiva y prospectiva, los psiquiatras consideran que el bupropion es la estrategia de potenciación preferida en pacientes que responden parcialmente a ISRS.¹⁸⁹ El bupropion resulta también eficaz para disminuir los efectos secundarios sexuales mediados por la serotonina que aparecen con los ISRS.^{190,191}

Estrógeno

Se ha sugerido que los estrógenos pueden ser un potenciador eficaz para tratar a mujeres

deprimidas, posiblemente por sus efectos secundarios sobre el sistema serotoninérgico,¹⁹² tal y como se ha descrito en estudios en animales y en estudios en mujeres posmenopáusicas sin terapia hormonal sustitutiva (THS). Sin embargo, las pruebas son escasas e inconsistentes.¹⁹² Los estudios anteriores^{193,194} no habían detectado beneficios de la potenciación de los ATC con estrógenos. Cuatro estudios no aleatorios de THS para tratar la falta de respuesta a ISRS¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ sugirieron que los estrógenos podían potenciar el efecto antidepresivo de tales fármacos.

Ácido fólico

La depresión mayor se suele asociar a niveles plasmáticos y eritrocitarios bajos de folato, y los pacientes con bajos niveles de folato responden peor al tratamiento antidepresivo.¹⁹⁹⁻²⁰² Una revisión reciente de todos los ensayos clínicos de asignación aleatoria que comparaban el tratamiento con ácido fólico o ácido 5'-metiltetrahidrofolato con una alternativa en pacientes con trastorno depresivo mayor²⁰³ encontró dos estudios ($n = 151$) que detectaron la eficacia de añadir folato.²⁰⁴ Aunque el folato por sí solo no es un antidepresivo eficaz, puede ser una opción de potenciación útil.

Mirtazapina

La mirtazapina potencia la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica 5-HT₁ a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos α_2 , sin afectar a la recaptación de serotonina de forma directa. El empleo de mirtazapina a largo plazo puede potenciar la neurotransmisión serotoninérgica desensibilizando los heterorreceptores inhibitorios α_2 localizados en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas.²⁰⁵

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, de la potenciación con mirtazapina en 26 pacientes ambulatorios con depresión resistente

al tratamiento²⁰⁶ encontró unas tasas de remisión del 45.4% en el grupo del fármaco activo y del 13.3% en los receptores de placebo (diferencia estadísticamente significativa). Este estudio está limitado por el pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad diagnóstica y la variedad de dosis de los antidepresivos primarios.

Antidepresivos tricíclicos

Basándose en un estudio pequeño, abierto, Nelson y cols. sugirieron que el tratamiento con fluoxetina más desipramina es una estrategia rápida y eficaz para tratar la depresión mayor.²⁰⁷ Otro estudio de pequeño tamaño ($n = 41$), doble ciego, controlado, comparó el aumento de dosis de fluoxetina, la potenciación con litio y la potenciación con desipramina en pacientes con una respuesta parcial o ausencia de respuesta a las 8 semanas de tratamiento con fluoxetina (20 mg/día).⁸⁴ La elevación de la dosis fue significativamente mejor que la potenciación. En un estudio mayor de seguimiento con tres grupos de tratamiento similares, no hubo diferencia en la frecuencia de respuesta entre los tres tratamientos, si bien la escalada de dosis de fluoxetina fue numéricamente superior.²⁰⁸

Agonistas de dopamina

La evidencia preclínica y clínica sugiere que la dopamina puede desempeñar un papel en el desarrollo y el tratamiento de la depresión.²⁰⁹ El pramipexol, agonista del receptor D_2/D_3 de la dopamina, se utilizaba tradicionalmente en la enfermedad de Parkinson junto con la L-dopa. Existen algunos datos de que el pramipexol en monoterapia tiene actividad antidepresiva. En un estudio doble ciego controlado con placebo,²¹⁰ el pramipexol fue un tratamiento eficaz y seguro de la depresión. Al final del ensayo de 8 semanas, los pacientes del estudio que recibieron pramipexol tuvieron una mejoría significativamente mayor de sus síntomas depresivos que los receptores de pla-

cebo. De manera similar, se ha demostrado también que el pramipexol posee efectos antidepresivos en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión.²¹¹ En términos de potenciación, se dispone de unos cuantos estudios que sugieren que el pramipexol es eficaz.

Un análisis retrospectivo de historias clínicas del pramipexol como medicación coadyuvante en la depresión bipolar y unipolar detectó que aproximadamente el 44% de los pacientes encontraban beneficios a lo largo de un período de 6 meses,²¹² lo cual fue similar a una frecuencia de respuesta del 68% detectada en otro estudio naturalista prospectivo de 16 semanas con pramipexol como coadyuvante.²¹³ Más recientemente, un pequeño estudio doble ciego, controlado con placebo, de pramipexol añadido a los estabilizadores del ánimo como tratamiento de la depresión bipolar resistente,²¹⁴ detectó una frecuencia de respuesta del 67% (8/12) con el pramipexol frente al 20% (2/10) de respuesta al placebo. El porcentaje medio de reducción de los síntomas depresivos fue más del doble con pramipexol (48%) que con el placebo (21%). Por lo tanto, el pramipexol puede ser un potenciador eficaz de los ISRS. Además, el pramipexol puede resultar útil para los efectos secundarios de disfunción sexual asociados a ISRS.

Pergolida

La pergolida es un agonista mixto del receptor de dopamina-1/dopamina-2 (D_1/D_2) empleado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En un ensayo abierto, la adición de pergolida a un antidepresivo se asoció a una respuesta en 11 pacientes de 20.²¹⁵

Lamotrigina

La lamotrigina, un anticonvulsivo novedoso, ha demostrado ser un antidepresivo eficaz en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de pacientes en fase deprimida de trastorno bipolar I.²¹⁶ Dos ensayos clínicos pequeños,

controlados con placebo, en los que se comparaba la lamotrigina con placebo como tratamiento coadyuvante de la paroxetina²¹⁷ o la fluoxetina²¹⁸ en depresión resistente al tratamiento, sugerían eficacia, pero ninguno de los dos fue definitivo.

Tratamientos no farmacológicos

Psicoterapia como potenciadora

La terapia cognitivo-conductual va dirigida a la depresión y se centra en problemas y cuestiones actuales más que en el pasado. Los estudios han demostrado que la TCC parece disminuir los síntomas residuales en la depresión y termina por reducir el riesgo de recaída.^{47,51,52,219,220} En un estudio de Ward y cols., los autores encontraron que la psicoterapia breve (p. ej., la orientación no directiva o la terapia cognitivo-conductual) fue un tratamiento más eficaz de la depresión que los cuidados habituales a corto plazo, pero al cabo de un año no había diferencia en el desenlace (véase más adelante).²²¹

Ejercicio

Se ha investigado el efecto positivo del ejercicio como monoterapia o como coadyuvante en la depresión. Los estudios de población han revelado una correlación entre el nivel de actividad física y la salud mental tanto en adultos jóvenes como ancianos.^{222,223} Además, los individuos que hacen ejercicio en cantidad e intensidad moderada tienen una mayor longevidad,^{224,225} una disminución del riesgo de cardiopatía isquémica,²²⁶ ictus,²²⁷ diabetes,²²⁸ y diversos cánceres.^{229,230}

Tres metaanálisis diferentes han documentado el efecto positivo del ejercicio sobre la depresión.^{231,232} Estos metaanálisis incluyeron datos procedentes de estudios, de asignación aleatoria o no, en los que se comparó el ejercicio con no dar tratamiento o con otros tratamientos disponibles. Una revisión crítica siste-

mática reciente y un análisis de metarregresión²³³ de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria que empleaban el ejercicio como una intervención en el tratamiento de la depresión, llegaron a la conclusión de que los datos eran insuficientes como para determinar si el ejercicio resultaba eficaz para disminuir los síntomas de depresión, debido a la falta de investigación de alta calidad en este ámbito.²³³

Por otra parte, un ensayo clínico controlado no aleatorio encontró que un programa de ejercicio aeróbico de 16 semanas utilizado como único tratamiento fue tan eficaz como la medicación antidepresiva en ancianos con trastorno depresivo mayor.²³⁴ Una revisión de estos pacientes a los 6 meses reveló que los individuos del grupo de ejercicio tenían tasas de recidiva significativamente menores ($P=0.01$) que los tratados con medicación después de la terminación del tratamiento agudo.²³⁵ El ensayo clínico de asignación aleatoria y controlado denominado Estudio de resultados del ejercicio sobre la depresión (*Depression Outcomes Study of Exercise*) encontró que una dosis considerada saludable para el público de ejercicio aeróbico realizado de forma individual de 3 a 5 veces por semana durante 12 semanas resultaba un tratamiento eficaz como única terapia en el trastorno depresivo mayor en adultos de 20 a 45 años.²³⁶ Otro ensayo clínico de asignación aleatoria de 10 semanas de duración informó que el ejercicio resultaba un potenciador eficaz de la medicación antidepresiva para reducir los síntomas depresivos en ancianos con respuesta parcial al tratamiento.²³⁷ Un porcentaje significativamente más elevado de pacientes del grupo del ejercicio (55%) experimentó una disminución de al menos el 30% en los síntomas, en comparación con el 33% en el grupo de control.

En resumen, existe un gran número de posibles potenciadores útiles. No se sabe que ningún potenciador sea más eficaz que otro. Los potenciadores más rigurosamente evaluados (litio, hormona tiroidea) se han empleado fundamentalmente con las sustancias más antiguas (ATC, IMAO). Los potenciadores más utilizados con los nuevos agentes comprenden el

bupropion y la buspirona. También la psicoterapia se debe considerar un potenciador a la vista de los ensayos clínicos controlados que indican su eficacia y su potencial de beneficio a largo plazo.⁵⁰ Si la potenciación es eficaz, la posterior suspensión del potenciador puede proporcionar una prueba empírica respecto a si debe mantenerse o no.

► PSICOTERAPIA

La psicoterapia formal va dirigida a objetivos terapéuticos específicos, y debe diferenciarse del manejo clínico general que forma parte de cualquier tratamiento farmacológico. El tratamiento clínico general comprende explicar el diagnóstico, los objetivos terapéuticos, el plan de tratamiento y el período de tratamiento esperado en el paciente, además de orientaciones generales y acciones destinadas a fomentar la adherencia y tratar los efectos secundarios, así como una evaluación regular (preferiblemente midiendo los síntomas), orientada a comprobar si se están cumpliendo los objetivos terapéuticos. El manejo clínico puede implicar consultar con el paciente u otras personas significativas con el fin de obtener la historia, evaluar los resultados clínicos y proporcionar apoyo al paciente.

Indicaciones

La psicoterapia formal, empleada de forma aislada para tratar la depresión, se dirige a diversos objetivos que comprenden: remisión de los síntomas, restablecimiento psicosocial y prevención de la recaída/recidiva en las fases de continuación/mantenimiento (similar a los medicamentos). Los ensayos de psicoterapia dirigidos a la remisión de los síntomas depresivos suelen incluir pacientes algo menos graves que los ensayos farmacológicos. Por lo tanto, los datos de eficacia (véase más adelante) recomendarían la psicoterapia exclusivamente en depresiones leves a moderadas, pero un estudio realizado en atención primaria⁵⁴ no

detectó beneficio diferencial con la terapia cognitiva según la gravedad de los síntomas depresivos previos al tratamiento.

Cuando se combinan con la medicación, las psicoterapias pueden perseguir los objetivos anteriores u otros, como es la adherencia a la medicación, los correlatos o secuelas psicosociales del trastorno (p. ej., desavenencias conyugales, problemas laborales) o los síntomas depresivos residuales. Puede estar indicada la psicoterapia formal para fomentar la adherencia en casos con serias dificultades de cumplimiento terapéutico previas o actuales, y en pacientes con unas actitudes negativas relativamente fijas respecto al tratamiento farmacológico. Las psicoterapias formales para mejorar las dificultades psicosociales frecuentes en la depresión pueden comprender terapias individuales, de familia, de pareja u ocupacionales. La evidencia sugiere que estos tratamientos, combinados con la medicación para controlar los síntomas, mejoran los aspectos objetivos (p. ej., la orientación conyugal mejora los matrimonios).⁴⁹

Eficacia

El tratamiento agudo con psicoterapia cognitiva, interpersonal (TIP) o de conducta de forma exclusiva, resulta eficaz para disminuir los síntomas del trastorno depresivo mayor. En ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria estas terapias suelen obtener tasas de respuesta comparables a las de los antidepresivos solos.^{6,7,238} Estas psicoterapias dirigidas a la depresión, limitadas en el tiempo, logran mejores respuestas sintomáticas que los controles en lista de espera.^{6,49,239}

Declaración de respuesta insatisfactoria a la psicoterapia en fase aguda

Cuando se utiliza psicoterapia de forma exclusiva, se debería ensayar durante un período de tiempo predefinido evaluando los resultados

sintomáticos (igual que con el tratamiento farmacológico) para llevar a cabo una oportuna revisión del plan terapéutico en caso de no lograr la remisión sintomática. Lo mismo que se hace con la medicación, la psicoterapia sola debería ir seguida de una remisión de los síntomas. No se debe considerar satisfactoria una respuesta sintomática (sin remisión completa) puesto que los fármacos pueden añadir eficacia al tratamiento.^{6,48}

A veces no queda claro cuándo decidir que la psicoterapia sola no va a obtener una remisión. Algunos pacientes responden de forma temprana, mientras que otros parecen tardar de 8 a 10 semanas en responder al tratamiento. En general, se debería hacer una sesión semanal durante alrededor de 8 semanas. Si sólo se ha producido una reducción de los síntomas inferior al 25%, es improbable lograr una remisión sin tratamiento adicional en la mayor parte de los enfermos.⁵⁴ Sin embargo, una respuesta parcial (disminución del 25-49% respecto a los síntomas iniciales) hacia la octava semana avala el extender aún más el período de prueba (quizá hasta 16 semanas). Lo mismo que sucede con la medicación, si un paciente suspende la psicoterapia de forma inapropiada mientras está sintomático, es aconsejable tratar de volver a captarlo, puesto que la depresión no ha remitido y, en consecuencia, el pronóstico es malo.

Tratamiento secundario después de la psicoterapia sola

¿Qué tratamiento debe hacerse si la psicoterapia sola resulta ineficaz? El paso lógico óptimo siguiente es la medicación, dada su eficacia establecida. Un informe reciente²⁴⁰ encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes que toleraron la nefazodona pero no respondieron a ella respondieron a 12 semanas de una forma de terapia cognitiva utilizada como segunda fase del tratamiento. La psicoterapia puede mantenerse (si es por lo menos parcialmente eficaz) o suspenderse una vez iniciado el tratamiento farmacológico. No se ha estudiado si un tipo dis-

tinto de psicoterapia resultaría eficaz si la forma inicial de psicoterapia no dio resultado.

► MEDICACIÓN COMBINADA CON PSICOTERAPIA

Indicaciones

Lógicamente, se puede llegar al tratamiento combinado por tres vías diferentes: 1) utilización de la combinación desde el inicio del tratamiento; 2) adición de la psicoterapia cuando sólo se ha obtenido un beneficio parcial con el tratamiento farmacológico exclusivamente (psicoterapia para potenciar la medicación); o 3) la adición de medicación en el contexto de una respuesta parcial a la psicoterapia sola (potenciación de la psicoterapia con medicación).

La medicación y la psicoterapia formal se pueden combinar desde el comienzo, si bien la eficacia de esta práctica no está documentada en ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria en pacientes con formas de trastorno depresivo mayor no crónicas y no complicadas. Es decir, este tratamiento combinado no parece producir beneficios sintomáticos agudos superiores a los logrados con cualquiera de las dos formas por separado (consúltense los hallazgos de meta-análisis en *Depression Guideline Panel*,⁶ Thase y cols.²⁴¹). Por otra parte, incluso en estas formas menos complejas de depresión, se puede considerar la combinación cuando el objetivo de utilizarla es una acción del espectro más amplio (p. ej., disminución de los síntomas y restablecimiento psicosocial). En consecuencia, estaría indicado iniciar a la vez la medicación y la psicoterapia desde el principio del tratamiento agudo si los objetivos de cada uno de sus tratamientos se definieron como diferenciados, y se está tratando de abordar ambos objetivos (p. ej., medicación para controlar los síntomas y psicoterapia y terapia de pareja para abordar los problemas conyugales, o terapia de adherencia para fomentar el cumplimiento terapéutico).

La impresión clínica y recientes «megaanálisis»²⁴¹ sugieren también que existen ciertas indi-

caciones del enfoque de tratamiento combinado. De forma específica, los pacientes más graves o crónicamente deprimidos⁴⁸ pueden obtener un beneficio especial con la combinación. Además, el tratamiento combinado puede ser preferible a cualquiera de los dos tratamientos por separado 1) cuando existe un trastorno coexistente del eje II, 2) si existe un patrón crónico o recurrente con recuperación incompleta entre los episodios,⁴⁸ o 3) cuando el paciente está desalentado y desmoralizado, además de clínicamente deprimido.^{6,49,241} El tratamiento combinado puede estar indicado también en pacientes con mayor resistencia al tratamiento.²⁴²

Las indicaciones de añadir psicoterapia cuando existe una respuesta parcial a la medicación pueden incluir dificultades cognitivas, de autoestima o interpersonales persistentes si el tratamiento ha resultado eficaz en otros síntomas nucleares de la depresión. En general, y en especial en pacientes con escaso tratamiento previo, tanto el diagnóstico como el manejo de la medicación requieren tiempo para que el paciente colabore en el empleo óptimo de la medicación. Por lo tanto, a menudo resulta más sencillo empezar con la medicación y el tratamiento clínico y posteriormente añadir una psicoterapia formal si la remisión sintomática es incompleta o persisten problemas psicosociales después de un ensayo adecuado de tratamiento farmacológico.

La psicoterapia se puede añadir a la medicación incluso algunos meses después de la respuesta sintomática con el fin de disminuir la sintomatología y mejorar el funcionamiento, pero el momento de añadirla depende del criterio clínico, estando en función, en parte, de la duración y la gravedad de las dificultades psicosociales y funcionales, de la presencia de trastornos del eje II y de la preferencia del paciente. Las mejorías psicosociales y funcionales aparecen semanas o meses después de las respuestas sintomáticas, tanto con medicación sola como con psicoterapia aislada,³² aunque sí que se produce una mejoría funcional sustancial en 4-8 semanas después de la mejoría sintomática asociada al tratamiento farmacológico exclusivo.²⁷ Dado que las mejorías

psicosociales siguen a la respuesta de los síntomas a la medicación, en la mayor parte de los casos parece lógico un período de observación de 4 a 8 semanas con el fin de evaluar los efectos plenos sobre la función psicosocial del tratamiento farmacológico aislado, antes de añadir la psicoterapia. Es evidente que la necesidad de psicoterapia para afrontar las dificultades psicosociales se hace más clara si se ha logrado un control sintomático durante un período de tiempo pero estas dificultades persisten.

Eficacia

En los pacientes con depresión crónica el tratamiento combinado con medicación antidepresiva y psicoterapia es más eficaz que la medicación sola o la psicoterapia breve y dirigida aisladamente.⁴⁸ Un ensayo multicéntrico de asignación aleatoria y de gran tamaño asignó los pacientes para recibir tratamiento con nefazodona, un sistema de análisis cognitivo conductual de psicoterapia (CBASP, del inglés *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*)²⁴³ o la combinación de ambos. El CBASP es un enfoque de psicoterapia breve diseñado de forma específica para el tratamiento de la depresión crónica. Las frecuencias de respuesta fueron del 48% con la nefazodona, el 48% con CBASP y el 73% con la combinación (análisis por intención de tratar), mientras que las tasas de remisión fueron del 30, 33 y 48% respectivamente. Por lo tanto, la combinación de nefazodona y CBASP aumentó las frecuencias de respuesta y de remisión. En otro ensayo clínico de asignación aleatoria de 6 meses de duración²⁴⁴ se comparó la medicación antidepresiva ($n = 84$) con la medicación antidepresiva más psicoterapia ($n = 83$) en pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor.²⁴⁴ A las 24 semanas, la tasa de éxitos fue del 40.7% con la farmacoterapia y el 59.2% en el grupo de tratamiento combinado. En otro ensayo controlado de asignación aleatoria, de 20 semanas de duración y con una muestra grande, Paykel y cols. compararon el tratamiento anti-depresivo sólo con el tratamiento antidepresivo

más la terapia cognitiva en un grupo de pacientes deprimidos ($n = 158$) que habían respondido parcialmente al tratamiento farmacológico aislado.⁴⁷ La adición de la terapia (terapia cognitiva) redujo de manera significativa la tasa de recaídas en 17 meses desde el 47 al 29%.

Tratamiento secundario después de medicación más psicoterapia

Cuando la combinación de medicación y psicoterapia no produce la remisión, dado que hay evidencia de que el cambio de medicación o la potenciación de una medicación con otra puede resultar eficaz, los pasos lógicos a dar a continuación serían cambiar la medicación o añadir un segundo fármaco a la vez que se prosigue la psicoterapia.

► TRATAMIENTO DE LA FASE DE CONTINUACIÓN

Indicaciones

Siempre se recomienda medicación en la fase de continuación, lo mismo cuando se emplea sólo tratamiento farmacológico que cuando se combina con la psicoterapia en la fase aguda, puesto que la suspensión precoz de los fármacos se asocia a una frecuencia mayor de recaída cuando se compara con una suspensión más tardía.⁶ Se aconseja mantener la medicación en la fase de continuación a la misma dosis que resultó eficaz en la fase aguda.^{21,245}

El tratamiento de continuación suele durar 4-9 meses. La duración del período de continuación, en teoría, depende de la del episodio anterior. El tratamiento de continuación intenta evitar el retorno del episodio índice hasta que su evolución natural, determinada por su fisiología y su biología, hubiera concluido de manera espontánea. Por lo tanto, los pacientes con episodios previos más prolongados (p. ej., 15 meses), cuyo episodio depresivo actual solamente ha durado 2 meses, por

ejemplo, serían candidatos por lo menos a 11 meses de tratamiento de continuación, suponiendo que el éxito del tratamiento de la fase aguda se hubiera producido a los 2 meses. En pacientes con depresiones psicóticas, puede ser necesario extender el tratamiento de la fase de continuación o se puede considerar el tratamiento de mantenimiento (sobre todo si ha habido un episodio previo de depresión psicótica).

Eficacia

Pocos estudios abordan la cuestión de si mantener la psicoterapia después de la respuesta al tratamiento combinado en fase aguda. La psicoterapia de la fase de continuación se recomienda después del éxito en la psicoterapia de fase aguda cuando se ha utilizado como único tratamiento en los pacientes con depresiones de evolución más prolongada, con el fin de disminuir la frecuencia de recaída.³⁶ Además, como se ha señalado anteriormente, la psicoterapia puede añadirse a la medicación de continuación cuando quedan residuos psicosociales o depresivos que no mejoran sólo con fármacos.^{47,51,52}

Suspensión del tratamiento

Si es necesario suspender la medicación de continuación, en los agentes bloqueadores de la recaptación de serotonina de hemivida más corta (p. ej., paroxetina, venlafaxina), se recomienda una disminución gradual a lo largo de 2-4 semanas, con el fin de disminuir los síntomas de supresión.²⁴⁶

► TRATAMIENTO DE LA FASE DE MANTENIMIENTO

Indicaciones

El tratamiento de mantenimiento trata de evitar nuevos episodios (recidivas) y por lo tanto es apropiado en las depresiones crónicas o recu-

rentes, pero no el trastorno depresivo mayor, episodio único. La decisión de proporcionar tratamiento de mantenimiento depende de la evolución previa de la enfermedad y de otros factores de riesgo de recidiva.

Los pacientes con TDM recurrente experimentarán, por término medio, un episodio depresivo mayor (EDM) cada 5 años.^{7,247} Una proporción sustancial de pacientes con trastorno depresivo mayor (20-35%) seguirán una evolución crónica sin remisiones.^{7,247} Las depresiones crónicas a menudo se inician con un trastorno distímico de comienzo temprano (inicio antes de los 18 años de edad). Los pacientes con trastorno distímico de comienzo temprano empiezan a desarrollar más tarde episodios depresivos recurrentes, en los cuales resulta improbable la remisión completa (con tratamiento). Es muy probable que los pacientes con distimia previa o los que experimentan recuperación incompleta entre los episodios depresivos (las personas con síntomas interepisódicos residuales) sufran episodios recurrentes en el futuro. Las depresiones crónicas pueden resultar más difíciles de tratar al principio, o pueden mostrar irrupciones de síntomas en el transcurso del tratamiento de mantenimiento.^{26,46,248}

Está menos claro si se debe recomendar tratamiento de mantenimiento en pacientes que sólo han experimentado dos episodios depresivos mayores. Entre los factores potenciales que hacen aconsejable el tratamiento de mantenimiento en estas situaciones se encuentra una recuperación interepisódica incompleta entre los dos episodios depresivos anteriores, puesto que esta evolución se asocia a una tasa de recaídas más elevada.^{6,26,46,87} Si ha habido dos episodios en los últimos 3 años, o si existen antecedentes familiares de depresión recurrente o trastorno bipolar, la probabilidad de un nuevo episodio precoz (recidiva) parece mayor que en los pacientes sin esta historia. Por lo tanto, en estos casos se debería tomar más en consideración el tratamiento de mantenimiento. Ciertamente, estos factores deben ser ponderados conjuntamente por clínicos y pacientes para decidir si es aconsejable el tra-

tamiento de mantenimiento. Si no se prescribió tratamiento de mantenimiento, se recomienda vigilar con cuidado los síntomas para detectar pronto la aparición de un nuevo episodio depresivo. El diagnóstico precoz de un episodio acortará la duración del mismo si se instaura tratamiento.

Eficacia

Prácticamente, en todos los estudios realizados hasta la fecha, el tratamiento de mantenimiento con medicación es más eficaz que el placebo.^{249, 250} Existen pruebas de peso que sugieren que los pacientes con tres o más episodios depresivos son candidatos a tratamiento de mantenimiento.^{45,251} De hecho, en TDM muy recurrente, la medicación de mantenimiento es eficaz en profilaxis incluso a los 5 años.

La psicoterapia por sí sola es eficaz como tratamiento de mantenimiento.²⁵¹ Frank y cols.²⁵¹ (en adultos) y Reynolds y cols.⁴⁵ (en ancianos) encontraron que la psicoterapia interpersonal (TIP) en la fase de mantenimiento²⁵³ era capaz de retrasar las recidivas hasta en formas muy recurrentes de trastorno depresivo mayor, de modo tal que la psicoterapia por sí sola podría proporcionar un útil interludio libre de fármacos en un régimen de mantenimiento de medicación en algunos pacientes (p. ej., las que prevén quedar embarazadas o necesitan cirugía). Sin embargo, los fármacos parecen ser el medio más eficaz de prolongar el período de bienestar. Cuando los antecedentes de cronicidad y recidiva aconsejan el tratamiento de mantenimiento (solo o combinado con psicoterapia), se debe considerar una parte fundamental del tratamiento de la fase aguda.

Problemas de manejo en tratamiento de mantenimiento

En el tratamiento de mantenimiento (y de continuación) de la depresión pueden sobrevenir diversos problemas: 1) irrupción de síntomas,

2) comorbilidad médica que requiere tratamiento farmacológico o 3) embarazo.

Cuando la irrupción sintomática es ligera y limitada en el tiempo, sólo se necesita apoyo, tranquilizar al enfermo y quizá un ajuste de las dosis.²⁴⁵ Si la irrupción de los síntomas es profunda, prolongada, incapacitante o si no responde a los ajustes de dosis y a tranquilizar al enfermo, los clínicos deben decidir cómo tratarla en ausencia de evidencia procedente de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria. Quizá el enfoque más sencillo es potenciar la medicación actual con medicación adicional, aunque se desconoce cuál es la medicación (o la terapia) necesaria. Algunos piensan que se puede potenciar un ISRS con bupropion o buspirona para la irrupción de síntomas (véase más arriba). Sin embargo, se puede considerar el empleo de cualquiera de los agentes potenciadores mencionados. Si la potenciación de la medicación se revela eficaz, el fármaco potenciador se puede suspender pasado un tiempo, con el fin de evaluar de forma empírica si es necesario a largo plazo. Cuando fracasa el fármaco potenciador, puede ser necesario cambiar de tratamiento si la irrupción de síntomas es grave. La irrupción de síntomas se puede afrontar también con psicoterapia, pero esta opción no se ha estudiado de manera formal. Quizá estaría indicada la psicoterapia si los síntomas fueran motivados por una perturbación de las relaciones interpersonales o acontecimientos vitales (p. ej., divorcio o desempleo).

El embarazo se puede manejar manteniendo medicación, o preferiblemente con un período sin ella. En este caso, dada la evidencia de que la psicoterapia interpersonal es eficaz por sí sola en el tratamiento de mantenimiento,^{45,251} podría proporcionar un período libre de fármacos útil en la clínica. Durante la fase de continuación y mantenimiento es frecuente la aparición de otras enfermedades médicas generales y la necesidad de fármacos no psicotrópicos. Es necesario manejar estas circunstancias, teniendo presente la farmacocinética y las interacciones farmacológicas con la medicación de continuación/mantenimiento.

Suspensión de la medicación

No está claro cuándo se debe suspender la medicación de mantenimiento. Algunos pacientes necesitan años de tratamiento. Como se ha señalado más arriba, cuando se utilizan fármacos de vida media corta que bloquean la recaptación de serotonina, resulta útil disminuir gradualmente la dosis a lo largo de 2-4 semanas con el fin de evitar síntomas de abstinencia. Una vez retirada la medicación (de continuación o mantenimiento), resulta útil la vigilancia mensual de los síntomas durante los primeros 6 meses tras la suspensión, puesto que en este período de tiempo existe un riesgo especial de recidiva.

► GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y ALGORITMOS

En el tratamiento de los pacientes deprimidos, se han identificado amplias variaciones,^{254,255} lo mismo que sucede en la medicina en general. Se han desarrollado guías de práctica clínica de tratamiento de la depresión para médicos de atención primaria^{6,7} y dirigidas a psiquiatras^{1,6,7,14-24} con el propósito de mejorar la calidad de los cuidados y los resultados clínicos, disminuyendo variaciones no deseables de la práctica profesional y fomentando los procedimientos preferidos.

Definición de guías de práctica clínica

El *Institute of Medicine*²⁵⁶ define las *guías de práctica clínica* como «declaraciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a la toma de decisiones de médicos y pacientes respecto a la atención sanitaria apropiada en circunstancias clínicas específicas» (pág. 8). Ejemplos de guías de práctica clínica para la depresión son las de la *American Psychiatric Association*,^{1,257} las de la *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) para la depresión en atención primaria,^{6,7} y las de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.^{18,19}

Los *algoritmos*, las *vías clínicas* y los *protocolos de tratamiento* son más específicos que las

guías de práctica clínica; a menudo recomiendan tratamientos específicos que se han de administrar siguiendo secuencias concretas. Los algoritmos son herramientas cognitivas que tratan de ayudar, pero no limitar, la toma de decisiones clínicas.^{24,258,259} Los algoritmos no sólo especifican las *estrategias* (qué tratamientos emplear y en qué orden o secuencia) sino también recomiendan *tácticas* (cómo poner en práctica cada estrategia terapéutica) de tratamiento. A menudo el algoritmo terapéutico ofrece un diagrama de flujo que especifica los pasos terapéuticos recomendados (y las opciones terapéuticas en cada paso). Los pasos se basan en la situación clínica del paciente y en la respuesta previa al tratamiento.

Tanto la evidencia científica como el criterio clínico son el fundamento de las recomendaciones de los algoritmos, debido a que la evidencia científica es insuficiente como fuente única para recomendar tratamientos. Sin embargo, lo mismo que sucede con las guías de práctica clínica, los algoritmos sólo pueden proporcionar orientación basada en el grupo. No obstante, para obtener resultados óptimos y proporcionar una atención segura, los clínicos han de tener los conocimientos suficientes como para adaptar, modificar o ignorar las recomendaciones del algoritmo o de la guía de práctica clínica en un paciente concreto. Dado que los algoritmos proporcionan recomendaciones todavía más específicas que las guías de práctica clínica (p. ej., pueden especificar la dosis inicial y el ritmo de ajuste de la dosis) la necesidad de conocimientos básicos y clínicos sofisticados y de experiencia clínica sustancial por parte del usuario del algoritmo es todavía mayor, con el fin de llevar a cabo una adaptación segura y adecuada de las recomendaciones a los pacientes individuales.

Aunque los pacientes que no remiten con el primer tratamiento representan un desafío de salud pública importante,²⁶⁰ como se ha señalado antes, hay muy pocos ensayos críticos controlados de asignación aleatoria que comparen diferentes tratamientos en depresiones refractarias a un tratamiento antidepressivo inicial.^{103,261} El resultado es que las guías de práctica clínica o los algoritmos que sugieren diferentes segundas y

terceras etapas de tratamiento se basan en gran parte en el consenso clínico o en ensayos abiertos no controlados,^{2,3,21,262} y la mayoría de las guías de práctica clínica no recomiendan sólo un único «paso siguiente» específico de tratamiento o incluso una secuencia terapéutica muy específica.^{1,6,7} Se necesita perentoriamente evidencia científica adicional sobre la cual definir las opciones de segundo paso más específicas y eficaces en el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. Esta evidencia debería mejorar los resultados clínicos y podría disminuir el coste de la atención.²⁶³⁻²⁶⁵

Puesta en marcha de las guías de práctica clínica

Implementar de manera eficiente y diligente los algoritmos y guías de práctica clínica puede requerir revisiones sustanciales de los procedimientos del ejercicio profesional. En muchas depresiones, se necesita un enfoque de gestión de enfermedad crónica (más que aguda). Estos programas se utilizan con frecuencia en pacientes con otra patología médica crónica como la diabetes o el asma. Los programas de gestión de la enfermedad crónica incluyen cuatro elementos esenciales: 1) características de diseño de la consulta, 2) educación del paciente, 3) atención experta (es decir, basada en guías de práctica clínica) y 4) sistemas de información.²⁶³⁻²⁶⁷ Las *características del diseño de la consulta* comprenden un sistema de citas apropiado, sistemas de recordatorio a los pacientes para que acudan a sus citas, procedimientos de seguimiento de las consultas a las que no se acude y la especificación de roles concretos de los diferentes miembros del equipo multidisciplinario. La *educación del paciente* supone proporcionar información sobre el trastorno y las opciones terapéuticas. Esta información va dirigida a establecer expectativas realistas sobre los posibles resultados del tratamiento, desarrollar habilidades de autocuidado y modificación de conducta, maximizar el recurso al soporte social y, lo que es más importante, desarrollar una colaboración entre el clínico y el paciente para el tratamiento a largo

plazo del trastorno. La *atención experta* requiere la formación de los clínicos y el soporte a sus decisiones, junto con un acceso fácil a las consultas en caso de que surjan problemas/obstáculos. Los *sistemas de información* son necesarios para proporcionar recordatorios y retroacción (*feedback*) a los clínicos y pacientes. Por ejemplo, la utilización de una medida simple de los resultados para informar a los proveedores y a los pacientes de los efectos del tratamiento facilitará realizar las modificaciones oportunas del plan terapéutico. El acceso fácil y rápido a las investigaciones recientes que podrían afectar a las decisiones terapéuticas, así como sistemas más perfectos para disminuir la carga burocrática, mejoran también la eficiencia y potencialmente la eficacia de los tratamientos. Es probable que los déficit en uno o más de estos parámetros cruciales afecten a los resultados clínicos.

Eficacia de las guías de práctica clínica

En la última década, los investigadores han comenzado a evaluar de forma prospectiva los efectos clínicos y los costes de poner en funcionamiento las guías de práctica clínica de la depresión en atención primaria^{266,268-271} y en entornos psiquiátricos.^{10,104,264,265,272} Además, se han realizado unos cuantos ensayos clínicos controlados para evaluar qué opciones terapéuticas son preferibles en pacientes que no responden o no entran en remisión con uno o más tratamientos previos (p. ej., Shelton y cols.¹⁷⁸). Un gran ensayo clínico, multicéntrico, actualmente en marcha, Alternativas terapéuticas secuenciales para aliviar la depresión (STAR*D, del inglés *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*)^{103,261} (www.star-d.org), va a comparar diferentes opciones terapéuticas en pacientes deprimidos que no responden adecuadamente a uno o más tratamientos previos.

Estudios en atención primaria

Katon y cols.²⁶⁸ fueron los primeros en comparar la atención de la depresión basada en guías

de práctica clínica con el tratamiento habitual en un entorno de atención primaria (AP). Estos estudios utilizaron las guías de práctica clínica de tratamiento del trastorno depresivo mayor no psicótico desarrolladas por la Agency of Health Care Policy and Research.⁶ Para llevar a cabo el estudio, proporcionaron también recursos que no suelen estar disponibles en los entornos de AP con el fin de poner en práctica las directrices. Este modelo llamado de «atención de colaboración» incluía proporcionar personal para evaluar los resultados sintomáticos de los pacientes, acceso fácil a la consulta psiquiátrica, y personal suficiente para orientar/asistir a los proveedores de atención primaria a poner en práctica las directrices.^{270,273} Este estudio inicial reveló beneficios positivos con este enfoque de «atención de colaboración» fundamentado en guías de práctica clínica.

En un informe más reciente, la potenciación de los cuidados también implicaba más educación de los pacientes y una frecuencia mayor de consultas con el psiquiatra. Este estudio reveló que la proporción de pacientes que se mantenían en el tratamiento de colaboración basado en guías de práctica clínica era mayor que con el tratamiento habitual, y que los pacientes en atención de colaboración mostraban reducciones mayores de los síntomas depresivos y tenían una probabilidad mayor de haberse recuperado a los 3 y 6 meses que con los cuidados habituales.²⁷³ Se observó una mejoría mantenida de la depresión hasta 28 meses en el grupo de intensidad moderada. En el grupo de mayor gravedad, se observaron beneficios a los 6 y 12 meses. No se detectó un aumento de coste de los cuidados en el grupo de atención de colaboración.²⁷³

Estos hallazgos positivos fueron corroborados en un reciente estudio multicéntrico: Mejoría afectiva promoviendo el acceso a la atención de colaboración (IMPACT, del inglés *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment*),²⁷¹ que, en un entorno de atención primaria, comparó un programa de tratamiento de atención de colaboración ($n = 906$) con un algoritmo de tratamiento farmacológico en múltiples

pasos en pacientes ancianos con TDM, con los cuidados habituales ($n = 895$). Este estudio proporcionaba un especialista en atención a la depresión que se ocupaba de la detección sistemática de los pacientes, colaboraba en el diagnóstico clínico y en la medición regular de los síntomas con el Cuestionario de salud del paciente (PHQ, del inglés *Patient Health Questionnaire*)²⁷⁴ en cada consulta, realizaba un seguimiento de los pacientes con el fin de asegurar la adherencia y proporcionaba educación a los pacientes, además de realizar una terapia de resolución de problemas en pacientes seleccionados.²⁷⁵ Los fármacos se proporcionaron basándose en un algoritmo de medicación especificado previamente de tres pasos, congruente con las guías de práctica clínica¹ y los algoritmos (p. ej., Crismon y cols.²¹).

A lo largo de un período de 12 meses después de la entrada en el tratamiento, respondió el 45% de los pacientes de intervención, en comparación con el 19% del grupo de tratamiento habitual. El grupo de intervención tenía tasas más elevadas de tratamiento de la depresión, mayor satisfacción con la atención, menor gravedad de la depresión, menos trastorno funcional y mayor calidad de vida. El incremento neto del coste fue de 550 dólares/paciente/año. Los estudios de atención de colaboración y el estudio IMPACT han demostrado eficacia de la atención a la depresión basada en guías de práctica clínica, y el beneficio de modificar los procedimientos del ejercicio profesional con el fin de asegurar el cumplimiento de las directrices en entornos de atención primaria.

Estudios en entornos psiquiátricos

El Programa de algoritmos de medicación de Texas (TMAP, del inglés *Texas Medication Algorithm Program*)^{10,104} proporciona evidencia adicional del beneficio clínico de los algoritmos en comparación con el tratamiento habitual. El TMAP fue el primer estudio en evaluar un programa de gestión de enfermedad crónica, que incluía un algoritmo de tratamiento farmacológico dirigido, en pacientes psiquiátricos de consulta externa con esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno

depresivo mayor atendidos en servicios públicos de salud mental. La intervención incluyó algoritmos de tratamiento farmacológico específicos,^{10,21,104,276-278} la valoración regular sistemática de los síntomas y efectos secundarios en cada consulta de medicación, la provisión de un programa de educación al paciente/familia,²⁷⁹ y proporcionar personal adicional (un coordinador clínico) para facilitar consultas más frecuentes, un seguimiento más estrecho de los pacientes, educación de los pacientes y las familias y orientar a los médicos en la puesta en práctica de los algoritmos de tratamiento farmacológico. En los pacientes deprimidos, los clínicos utilizaban una escala puntuada por el clínico y autoaplicada^{91,93,270} con el fin de cuantificar la depresión en cada visita de tratamiento y calibrar los beneficios logrados en cada fase de tratamiento del algoritmo. Los resultados¹⁰ revelaron un beneficio clínico y estadístico sustancialmente mayor en términos de síntomas depresivos, funcionamiento y de la carga de los efectos secundarios en el grupo tratado según el algoritmo ($n = 175$) en comparación con el tratamiento habitual ($n = 175$).

Tomados en conjunto, los resultados de los estudios en atención primaria y especializada sobre el cuidado de los pacientes deprimidos siguiendo directrices recomiendan: 1) adoptar el enfoque de gestión de enfermedad crónica en estos pacientes, 2) la evaluación diligente de los resultados clínicos (p. ej., los síntomas depresivos), y 3) el desarrollo de un plan terapéutico específico en caso de que el tratamiento inicial o los posteriores no produzcan el resultado deseado (remisión de los síntomas). Por otra parte, la evidencia disponible sobre cuál es el mejor paso siguiente en un paciente concreto es escasa. La determinación del tratamiento óptimo se sigue llevando a cabo a través de ensayo y error, tratando de detectar el tratamiento mejor tolerado, más seguro y eficaz en el paciente individual. Está siendo objeto de investigación activa cuándo se deben combinar fármacos, qué medicamentos combinar y cuándo se debe cambiar de medicación, o bien aumentar la dosis (www.star-d.org).

► TRATAMIENTOS SOMÁTICOS (TEC)

Aunque la inmensa mayoría de los pacientes deprimidos no precisarán considerar tratamientos somáticos como la terapia electroconvulsiva (TEC), ésta sigue desempeñando un papel clave en pacientes deprimidos con grados importantes de resistencia al tratamiento. La seguridad y eficacia de la TEC están bien establecidas.⁶ Sin embargo, sí es cierto que la TEC tiene efectos secundarios cognitivos que se pueden reducir mediante el empleo de estimulación unilateral de pulso ultrabreve.^{281,282} Es típico emplear la TEC en el tratamiento de la fase aguda. Después de lograr la remisión con la TEC, se debe utilizar tratamiento farmacológico, quizás preferiblemente combinando nortriptilina y litio.⁹⁹ Están desarrollándose otros tratamientos somáticos que comprenden la estimulación magnética transcranial repetitiva (rTMS, del inglés *repetitive transcranial magnetic stimulation*), un procedimiento no convulsivo de estimular determinadas zonas del sistema nervioso central que no requiere anestesia;^{283,284} terapia convulsiva magnética, un método para reducir las convulsiones faciales que puede no tener efectos secundarios cognitivos,²⁸⁵ y la estimulación del nervio vago (ENV).²⁸⁶⁻²⁹⁰

► CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor es un síndrome heterogéneo, heterogéneo en términos de etiología, respuesta al tratamiento, y el sustrato neurobiológico y fisiopatológico. Afortunadamente, se dispone de una amplia gama de tratamientos potencialmente eficaces. Sin embargo, ninguno de ellos es la panacea. La evidencia disponible sugiere que sólo el 30-40% de los pacientes deprimidos que inician medicación o psicoterapia entrarán en remisión. Incluso con la combinación de ambas sólo el 50% entrarán en remisión en el primer ensayo terapéutico. Las tasas de remisión pueden ser incluso menores en pacientes con episodios depresivos mayores más crónicos (prolongados) o en los que tienen comorbilidad médica, otros trastornos psiquiátricos o de personalidad.

Dado que ningún tratamiento es universalmente eficaz, es prudente planificar inicialmente dos ensayos terapéuticos en fase aguda desde el principio, de forma que los pacientes eviten desalentarse de forma inapropiada cuando el primer tratamiento no resulta plenamente eficaz. Este desaliento puede provocar abandono. Además del plan terapéutico, existe evidencia sustancial que sugiere emplear tácticas terapéuticas específicas para obtener un resultado óptimo y prestar la atención apropiada a la adherencia por parte del paciente. Estas tácticas incluyen la educación del paciente (y a menudo de la familia), un ajuste al alza cuidadoso de la medicación con el fin de obtener el máximo beneficio con los mínimos efectos secundarios, la evaluación regular de los síntomas depresivos para potenciar las posibilidades de remisión y el empleo apropiado de la medicación coadyuvante. Establecer objetivos explícitos y seguir un plan de tratamiento por etapas o un algoritmo puede ayudar tanto a los profesionales como a los pacientes a lograr los mejores resultados, sobre todo debido a que los algoritmos terapéuticos (o las guías de práctica clínica más específicas) parecen ser eficaces en el trastorno depresivo mayor.^{10,273}

El tratamiento de los pacientes deprimidos puede resultar sumamente satisfactorio para el paciente y el clínico. El enfoque es semejante al tratamiento de otra patología médica crónica. Con varios intentos terapéuticos, la mayoría de los pacientes puede lograr la remisión. En pacientes más complejos, resistentes al tratamiento, puede ser necesaria una segunda opinión, la combinación de medicación y psicoterapia, y enfoques farmacológicos más complejos.

► APÉNDICE 2-1

Inventario rápido autoaplicado de sintomatología depresiva de 16 ítems. (QIDS-SR₁₆, del inglés *Quick inventory of depressive symptomatology-self-report*)

STAR D QIDS-SR₁₆

Actualización QS

Número
del paciente

Día

 / /

Nivel
Semana
en el nivel

Durante los últimos 7 días...

10. Concentración y toma de decisiones:

- 0 No hay cambio en mi capacidad habitual de concentrarme o de tomar decisiones.
- 1 Me siento ocasionalmente indeciso o con poca atención.
- 2 La mayoría de las veces, me esfuerzo en concentrarme o tomar decisiones.
- 3 No puedo concentrarme bastante bien para leer o no puedo tomar decisiones menores.

11. Qué pienso de mí mismo:

- 0 Creo que valgo tanto como los demás.
- 1 Me culpo más que lo usual.
- 2 Creo firmemente que provoqué problemas a otros.
- 3 Pienso casi constantemente acerca de defectos mayores y menores en mí mismo.

12. Pensamientos de muerte o de suicidio:

- 0 No pienso en el suicidio o la muerte.
- 1 Considero que la vida no tiene sentido y me pregunto si vale la pena vivir.
- 2 Pienso en el suicidio o en la muerte varias veces por semana durante varios minutos.
- 3 Pienso en el suicidio o en la muerte varias veces al día con bastante detalle o he hecho planes concretos para suicidarme o he realmente intentado terminar mi vida.

13. Interés general:

- 0 Las personas y las actividades me interesan como siempre.
- 1 Noto que estoy menos interesado en la gente o en actividades.
- 2 Me interesan sólo una o dos de las actividades que tenía anteriormente.
- 3 Prácticamente no me interesa ninguna de las actividades que tenía anteriormente.

Durante los últimos 7 días...

14. Nivel de energía:

- 0 No hay cambio en mi nivel habitual de energía.
- 1 Me canso más fácilmente que lo usual.
- 2 Tengo que hacer un esfuerzo grande para comenzar o finalizar mis actividades diarias (p. ej., compras, tarea, cocinar o ir a trabajar).
- 3 Realmente no puedo llevar a cabo la mayoría de mis actividades diarias porque no tengo energía.

15. Sentirse más lento que lo habitual:

- 0 Pienso, hablo y me muevo tan rápido como antes.
- 1 Encuentro que mi pensamiento es más lento o mi voz suena sin ánimo y aburrida.
- 2 Tardo varios segundos para responder a la mayoría de las preguntas y estoy seguro de que mi pensamiento es más lento.
- 3 Me siento frecuentemente incapaz de responder a las preguntas a menos que haga un gran esfuerzo.

16. Sentirse inquieto:

- 0 No me siento inquieto.
- 1 Estoy frecuentemente inquieto, restringo mis manos o necesito cambiar de posición cuando estoy sentado.
- 2 Tengo impulsos de estar moviéndome y me siento bastante inquieto.
- 3 A veces me siento incapaz de permanecer sentado y necesito ir de un lado a otro.

Valoración de la medicación

Si su doctor le ha recetado medicamentos para la depresión, ¿cuántas veces durante la última semana se olvidó de tomar sus medicamentos? Incluya todas las veces, tanto si se olvidó como si las perdió o decidió no tomar los medicamentos. Por favor, marque una:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> N/C, sin med. recetados | <input type="checkbox"/> Alrededor de la mitad de las veces |
| <input type="checkbox"/> Nunca faltó | <input type="checkbox"/> Algo más de la mitad de las veces |
| <input type="checkbox"/> Raramente | <input type="checkbox"/> Muy seguido |
| <input type="checkbox"/> Algunas veces | <input type="checkbox"/> Casi siempre |
| <input type="checkbox"/> Menos de la mitad de las veces | <input type="checkbox"/> Siempre |

6. Depression Guideline Panel: *Clinical Practice Guideline*, No. 5: *Depression in Primary Care*, Vol. 2: *Treatment of Major Depression*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 93-0551, 1993.
7. Depression Guideline Panel: *Clinical Practice Guideline*, No 5: *Depression in Primary Care*, Vol. 1: *Detection and Diagnosis* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 93-0550, 1993.
8. Jarrett RB, Rush AJ. Short-term psychotherapy of depressive disorders: Current status and future directions. *Psychiatry* 1994;57(2):115–132.
9. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179–200.
10. Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(7):669–680.
11. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971–982.
12. Shea MT, Elkin I, Imber SD, et al. Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:782–787.
13. Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):40–45.
14. Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001; (Spec No):1–107.
15. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(Suppl 10):63S–83S.
16. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2000;14:3–20.
17. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl22):29–34.
18. Bauer MS, Whybrow PC, Angst F, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
19. Bauer MS, Whybrow PC, Angst F, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:69–86.
20. Canadian Psychiatric Association Network for Mood and Anxiety Treatments. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. *Can J Psychiatry* 2001;46(Suppl 1):5S–90S.
21. Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(3):142–156.
22. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277(4): 333–340.
23. Reesal RT, Lam RW, CANMAT Depression Work Group: Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Principles of management. *Can J Psychiatry* 2001;46(Suppl 1): 21S–28S.
24. Trivedi MH, DeBattista C, Fawcett J, et al. Developing treatment algorithms for unipolar depression in cyberspace: International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). *Psychopharmacol Bull* 1998;34:355–359.
25. Judd LL, Paulus MP, Wells KB, et al. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1411–1417.
26. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:694–700.

27. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, et al. The treatment of chronic depression, part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11):608–619
28. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):989–991.
29. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25: 1171–1180.
30. Rush AJ, Trivedi MH. Treating depression to remission. *Psychiatr Ann* 1995;25:704–705, 709.
31. Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, et al. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med* 1998; 28(3):731–735.
32. Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, et al. Treatments of depression and the functional capacity to work [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1993 Mar;50(3):241]. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:761–768.
33. Rush AJ, Batey SR, Donahue RM, et al. Does pretreatment anxiety predict response to either bupropion SR or sertraline? *J Affect Disord* 2001;64(1):81–87.
34. Lam RW, Kennedy SH. Evidence-based strategies for achieving and sustaining full remission in depression: Focus on meta-analyses. *Can J Psychiatry* 2004;49(3 Suppl 1):17S–26S.
35. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328–334.
36. Jarrett RB, Basco MR, Risser R, et al. Is there a role for continuation phase cognitive therapy for depressed outpatients? *J Consult Clin Psychol* 1998;66(6):1036–1040.
37. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42(7):568–576.
38. Ezquiaga E, García A, Pallares T, et al. Psychosocial predictors of outcome in major depression: A prospective 12-month study. *J Affect Disord* 1999;52(1–3):209–216.
39. Viinamaki H, Hintikka J, Tanskanen A, et al. Partial remission in major depression: A two-phase, 12-month prospective study. *Nord J Psychiatry* 2002;56(1):33–37.
40. Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2122–2127.
41. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, et al. 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry* 1991;148: 345–350.
42. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, et al. Recovery and major depression: Factors associated with twelve-month outcome [see comments]. *Am J Psychiatry* 1992;149:93–99.
43. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, et al. The treatment of chronic depression, part 2: A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59(11): 598–607.
44. Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC, et al. Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:769–774.
45. Reynolds CF III, Frank E, Perel M, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281:39–45.
46. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50:97–108.
47. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(9):829–835.
48. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342(20):1462–1470.
49. Rush AJ, Thase ME. Psychotherapies for depressive disorders: A review. In: Maj M, Sartorius N (eds.), *WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry, Vol. 1. Depressive Disorders*. Chichester, UK: Wiley, 1999, pp. 161–206.
50. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, et al. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: Which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):455–468.

51. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:816–820.
52. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1443–1445.
53. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(24):14293–14296.
54. Schulberg HC, Raue PJ, Rollman BL. The effectiveness of psychotherapy in treating depressive disorders in primary care practice: Clinical and cost perspectives. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24(4):203–212.
55. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(1):53–62.
56. Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, et al. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14: 419–423.
57. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36(6):383–390.
58. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):308–315.
59. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: Do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):521–530.
60. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: Clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90(1):131–138.
61. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289–299.
62. Danish University Antidepressant Group. Moclobamide: A reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993;28:105–116.
63. Vestergaard P, Gram LF, Kragh-Sorensen P, et al. Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. Danish University Antidepressant Group. *Psychopharmacol Ser* 1993;10: 190–198.
64. Fuglum E, Rosenberg C, Damsbo N, et al. Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: Hospitalized patients vs. patients treated by their family doctors. Danish University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(1):18–25.
65. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect study in patients with depression: Clinical end points and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(2):152–165.
66. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50(1):57–64.
67. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(9): 1190–1196.
68. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO, Atkinson SD (eds.), *Treatments of Psychiatric Disorders*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Vol. 1, 1995, pp. 1349–1368.
69. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 431–437.
70. Pande AC, Birkett M, Fechner-Bates S, et al. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry* 1996;40:1017–1020.
71. Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, et al. Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 18):5–9.
72. Lin EHB, Von Korff M, Katon W, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33:67–74.
73. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, et al. Response in relation to baseline anxiety levels in

- major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(1):131–138.
74. Rush AJ, Carmody TJ, Haight BR, et al. Does pretreatment insomnia or anxiety predict acute response to bupropion SR? *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:1–9.
75. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):776–781.
76. Simon GE, Heiligenstein JH, Grothaus L, et al. Should anxiety and insomnia influence antidepressant selection: A randomized comparison of fluoxetine and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:49–55.
77. Mulrow CD, Williams JW Jr., Trivedi M, et al. Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. Evidence Report/Technology Assessment No. 7 (Prepared by the San Antonio Evidence-based Practice Center based at the University of Texas Health Science Center at San Antonio under Contract 290-97-0012). AHCPR Publication No. 99-E014. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
78. Medical Economics Company. *Physicians' Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2004.
79. Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: A major public health problem. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):177–180.
80. Basco MR, Rush AJ. Compliance with pharmacotherapy in mood disorders. *Psychiatr Ann* 1995;25:269–270, 276, 278.
81. Preskorn SH, Lane RM. Sertraline 50 mg daily: The optimal dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10: 129–141.
82. Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(3 Suppl 2):21S–26S.
83. Fava M, Rosenbaum JF, Cohen L, et al. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *J Affect Disord* 1992;25:229–234.
84. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: A double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151(9):1372–1374.
85. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, et al. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152: 1500–1503.
86. Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):734–740.
87. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997;45:5–17.
88. Biggs MM, Shores-Wilson K, Rush AJ, et al. A comparison of alternative assessments of depressive symptom severity: A pilot study. *Psychiatry Res* 2000;96(3):269–279.
89. Rush AJ, Pincus HA, First MB, et al. *Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
90. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory*, 2nd ed.. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1996.
91. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Psychometric properties. *Psychol Med* 1996; 26(3):477–486.
92. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54(5):573–583.
93. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM, et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: A psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004;34(1):73–82.
94. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med* 2002;64(2):258–266.
95. Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, et al. An evaluation of the Quick Inventory of Depressive Symptomatology and the Hamilton Rating Scale for Depression: a STAR*D report. *Biol Psychiatry* 2005;in press.
96. Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(8):743–753.

97. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 16):10–17.
98. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):23–29.
99. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(10): 1299–1307.
100. Souery D, Amsterdam J, De Montigny C, et al. Treatment resistant depression: Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(1–2):83–91.
101. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, et al. Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984;41: 238–245.
102. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53(8): 649–659.
103. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(2):457–494.
104. Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, et al. Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): Rationale and study design. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):357–369.
105. Bakish D. New standard of depression treatment: Remission and full recovery. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl 26):5–9.
106. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995;56(1):30–34.
107. Zárata CA, Kando JC, Tohen M, et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996;57(2):67–71.
108. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58(1): 16–21.
109. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST, et al. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57(3):114–115.
110. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 14):11–14.
111. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV, et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993;150: 118–123.
112. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EN, et al. Treatment response of depressed outpatients unresponsive to both a tricyclic and a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1994;55(8):336–339.
113. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, et al. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranlycypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992;149(2):195–198.
114. Beasley CM Jr., Saylor ME, Cunningham GE, et al. Fluoxetine in tricyclic refractory major depression. *J Affect Disord* 1990;20:193–200.
115. Fava M. Management of nonresponse and intolerance: Switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 2):10–12.
116. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175:12–16.
117. Thase ME, Feighner JP, Lydiard RB. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders. *J Clin Psychiatry* 2001;62:683–687.
118. Thase ME, Ferguson JM, Lydiard RB, et al. Citalopram treatment of paroxetine-intolerant depressed patients. *Depress Anxiety* 2002;16: 128–133.
119. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(3): 233–239.
120. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, et al. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: A survey of current «next-step» practices. *J Clin Psychiatry* 2000;61(6):403–408.
121. Lam RW, Hossie H, Solomons K, et al. Citalopram and bupropion-SR: Combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):337–340.
122. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15(1):17–22.
123. De Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, et al. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: A Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):401–406.

124. Fava M, Dunner DL, Greist JH, et al. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: An open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6): 413–420.
125. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, et al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981;138:252–256.
126. Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 5):32–39.
127. Bauer M, Adli M, Baethge C, et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003;48(7):440–448.
128. Bauer M, Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: Meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):427–434.
129. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986;143(11): 1387–1392.
130. Bauer M, Bschor T, Kunz D, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1429–1435.
131. Baumann P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(4): 307–314.
132. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166:80–86.
133. Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(4):119–127.
134. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):92–95.
135. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(9):842–848.
136. Joffe RT. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 5):26–29.
137. Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, et al. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 1987;13:267–272.
138. Thase ME, Kupfer DJ, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1989;50(10): 385–388.
139. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32(3):241–251.
140. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1689–1691.
141. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):387–393.
142. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. *Can J Psychiatry* 1992;37(1):48–50.
143. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(3):217–222.
144. Vinar O, Vinarova E, Horacek J. Pindolol accelerates the therapeutic action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in depression. *Homeostatis* 1996;37:93–95.
145. Berman RM, Darnell AM, Miller HL, et al. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):37–43.
146. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, et al. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(10):437–439.
147. Pérez V, Soler J, Puigdemont D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. Grup de Recerca en Trastorns Afectius. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):375–379.
148. Perry EB, Berman RM, Sanacora G, et al. Pindolol augmentation in depressed patients resis-

- tant to selective serotonin reuptake inhibitors: A double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):238–243.
149. Artigas F, Pérez V, Álvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):248–251.
 150. Martínez D, Broft A, Laruelle M. Pindolol augmentation of antidepressant treatment: Recent contributions from brain imaging studies. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):844–853.
 151. Rabiner EA, Bhagwagar Z, Gunn RN, et al. Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am J Psychiatry* 2001;158(12):2080–2082.
 152. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(3):217–222.
 153. Fabre LF. Buspirone in the management of major depression: A placebo-controlled comparison. *J Clin Psychiatry* 1990;51(9 Suppl):55–61.
 154. Rickels K, Amsterdam J, Clary C, et al. Buspirone in depressed outpatients: A controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1990;26(2):163–167.
 155. Rickels K, Amsterdam JD, Clary C, et al. Buspirone in major depression: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 1991;52:34–38.
 156. Robinson DS, Rickels K, Feighner J, et al. Clinical effects of the 5-HT_{1A} partial agonists in depression: A composite analysis of buspirone in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:67S–76S.
 157. Bakish D. Fluoxetine potentiation by buspirone: Three case histories. *Can J Psychiatry* 1991;36: 749–750.
 158. Bouwer C, Stein DJ. Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective re-uptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. *S Afr Med J* 1997;87(4, Suppl):534–537, 540.
 159. Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):465–469.
 160. Harvey KV, Balon R. Augmentation with buspirone: A review. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7: 143–147.
 161. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5):217–220.
 162. Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54(7):269–271.
 163. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6): 448–452.
 164. Landen M, Bjorling G, Agren H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):664–668.
 165. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 1): 5–12.
 166. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, et al. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(2):127–132.
 167. Feighner JP, Herstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46(6):206–209.
 168. Linet LS. Treatment of a refractory depression with a combination of fluoxetine and d-amphetamine [letter]. *Am J Psychiatry* 1989;146:803–804.
 169. Masand PS, Anand VS, Tanquary JF. Psychostimulant augmentation of second generation antidepressants: A case series. *Depress Anxiety* 1998;7(2):89–91.
 170. Metz A, Shader RI. Combination of fluoxetine with pemoline in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6(2): 93–96.
 171. Stoll AL, Pillay SS, Diamond L, et al. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: A case series. *J Clin Psychiatry* 1996;57(2):72–76.
 172. Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, et al. A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1971; 127(12): 1619–1625.
 173. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61:378–381.
 174. Markovitz PJ, Wagner S. An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial

- response to antidepressant therapy *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(2):207–209.
175. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1057–1064.
 176. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 256–259.
 177. Pitchot W, Ansseau M. Addition of olanzapine for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1737–1738.
 178. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:131–134.
 179. Zhang W, Perry KW, Wong DT, et al. Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:250–262.
 180. O'Connor M, Silver H. Adding risperidone to selective serotonin reuptake inhibitor improves chronic depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):89–91.
 181. Viner MW, Chen Y, Bakshi I, et al. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants in nonpsychotic depressive disorders with suicidal ideation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1): 104–106.
 182. Dube S, Andersen S, Paul S. Meta-analysis of olanzapine-fluoxetine use in treatment-resistant depression (Abstract p. 1.021). *J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3):S182.
 183. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):217–221.
 184. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: A review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395–401.
 185. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr., et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58: 137–145.
 186. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1):27–30.
 187. Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA. Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother* 1999;33(6):701–703.
 188. Spier SA. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety* 1998;7(2):73–75.
 189. Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, et al. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: A survey of clinicians. *Can J Psychiatry* 2000; 45(5):476–481.
 190. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998;59(3): 112–115.
 191. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993;54:459–465.
 192. Grigoriadis S, Kennedy SH. Role of estrogen in the treatment of depression. *Am J Ther* 2002;9(6): 503–509.
 193. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J, et al. Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biol Psychiatry* 1985;20(5):576–579.
 194. Zohar J, Shapira B, Oppenheim G, et al. Addition of estrogen to imipramine in female-resistant depressives. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21(3):705–706.
 195. Amsterdam J, García-España F, Fawcett J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55(1):11–17.
 196. Rasgon NL, Althuler LL, Fairbanks LA, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 7):45–48.
 197. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97–106.
 198. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(4):393–399.

199. Abou-Saleh MT, Coppen A. The biology of folate in depression: Implications for nutritional hypotheses of the psychoses. *J Psychiatr Res* 1986;20(2):91–101.
200. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(1):78–82.
201. Carney MW, Chary TK, Laundry M, et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord* 1990;19(3):207–213.
202. Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(3):426–428.
203. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, et al. Folate for depressive disorders. *Coch Database Syst Rev* 2003;(2):CD003390.
204. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: A randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121–130.
205. Haddjeri N, Blier P, De Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: Acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10 (Suppl 4):11–17.
206. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51(2):183–188.
207. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, et al. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 303–307.
208. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4): 379–387.
209. Kapur S, Mann JJ. Role of the dopaminergic system in depression. [Review]. *Biol Psychiatry* 1992;32:1–17.
210. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11(2):58–65.
211. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multi-centre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10(4):399–406.
212. Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12(3): 137–140.
213. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: A 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002;4(5):307–314.
214. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):564–566.
215. Izumi T, Inoue T, Kitagawa N, et al. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord* 2000;61(1–2):127–132.
216. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79–88.
217. Normann C, Hummel B, Scharer LO, et al. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: A placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):337–344.
218. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):403–407.
219. Fava GA. Well-Being Therapy: Conceptual and technical issues. *Psychother Psychosom* 1999;68: 171–179.
220. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:440–446.
221. Ward E, King M, Lloyd M, et al. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: Clinical effectiveness. *Br Med J* 2000;321(7273): 1383–1388.
222. Paffenbarger RS Jr, Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand* 1994 (Suppl 377):16–22.

223. Ruuskanen JM, Ruoppila I. Physical activity and psychological well-being among people aged 65 to 84 years. *Age Ageing* 1995;24(4):292–296.
224. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995;273(15):1179–1184.
225. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;151(3):293–299.
226. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990;132(4):612–628.
227. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6(4):213–216.
228. Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001;19(3):489–505.
229. Lee IM, Paffenbarger RS Jr., Hsieh C. Physical activity and risk of developing colorectal cancer among college alumni. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(18):1324–1329.
230. Lee IM, Paffenbarger RS Jr., Hsieh CC. Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni. *Am J Epidemiol* 1992;135(2):169–179.
231. Craft LL, Landers DM. The effects of exercise on clinical depression and depression resulting from mental illness: A meta-regression analysis. *J Sport Exerc Psychol* 2005;20:339–357.
232. North TC, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:379–415.
233. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: Systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2001;322(7289):763–767.
234. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2349–2356.
235. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62(5):633–638.
236. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, et al. The DOSE study: A clinical trial to examine efficacy and dose response of exercise as treatment for depression. *Control Clin Trials* 2002;23(5):584–603.
237. Mather AS, Rodríguez C, Guthrie MF, et al. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2002;180:411–415.
238. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl 18):18–24.
239. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:414–419.
240. Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, et al. Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:513–520.
241. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1009–1015.
242. Thase ME. When are psychotherapy and pharmacotherapy combinations the treatment of choice for major depressive disorder? *Psychiatr Q* 1999;70(4):333–346.
243. McCullough JP Jr. *Treatment for Chronic depression: Cognitive-behavioral Analysis System of Psychotherapy*. New York: Guilford; 2000.
244. De Jonghe F, Kool S, Van Aalst G, et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001; 64:217–229.
245. Rush AJ. Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 14):21–26.
246. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44:77–87.
247. Mueller TI, Keller MB, Leon AC, et al. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(9):794–799.
248. Thase ME, Howland RH. Refractory depression: Relevance of psychosocial factors and therapies. *Psychiatr Ann* 1994;24:232–240.
249. Greden JF. Clinical prevention of recurrent depression. The need for paradigm shifts. In: Greden JF (ed.), *Treatment of Recurrent Depression*, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Vol. 20, 2001, pp. 143–170.

250. Greden JF. Recurrent depression—its overwhelming burden. In: Greden JF (ed.), *Treatment of Recurrent Depression*, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Vol. 20: 2001, pp. 1–18.
251. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093–1099.
252. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769–773.
253. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, et al. *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York: Basic Books, 1984.
254. Kramer TL, Daniels AS, Ziemann GL, et al. Psychiatric practice variations in the diagnosis and treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2000;51(3):336–340.
255. Ornstein S, Stuart G, Jenkins R. Depression diagnoses and antidepressant use in primary care practices: A study from the Practice Partner Research Network (PPRNet). *J Fam Pract* 2000; 49(1):68–72.
256. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines: *Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program*. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
257. American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1993;150(Suppl 4):1–26.
258. Jobson K. International Psychopharmacology Algorithm Project: Algorithms in psychopharmacology. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997;1(Suppl 1):S3–S4.
259. Kasper S, Jobson K. First European meeting for algorithms on the psychopharmacology of psychiatric disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997;1(Suppl 1):S1.
260. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ, et al. The Cost Consequences of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3): 341–347.
261. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Control Clin Trials* 2004;25(1):119–142.
262. Rush AJ, Ryan ND. Current and emerging therapeutics for depression. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT (eds.), *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 1081–1095.
263. Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, et al. Texas Medication Algorithm Project: Definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 1998;59(7):345–351.
264. Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, et al. Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: The Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):284–291.
265. Rush AJ, Crismon ML, Toprac MG, et al. Implementing guidelines and systems of care: Experiences with the Texas Medication Algorithm Project (TMAP). *J Pract Psychiatry Behav Health* 1999;5:75–86.
266. Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Population-based care of depression: Effective disease management strategies to decrease prevalence. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:169–178.
267. Von Korff M, Katon W, Bush T, et al. Treatment costs, cost offset, and cost-effectiveness of collaborative management of depression. *Psychosom Med* 1998;60(2):143–149.
268. Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995;273:1026–1031.
269. Katon W, Robinson P, Von Korff M, et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:924–932.
270. Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: A randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1109–1115.
271. Unützer J, Katon W, Callahan CM, et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(22):2836–2845.
272. Adli M, Berghofer A, Linden M, et al. Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: Results of a 2-year observational algorithm study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):782–790.
273. Katon W, Russo J, Von Korff M, et al. Long-term effects of a collaborative care intervention in persistently depressed primary care patients. *J Gen Intern Med* 2002;17(10):741–748.

274. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606–613.
275. Nezu AM, Nezu CM, Perri MG. *Problem-Solving Therapy for Depression: Theory, Research, and Clinical Guidelines*. New York: Wiley, 1989.
276. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10):649–657.
277. Suppes T, Swann AC, Dennehy EB, et al. Texas Medication Algorithm Project: Development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6):439–447.
278. Suppes T, Rush AJ, Dennehy EB, et al. Texas Medication Algorithm Project, phase 3 (TMAP-3): Clinical results for patients with a history of mania. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):370–382.
279. Toprac MG, Rush AJ, Conner TM, et al. The Texas Medication Algorithm Project Patient and Family Education Program: A consumer-guided initiative. *J Clin Psychiatry* 2000;61(7):477–486.
280. Rush AJ, Carmody TJ, Reimnitz PE. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Clinician (IDS-C) and self-report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *Int J Methods Psychiatr Res* 2000;9:45–59.
281. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, et al. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: Acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:438–444.
282. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:425–434.
283. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(4):315–320.
284. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348:233–237.
285. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, et al. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: Randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(10): 1852–1865.
286. Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: One year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002;51(4):280–287.
287. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276–286.
288. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: Efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5):713–728.
289. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: A randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;in press.
290. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005;in press.

CAPÍTULO 3

Psicoterapia de la depresión y del trastorno bipolar

BRAD A. ALFORD Y AARON T. BECK

Además de la farmacoterapia, los enfoques psicológicos han sido aliados en el tratamiento de la depresión clínica. Las psicoterapias centradas en la depresión que han sido sometidas a examen empírico comprenden la terapia de conducta, la terapia interpersonal (TIP) y la terapia cognitiva (TC).¹ En las secciones siguientes, describimos de forma sucinta cada una de estas modalidades, además de considerar las estrategias psicoterapéuticas generales. Un apartado de conclusión presenta los ensayos clínicos controlados en los que se comparan los tratamientos psicológicos con los farmacológicos.

► TEORÍAS Y MÉTODOS CONDUCTUALES

Se han propuesto varias teorías conductuales de la depresión. Entre los pioneros teóricos se encuentran Ferster,² Seligman^{3,4} y Lewinsohn.⁵ Más recientemente, McCulloch⁶ desarrolló el Sistema de análisis cognitivo-conductual de Psicoterapia (CBASP, del inglés *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*).

Seligman sugirió que los fenómenos de «indefensión aprendida» de los modelos animales podrían ser análogos a la depresión clínica de los seres humanos. De forma resumida, Seligman encontró que cuando un perro normal recibe un entrenamiento de huida-evita-

ción, enseguida aprende a evitar una descarga desplazándose hacia el lado seguro en la caja de dos compartimentos. Sin embargo, se observó que los perros que recibían descargas de las que no podían escapar antes del entrenamiento de evitación se comportaban de manera muy distinta. En lugar de intentar escapar, se entregaban y aceptaban la descarga de forma pasiva.

Seligman revisó estudios similares con diversos animales, y observó la «indefensión aprendida» en «ratas, gatos, perros, peces, ratones y hombres.»⁴ Basándose en esto, formuló una hipótesis de contingencia de refuerzo, es decir, el castigo imposible de evitar es un factor causal en personas que desarrollan depresión clínica.

De forma similar, los conceptos de Ferster² y Lewinsohn⁵ hacen referencia a principios conductuales básicos para explicar la depresión clínica. Ferster² teoriza que la depresión puede ser una disminución de la frecuencia de la «conducta adaptativa» o conducta que maximiza los desenlaces reforzadores. Expresado de manera sencilla, la persona practica conductas de evitación y escape en situaciones en las que se obtendría refuerzo positivo. A la inversa, la persona deprimida desarrolla un repertorio conductual pasivo en circunstancias en las que el escape resultaría reforzador, por lo tanto no consigue escapar al castigo (igual que en el modelo de la indefensión aprendida).

Lo mismo que en la teoría de Ferster, Lewinsohn⁵ sugirió el concepto teórico conductual de «refuerzo» operante para explicar los orígenes de la depresión clínica. Conceptualizó la depresión como debida a (o constituida por) una baja tasa de refuerzo positivo contingente con la respuesta. Utilizó este constructo básico para esclarecer otros aspectos de la depresión clínica, como la escasa actividad conductual.

Las limitaciones de las teorías conductuales incluyen el hecho de no haberse podido demostrar que los factores conductuales por sí solos induzcan depresión clínica. Además, algunos han llegado a la conclusión de que las intervenciones conductuales puras no han resultado una terapia eficaz en la depresión clínicamente significativa.⁷ En consonancia con esto, algunos textos exhaustivos sobre la depresión ya no incluyen las teorías de conducta puras entre los enfoques importantes de la etiología y el tratamiento.⁸

Cuando se han evaluado intervenciones conductuales más puras (y no se han estudiado de forma extensa), generalmente han funcionado bien en ensayos clínicos controlados.⁹ En la investigación de análisis de componentes, ha resurgido el interés teórico por la «activación conductual», un elemento de la terapia cognitiva de la depresión. Sin embargo, sigue habiendo problemas para separar los procesos cognitivos de los no cognitivos (véase una revisión en Hollon⁹). Consideraremos más a fondo el importante asunto de la activación conductual en la sección «Estrategias psicoterapéuticas generales».

Terapia interpersonal

Al tratar el desarrollo de la depresión, Beck¹⁰ formuló la teoría de un «modelo circular de retroalimentación» entre los pensamientos y las emociones. Según esta teoría, una situación vital desagradable desencadena esquemas relevantes para la pérdida y las expectativas negativas. A su vez, estas expectativas se activan y estimulan estructuras afectivas responsables del

sentimiento subjetivo de depresión. Las estructuras afectivas inervan además los esquemas a los que están conectados, reforzando su actividad. Por lo tanto, la interacción esquemas ↔ estructuras afectivas constituye un determinismo recíproco en la génesis del síndrome depresivo.¹⁰

De manera similar a esta formulación, la psicoterapia interpersonal se basa en la idea de que los acontecimientos vitales negativos pueden provocar un trastorno afectivo, y viceversa.¹¹ Se obtiene una historia interpersonal (empleando el *inventario interpersonal*), y el terapeuta explica el episodio depresivo de una de las dos maneras siguientes: 1) conectando un acontecimiento vital reciente con el episodio depresivo agudo o 2) vinculando un episodio afectivo con el impacto negativo sobre la competencia interpersonal de la persona, que genera así problemas y acontecimientos vitales causantes de malestar.¹¹⁻¹³

El tratamiento según los manuales consiste en 12-16 sesiones semanales que se centran en resolver una crisis interpersonal, como un duelo complicado, disputa de roles, transición de rol o déficit en habilidades de relación. Las sesiones discuten las asociaciones entre el estado de ánimo depresivo del paciente y los acontecimientos vitales relevantes. El terapeuta proporciona aprobación social a los episodios en los que el paciente tiene éxito en los encuentros interpersonales. Si un encuentro de este tipo va mal, el terapeuta explora con el paciente formas alternativas de manejar futuras situaciones interpersonales similares.¹¹

TIP para la depresión crónica

Markowitz¹² sugiere la adaptación de la TIP a las formas crónicas de depresión unipolar. Para hacerlo, la identificación de acontecimientos vitales interpersonales recientes es sustituida por el reconocimiento y la resolución de déficit crónicos en habilidades sociales. El énfasis se hace en la construcción de la función interpersonal.

Sin embargo, de acuerdo con los escasos estudios realizados hasta la fecha, las ventajas de esta adaptación de la TIP parecen discretas.¹² Esto es congruente con la opinión de otros expertos. Por ejemplo, Eugene S. Paykel, uno de los participantes clave del ensayo cooperativo de Yale-Boston original, notifica que el precursor de la TIP no prevenía la recaída, algo que sí lograba el mantenimiento de los antidepressivos.¹⁴

Frank y cols. realizaron un estudio de profilaxis de futuros episodios depresivos empleando la TIP.¹⁵ Estudiaron a 128 pacientes con depresión recurrente en un ensayo de mantenimiento de asignación aleatoria de 3 años de duración. El ámbito de estudio fue una clínica especializada con más de 10 años de experiencia en el tratamiento de trastornos afectivos recurrentes.

Todos los participantes habían respondido previamente al tratamiento combinado con imipramina y TIP. La imipramina activa, a una dosis media de 200 mg, disminuía los índices de recidiva a sólo aproximadamente el 22% a lo largo del período de 3 años siguiente. Una forma de mantenimiento con TIP exclusivamente dio lugar a una tasa de recidiva de alrededor el 61% en el transcurso de 3 años. La combinación de la imipramina y la TIP de mantenimiento obtuvo unos índices de recidiva en torno al 24% en 3 años. En los pacientes que no recibieron medicación activa, las sesiones continuadas mensuales de TIP extendieron el «tiempo de supervivencia», o tiempo sin recidiva, a más de un año. Llegaron a la conclusión de que la imipramina activa tenía un efecto profiláctico muy significativo, y la psicoterapia interpersonal mensual un discreto efecto preventivo.¹⁵

TIP en poblaciones ancianas

Hinrichsen¹⁶ escribe sobre cómo la patología psiquiátrica tensa las relaciones familiares, y señala que los factores interpersonales pueden influir en los índices de remisión y recaída. Sugiere que

la TIP es prometedora como tratamiento de la depresión en las fases tardías de la vida.

Al elaborar un fundamento para el empleo de la TIP en la población de pacientes ancianos, Hinrichsen cita el hallazgo de una estrecha asociación entre emoción expresada (EE) (p. ej., expresiones de crítica) y el desenlace psiquiátrico. De forma específica señala que los sociólogos se centran en la «falta de rol» y «falta de normas» que a menudo se dan en la edad avanzada. Se afirma que esto es paralelo a la atención que la TIP presta a las transiciones de roles. En su consulta psiquiátrica geriátrica, se utiliza la TIP para centrarse sobre el problema de las transiciones de roles y las dificultades interpersonales. Hinrichsen¹⁶ comunica disminuciones de los síntomas depresivos en varios pacientes tratados con esta adaptación de la TIP a los ancianos.

► LA EMOCIÓN EXPRESADA PREDICE LA RECAÍDA

En consonancia con la teoría interpersonal, se ha aventurado una hipótesis del estrés interpersonal de la recaída en la depresión.¹⁷ En una población clínica, se analizaron empíricamente los efectos del estrés interpersonal a lo largo del tiempo.

Hayhurst y cols.¹⁷ señalaron que, de los cuatro estudios sobre el efecto de la emoción expresada (crítica por otras personas importantes en el seno de la familia), en dos de ellos se encontró una asociación positiva entre la EE y la recaída durante la enfermedad depresiva aguda. En su estudio a más largo plazo, entrevistaron de manera individual a 39 pacientes deprimidos y sus parejas a intervalos de 3 meses durante cerca de un año.

Las parejas de los pacientes que se recuperaron por completo eran coherentes en no mostrarse críticas. Aquéllos con síntomas residuales durante la remisión tenían parejas más persistentemente críticas. Sin embargo, se puso en duda la secuencia causal de los acontecimientos.

En lugar de que la crítica conduzca a depresión, Hayhurst y cols.¹⁷ llegaron a la conclusión de que «... la crítica continua era consecuencia de la depresión mantenida» (pág. 442). Lo mismo que cuando se analiza el desarrollo de depresión, también aquí podría ser pertinente la idea de un «modelo de circuito de retroalimentación».¹⁰

La interacción entre los efectos negativos del estado de ánimo deprimido sobre otras personas importantes, y a su vez el aumento de la crítica procedente de esas personas hacia el paciente, podría ser el mejor modelo de interacciones interpersonales identificado en este estudio. Por lo tanto la interacción sería síntomas depresivos ↔ emoción expresada (crítica) por los miembros de la familia.

► TERAPIA COGNITIVA

Beck describió la naturaleza teóricamente integradora de la TC de la siguiente manera: «al trabajar en el marco del modelo cognitivo, el terapeuta formula su enfoque de la terapia de acuerdo con las necesidades específicas de un determinado paciente en un momento concreto. Por lo tanto, el terapeuta puede modificar procesos y/o estructuras cognitivos incluso a pesar de emplear de forma predominante técnicas conductuales o de abreacción (liberación de emociones).»¹⁸

Sólo se opta por los procedimientos técnicamente eclécticos utilizados en la práctica estándar de la TC cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) los procedimientos no son incongruentes con la teoría cognitiva; 2) se emprende una conceptualización cognitiva integral con el fin de adaptar el tratamiento a las limitaciones introspectivas del paciente, sus capacidades de solución de problemas, etc.; 3) se utilizan los principios del descubrimiento dirigido y de la colaboración empírica; y 4) se sigue una estructura estándar de las sesiones a menos que existan razones para apartarse del formato estándar.¹⁹

Elementos básicos de la terapia cognitiva

La terapia cognitiva es la aplicación de la teoría cognitiva al caso individual. En general, el terapeuta cognitivo modifica el pensamiento para disminuir los síntomas y corrige las creencias con el fin de prevenir la recaída.

La aplicación al caso individual comprende los siguientes elementos básicos: 1) evaluación cognitiva, 2) formulación del caso, 3) objetivos del tratamiento, 4) educación del paciente, 5) identificación de los pensamientos y creencias automáticos negativos, 6) análisis lógico, 7) puesta a prueba de los pensamientos automáticos y las creencias disfuncionales, 8) desarrollo de tareas para casa y 9) evaluación del tratamiento. Después de analizar brevemente cada uno de estos componentes, consideramos la forma en que se aplica la teoría de la TC para modificar aspectos de la depresión clínica.

En la TC hay muchos ingredientes conceptuales relacionados, que comprenden fragmentar los problemas en unidades de análisis susceptibles de solución. El método socrático y la definición de los problemas facilita la consecución de los objetivos terapéuticos, incluyendo: 1) identificar actitudes negativas, 2) localizar el problema más urgente y accesible, 3) desarrollar estrategias de tareas para casa, 4) monitorizar (registrar) las estrategias de trabajo en casa entre las sesiones de terapia, y 5) revisar los problemas y logros desde la sesión previa.¹⁸

Las estructuras/procesos cognitivos latentes implicados en la depresión clínica se activan por la exposición a condiciones estresantes. Estos elementos son el objetivo de corrección de diversas maneras, como sigue:

Primero, se lleva a cabo una evaluación cognitiva con el fin de obtener una información inicial respecto a la naturaleza de las cogniciones alteradas que precisan corrección. Se desarrolla una formulación de caso individual que identifica los antecedentes históricos relacionados con la disfunción actual. Al propor-

cionar una formulación de caso, el terapeuta cognitivo explora con el paciente las ideas que podrían interaccionar con los acontecimientos negativos para desencadenar síntomas depresivos.

A continuación, se establecen unos objetivos terapéuticos en colaboración con el paciente. Un componente fundamental del tratamiento es educar al paciente. De hecho, el aspecto educativo de las diversas psicoterapias puede disminuir las preocupaciones del paciente respecto al significado de los síntomas depresivos, mitigando así la «depresión sobre la depresión».

Otros componentes esenciales comprenden identificar pensamientos automáticos y creencias negativos. El individuo deprimido mantendrá un pensamiento autorreferencial negativo, absoluto y que lo invade todo, sobre el yo, el mundo y el futuro.

Con frecuencia se excluye la información positiva referente a uno mismo. Estos procesos cognitivos básicos se identifican e individualizan a medida que el terapeuta y el paciente colaboran para identificar pensamientos y creencias negativos, en general empleando un Registro diario de pensamientos disfuncionales.

Se necesita un análisis lógico para evaluar los resultados de los «experimentos personales». Estos experimentos están diseñados para poner a prueba/examinar pensamientos automáticos negativos concretos identificados mediante los registros de pensamientos.

Después de cada problema en que se centra la terapia se plantean tareas para casa, de manera que el paciente aprende de forma independiente los procedimientos de la TC. Los ejercicios de casa facilitan el aprendizaje de nuevas habilidades tanto a nivel intelectual (racional) como experiencial (procesamiento automático). Se enseña a los pacientes a que interrumpan el procesamiento automático de sesgo negativo para generar un «procesamiento controlado».

Finalmente, la evaluación del tratamiento tiene lugar durante y después de la TC, empleando pruebas estandarizadas como las escalas de depresión/desesperanza de Beck y diversos instrumentos psicométricos.

Procesos de cambios teorizados

En la TC, se ayuda al paciente a desarrollar perspectivas alternativas y nuevas conceptualizaciones de acontecimientos vitales relevantes para la persona. La mejor forma de superar la manera recalcitrante con la que se sostienen estas conceptualizaciones sesgadas es la *colaboración empírica*. Se orienta al paciente a involucrarse activamente en el contraste de hipótesis. Las tareas en casa son fundamentales para el examen de los pensamientos y creencias negativos.

El procesamiento controlado se puede activar por ciertas creencias (p. ej., no lo sé, no estoy seguro de aquello). Como un científico personal, el paciente deprimido es orientado (a través de la relación terapéutica) a cuestionar y explorar aspectos de la realidad sometidos previamente a procesamiento sesgado. En la psicoterapia, se facilita el «distanciamiento» del concepto o los conceptos disfuncionales. Esto implica ser capaz de diferenciar el «yo creo» (una opinión sometida a validación) del «yo sé» (un hecho irrefutable).²⁰ A través del proceso de la TC, los pacientes comprenden que, modificando el contenido de los pensamientos, se pueden alterar los estados de los sentimientos (ánimo deprimido).

Todas las técnicas cognitivas están diseñadas para identificar, poner a prueba y corregir de forma directa o indirecta los pensamientos y creencias disfuncionales. Esta estrategia global de la TC se resumió de la siguiente manera: «... (la TC hace hincapié) en investigar empíricamente los pensamientos e inferencias, conclusiones y suposiciones automáticas del paciente. Nosotros damos forma de hipótesis a las ideas y creencias disfuncionales que el paciente tiene sobre sí mismo, sus experiencias y su futuro, y después intentamos comprobar la validez de esas hipótesis de manera sistemática.»¹⁸

Aspectos conductuales de la terapia cognitiva

Desde sus inicios, la TC incorporó los principios conductistas establecidos del condiciona-

miento operante y clásico.²¹ Probablemente esto es más evidente en el empleo de técnicas clínicas que facilitan la integración con el ambiente, como los planes de actividades y la asignación gradual de tareas.

Uno de los procesos nucleares de la depresión clínica es la perspectiva negativa del yo. A menudo el deprimido acepta rápidamente la culpa o la responsabilidad de los sucesos adversos. La persona achaca los acontecimientos negativos a su supuesta falta de esfuerzo, talento o habilidades. La técnica de la nueva atribución centra la atención de la persona deprimida en explicaciones alternativas de las experiencias fallidas, y pone a prueba las formulaciones negativas tanto mediante asignación de tareas para casa (*tests conductuales*) como con el análisis lógico previo y posterior.

Planificación de actividades

Existen numerosas técnicas disponibles para aumentar la activación conductual y para modificar el autoconcepto negativo. En fases tempranas de la terapia, el contenido negativo de la cognición se puede modificar alentando al paciente a que se involucre en actividades constructivas. Las *actividades programadas* contrarrestan la falta de motivación, la fijación en las ideas depresivas y los conceptos negativos referentes a la capacidad personal del paciente.

La técnica específica de planificar el tiempo del paciente puede facilitar el impulso y evitar que éste se deslice de nuevo hacia la inactividad. El plan de actividades se centra en tareas específicas orientadas a objetivos y proporciona al paciente y al terapeuta datos específicos sobre los cuales evaluar de manera realista las capacidades funcionales del paciente.¹⁸

Antes de planificar las actividades, el paciente debe tener claros varios principios. Éstos incluyen: 1) la idea de que nadie es capaz de cumplir todos sus planes; 2) los objetivos de uno deben formularse en términos de qué tipo de acciones emprender más que cuánto debe lograrse; 3) aceptación del hecho de que factores externos incontrolados

(interrupciones, fallos informáticos/mecánicos) y subjetivos (cansancio, motivación) pueden interferir en el progreso; 4) necesidad de reservar tiempo para planificar el día siguiente. Estas ideas están orientadas a contrarrestar los pensamientos negativos respecto a la tarea de planificación. Al planificar actividades, «... el terapeuta expresa con claridad que el propósito inicial del programa es *observar* y no *evaluar* lo bien o cuánto hace el paciente cada día».¹⁸

Asignación gradual de tareas

Las actividades se clasifican como «de maestría» (logros) o «placenteras» (sentimientos de disfrute). Estas dimensiones se puntúan en una escala de cinco puntos siendo 0 falta de maestría (placer) y 5, máxima maestría (placer). La asignación gradual de tareas modifica el contenido esquemático induciendo al paciente a reconocer los *éxitos parciales* y los *pequeños grados* de placer, y contrarresta el pensamiento dicotómico (todo o nada).¹⁸

Igual que con la planificación de actividades, hay varios principios en la asignación gradual de tareas, que incluyen: 1) definición del problema; 2) formulación de una tarea; 3) asignación de actividades por etapas, desde las más sencillas a las más complejas; 4) observación inmediata y directa de las experiencias que han tenido éxito; 5) verbalización de las dudas y reacciones negativas del paciente y de cómo minimiza los logros; 6) fomento de una evaluación realista del rendimiento; 7) énfasis en la consecución de los objetivos como resultado del esfuerzo del propio paciente; y 8) desarrollo en colaboración de objetivos nuevos, más complejos.¹⁸ Todos estos procedimientos debilitan las creencias del paciente respecto a la inadecuación personal, proporcionando experiencias correctoras que, con ayuda del terapeuta, pueden constituir la base de interpretaciones más realistas por parte del paciente.

► ESTRATEGIAS PSICOTERAPÉUTICAS GENERALES

Thase y cols.²² sugieren varias directrices generales o principios de la intervención psicoterapéutica, basadas en su revisión de las terapias centradas en la depresión (cognitiva, interpersonal y de conducta). Entre las directrices que proponen se encuentran las siguientes: 1) una relación de terapia de colaboración centrada en el objetivo de desarrollar nuevas estrategias de afrontamiento; 2) incorporar ejemplos de tratamiento de los trastornos crónicos de otros modelos médicos; 3) propiciar la retroalimentación respecto a qué no ha funcionado en el pasado, a la vez que se mantiene una actitud de prudente optimismo respecto a la posibilidad de mejorar; 4) establecer objetivos en fases, a corto plazo, con asignación gradual de tareas; 5) mantener reuniones frecuentes con sesiones cortas en caso necesario; 6) uso de las tareas en casa y de los ensayos para desarrollar habilidades; 7) reunirse con otras personas significativas e implicarlas para potenciar la alianza y proporcionar psicoeducación; 8) una vez alcanzados los objetivos a corto plazo, establecer objetivos intermedios y a largo plazo; 9) mantener al paciente en terapia durante 4-6 meses después de la respuesta terapéutica.

La modificación de las estructuras cognitivas es clave en el proceso de cambio humano. Sin embargo, se pueden utilizar múltiples niveles de intervención (p. ej., tratamiento cognitivo, conductual, experiencial, interpersonal, o tratamientos farmacológicos) con el fin de modificar el sistema defectuoso de procesamiento de la información que teóricamente subyace a las características de la depresión. Se producirá una recuperación sostenida cuando se corrijan las creencias subyacentes, y no sólo el pensamiento negativo.

En esta sección, dilucidamos las vías generales cognitivas, interpersonales y de conducta para corregir el procesamiento sesgado de la información. En el contexto presente, «procesamiento de la información» alude de forma amplia a la interpretación (y los conceptos) de

uno mismo y de las experiencias propias. Consideramos los aspectos interpersonales, cognitivos y conductuales del cambio.

Una característica distintiva del examen de las propias creencias es la monitorización activa de la experiencia consciente. Se acentúa la función de control «intencional» deliberativa de la experiencia consciente.^{20,23,24} Este estilo se caracteriza por un mayor conocimiento de las propias experiencias y de la forma en la que se organiza o se estructura conceptualmente la experiencia, y contrasta con el nivel automático, según el cual actúa la persona con menos mediación consciente.

La corrección de los estados emocionales y síndromes generadores de malestar/disfuncionantes puede ocurrir a través del proceso de «reinterpretación». Este procesamiento de la información se caracteriza por un aumento del conocimiento de las experiencias de uno y de la forma en la que se organiza (se estructura conceptualmente) la experiencia, y contrasta con el nivel automático de actuación de la persona sin elaboración intencional.

Beck y cols.¹⁸ identificaron varias formas de facilitar esto, incluyendo la observación de los pensamientos negativos, automáticos; el reconocimiento de las correlaciones entre la cognición, el afecto y la conducta; el examen de la evidencia a favor y en contra de determinados pensamientos; la sustitución de las cogniciones sesgadas por interpretaciones realistas; y el aprender a identificar y modificar las creencias disfuncionales predisponentes. Sin embargo, la corrección de los estados emocionales y síndromes generadores de malestar y disfuncionantes se puede activar por diversas vías (p. ej., cognitiva, conductual, interpersonal). A continuación consideramos la modificación de las disfunciones interpersonales en el tratamiento de la depresión clínica.

Modificación de las disfunciones interpersonales

Thase y cols.²² ofrecen una revisión de los factores psicosociales que pueden tener un impacto

negativo sobre el tratamiento de la depresión. Señalan que muchos de los factores psicosociales importantes que predicen una mala respuesta a las intervenciones farmacológicas son susceptibles de soluciones psicoterapéuticas. Entre ellos se encuentran factores cognitivos o de personalidad como el neuroticismo o el pesimismo. Otros aspectos pueden mejorar también gracias a terapias psicológicas, pero en menor medida, como el escaso apoyo social, el estrés vital y la adversidad crónica.²²

Las conductas interpersonales asociadas a un estado de ánimo distímico transitorio tienen el potencial de intensificarse en un «círculo vicioso». Beck²⁵ citó el trabajo de Bandura y el concepto de *determinismo recíproco* para explicar este fenómeno.

La conducta de una persona puede influir sobre la de otras hacia ella. Las acciones negativas asociadas a la instauración de la depresión pueden tener como consecuencia interacciones interpersonales negativas que exacerban el estado de ánimo deprimido.

El primer eslabón de la cadena que conduce a la depresión pueden ser reacciones negativas de los demás, como el rechazo, o acciones negativas por parte de la persona deprimida hacia otros, como aislarse de la interacción social con otras personas importantes para ella.

Para tomar como ejemplo esto último, una consecuencia natural de que una persona se aisle de amigos y parientes es la crítica o el rechazo por estas otras personas significativas. Esto puede exacerbar la autocrítica de la persona deprimida y las conceptualizaciones negativas de los demás, lo cual deteriora aún más el funcionamiento interpersonal, y lleva a un procesamiento cognitivo negativo adicional. Este círculo vicioso interpersonal-cognitivo puede profundizar la depresión de la persona hasta el punto de que la intervención por otras personas significativas se vuelve infructuosa, siendo necesario el tratamiento profesional.

Por supuesto, un ciclo negativo de este tipo explica sólo algunos casos de depresión clínica, puesto que existe variabilidad individual

en el impacto que tienen los factores interpersonales en el funcionamiento. Además, en muchos individuos los sucesos desencadenantes socioambientales parecen desempeñar un papel mínimo en el desarrollo y mantenimiento de la depresión.²⁵

Cuando la formulación individual del caso sugiere que las disfunciones conductuales/interpersonales desempeñan un papel importante, el terapeuta cognitivo trabaja con el paciente para 1) aumentar el conocimiento de este fenómeno por parte del paciente, 2) poner a prueba esta conceptualización en las tareas para casa, y 3) proporcionar orientación para desarrollar conceptualizaciones más funcionales en cuanto a la interpretación de las dificultades interpersonales experimentadas por el deprimido. Las tareas para casa pueden consistir, por ejemplo, en experimentos «conductuales» relativamente simples, como acercarse a los demás y participar en conversaciones breves.

Al igual que en la práctica estándar de la TC, estos ejercicios se plantean como tareas graduales con el fin de aumentar la probabilidad de éxito. Si el terapeuta tiene cuidado en explicar y transmitir la conceptualización, tal y como se ha elaborado más arriba, la persona deprimida será más capaz de entender la justificación del tratamiento, y por lo tanto tendrá razones para perseverar en corregir el «círculo vicioso interpersonal» capaz de exacerbar la depresión. Por lo tanto, el terapeuta cognitivo utiliza técnicas conductuales e interpersonales en casos que sugieren la participación de factores sociales en el trastorno.

Activación conductual

Jacobson y cols.²⁶ encontraron que era tan eficaz emplear sólo un componente de la TC, la «activación conductual», como aplicar todas las restantes técnicas de la TC en términos de alterar el pensamiento negativo, así como de modificar los estilos de atribución disfuncionales. Esto parece un hallazgo importante y merece un comentario teórico.

Un proceso estrechamente relacionado con facilitar el afrontamiento, el éxito y la maestría es reactivar el interés de la persona por los objetivos vitales intrínsecos previos (o desarrollar dichos objetivos, si no existen). Un aspecto central de la depresión clínica es su efecto negativo sobre las acciones dirigidas a objetivos. Atenúa la motivación para lograr objetivos y ambiciones considerados valiosos en el pasado.

Con el fin de reactivar el interés de la persona deprimida por perseverar en sus objetivos, el terapeuta y el paciente hacen una lista y analizan las acciones que en el pasado resultaban «reforzadoras» (o valoradas) pero que en la actualidad están latentes por el estado depresivo. La multitud de objetivos que han dejado de ser importantes se disponen en orden de prioridad. Estas interacciones entre el terapeuta y el paciente ayudan a volver a centrarse en actividades positivas orientadas a objetivos que la persona deprimida puede creer (de forma equivocada) que han dejado de ser posibles. Métodos concretos de contrastar la hipótesis de las predicciones negativas a este respecto —junto con la práctica de estas habilidades entre las sesiones— pueden ayudar a desarrollar un sentimiento de esperanza y de tener recursos para vencer el estado depresivo.

En ocasiones y con determinados pacientes puede ser posible, gracias a la influencia de la relación terapéutica, hacer sugerencias concretas de programación de actividades que los pacientes pueden llevar a cabo, incluso aunque no estén todavía convencidos de que estas actividades alivian la depresión. En esos casos, el proceso de cambio terapéutico se puede concebir adecuadamente como un proceso de influencia interpersonal, en el que el paciente muestra su acuerdo en probar el modelo cognitivo sugerido por el terapeuta.

En otras palabras, para facilitar (o *activar*) las conductas orientadas a objetivos de la persona deprimida, en algunos casos el terapeuta debe embarcarse en un proceso de influencia interpersonal de colaboración con el paciente. Si el paciente está dispuesto, y lleva a cabo las

acciones que en el pasado le proporcionaban satisfacción y orgullo cumplir, las consecuencias pueden servir para refutar (o desactivar) el procesamiento esquemático negativo, y facilitar de esta manera la salida del estilo depresivo.

Una analogía con el método científico proporciona un modelo eficaz de la activación de conducta como método de facilitar pruebas empíricas de los pensamientos/creencias en la terapia cognitiva. En las sesiones iniciales de TC, se desarrolla una conceptualización del problema o los problemas que presenta el paciente. Es necesario identificar las cuestiones y aspectos más destacados. En este punto de la terapia —al igual que en la sección «introducción» de los trabajos científicos— se desarrollan cuestiones claras y *operativas*.

La operativización de las hipótesis relevantes puede ser breve, de sólo unos minutos, o llevar mucho más tiempo. En cualquier caso, el proceso debe crear las condiciones para diseñar métodos de contrastar hipótesis específicas. La prueba real requiere algo semejante a lo que Jacobson y cols.²⁶ llaman activación conductual.

Tanto en el caso del investigador científico, como en el de la relación de colaboración entre el terapeuta cognitivo y el paciente, el test crucial de éxito del proceso en esta fase es si se desarrollan hipótesis razonables susceptibles de contraste a través del siguiente proceso lógico a realizar, es decir, desarrollar métodos apropiados para evaluar las cuestiones.

En resumen, para contrastar creencias o hipótesis, se necesitan acciones conductuales (*experimentos*).²¹ Se aclara al paciente que las hipótesis no son «verdaderas» o «falsas», y que en ausencia de demostración resulta ventajoso dudar de las propias ideas preconcebidas. De esta forma, se transmite al paciente el valor de mantenerse abierto a la observación. Se discute con el paciente el valor adaptativo de permanecer abierto a dar cabida a nueva información (en lugar de limitarse a encajar las observaciones en moldes preexistentes). El paciente aprende que son necesarios experimentos conductuales para poner a prueba las ideas.

Modificación del funcionamiento cognitivo

Hartlage y cols.²⁷ identificaron varios procesos teorizados mediante los cuales se pueden corregir cogniciones automáticas negativas. Éstos comprenden transformar el contenido autorreferencial procesado de manera automática de negativo a positivo, desactivar el contenido autorreferencial negativo mediante el alivio del estrés y enseñar habilidades compensadoras. Señalaron que puede no resultar fácil cambiar el contenido autorreferencial procesado automáticamente de negativo a positivo, y sugirieron diversas técnicas para lograrlo.

Con el fin de desactivar un contenido autorreferencial negativo a través de la reducción de estrés, sugieren el empleo de habilidades de organización, resolución de problemas y de discriminar las situaciones pasadas de las presentes (para de este modo disminuir la generalización excesiva), y centrar la atención en los demás para aminorar la atención negativa centrada en uno mismo. Al revisar la manera de entrenar las habilidades de compensación, incluyen la evaluación de los pensamientos automáticos, corrección de sesgos de procesamiento de la información, empleo de reubicaciones adaptativas y el adiestramiento en reconocer la naturaleza automática (y, por lo tanto, recurrente) de los sesgos.²⁷

Todos estos métodos (arriba indicados) pueden ser de utilidad en la modificación del procesamiento cognitivo sesgado. En los apartados siguientes nos centramos en lo siguiente: 1) desactivación de esquemas hipervalentes, 2) modificación del contenido esquemático, 3) reactivación de esquemas compensadores.

Desactivación de esquemas hipervalentes

Los esquemas desarrollados a partir de la experiencia previa funcionan para organizar la información que llega respecto al yo y el contexto. Estas condiciones, que se manifiestan como

«sucesos» verbales o imágenes en el torrente de la consciencia, influyen sobre el afecto y la conducta de la persona.

En la depresión clínica, las personas experimentan un procesamiento cognitivo sesgado de forma que se mantiene el estilo disfuncional. Una estrategia básica de corregir estos sesgos es desactivar esquemas específicos asociados al síndrome manifiesto.

Los conceptos personalizados que se activan en la depresión comprenden el siguiente contenido temático: mala imagen de sí mismo, ideas de privación, autocrítica y autoinculpa-ción, problemas y tareas abrumadores, órdenes y mandatos a uno mismo, deseos de escape y de suicidio. Los sesgos del procesamiento cognitivo incluyen (entre otros) inferencias arbitrarias, abstracción selectiva, generalización excesiva, magnificación y minimización, etiquetado inexacto.¹⁰

Los esquemas tienen diversas propiedades entre las cuales se encuentran: 1) amplitud, 2) flexibilidad o rigidez y 3) densidad.²⁸ También difieren en su tendencia a estar activos o latentes, y es esta característica la que tiene interés en el proceso de desactivar esquemas disfuncionales.

La práctica de la TC implica el uso de procesos estratégicos controlados para contrarrestar el procesamiento automático negativo primario. Al desactivar esquemas, un método utilizado es la reorientación de los recursos de la atención (reenfoque). Cuando desactiva un esquema, el paciente reenfoca la atención a partir de una interpretación particular. Al «adjudicar» procesos de atención a una tarea o foco diferente, se termina el esquema hipervalente.

Además, el procesamiento esquemático sesgado se puede desactivar por métodos «conductuales», como cambiar el contexto (el ambiente), de forma que se activan otros procesos cognitivos más adaptativos. Sin embargo, para una mejoría sostenida, es necesario modificar o «reestructurar» directamente el contenido esquemático, lo que consideramos a continuación.

Modificación del contenido esquemático

Una de las maneras a través de las cuales se teoriza que los tratamientos psicológicos producen el cambio es mediante la modificación del contenido de los esquemas. El terapeuta se centra en los pensamientos e imágenes del paciente. Es típico que éstos comprendan un mal concepto de sí mismo, deprivación, auto-critica y culpa, la percepción de problemas y tareas abrumadores, órdenes y mandatos a sí mismo, pensamientos escapistas, y en ocasiones ideas suicidas.

Los pensamientos asociados a la depresión en general son el reflejo de las creencias de incompetencia, falta de atractivo, fracaso en el cumplimiento de las obligaciones o desconexión social que tiene el paciente. Es necesario eliminar estas respuestas estereotipadas con el fin de reducir el intenso afecto negativo y permitir al paciente que se centre en sus problemas actuales, basados en la realidad.

La modificación de este contenido esquemático requiere una intervención diestra. Es necesario identificar primero los pensamientos y creencias relevantes. Sin embargo, dado que las cogniciones de la persona deprimida son automáticas, habituales y verosímiles, es raro que el individuo ponga en duda la validez de estos pensamientos.¹⁸

Procesamiento cognitivo negativo

El proceso cognitivo de la depresión clínica es relativamente indiferenciado. Beck y cols.¹⁸ observaron que en la depresión el estilo cognitivo de organizar la realidad es «primitivo». Los juicios sobre los acontecimientos vitales son amplios y globales. Los significados son extremos, negativos, categóricos, absolutos, enjuiciadores, y conducen a una respuesta emocional negativa y extrema.

Por el contrario, un pensamiento más maduro armoniza las situaciones vitales en dimensiones múltiples o cualidades en lugar

de en una categoría única. El procesamiento maduro es generalmente cuantitativo, más que exclusivamente cualitativo, y los estándares son relativos y no absolutos. El pensamiento adaptativo se caracteriza por su mayor complejidad y variabilidad, mientras que el pensamiento primario reduce la diversidad de las experiencias humanas a unas pocas categorías groseras.¹⁸

En la depresión clínica es más frecuente que las ideas sean concebidas como «hechos» que cuando no existe depresión. El sesgo negativo se exagera cuando el paciente se comporta de una manera conforme al pensamiento sesgado. Al modificar el procesamiento cognitivo negativo, el paciente aprende habilidades de atención y de registro relevantes, y llega a identificar los vínculos entre determinadas cogniciones y los afectos dolorosos.

En la TC se han diseñado dos técnicas estándar para aumentar la objetividad del paciente. Suponen la reatribución y la conceptualización alternativa. Estas técnicas enseñan habilidades de contraste empírico de hipótesis de forma que el paciente aprende a «distanciarse» de los pensamientos, y concebir éstos como sucesos psicológicos.^{18,29} El enfoque inicial es corregir el pensamiento presente para proporcionar un alivio inmediato de los síntomas. Después el terapeuta trabaja con el paciente volviendo a examinar las creencias disfuncionales con el fin de prevenir la recaída.

Reactivación de esquemas compensadores

En esta sección, consideramos formas de utilizar la TC para reactivar esquemas compensadores (positivos).

Una hipótesis que ha sido sometida a análisis empírico es si la depresión se caracteriza por la exclusión del pensamiento positivo referido a uno mismo. Otra es que la depresión se caracteriza por un sesgo selectivo a favor de la información negativa referente a uno mismo congruente con el estado de ánimo que se

relaciona con las preocupaciones actuales de la vida de uno. Aquí consideramos maneras a través de las cuales los terapeutas cognitivos suelen tratar este aspecto de los fenómenos depresivos.

A continuación se enumeran algunas experiencias de tareas para casa que resultan útiles para activar el desarrollo de esquemas compensadores: 1) refutación de las previsiones negativas del paciente; 2) experiencias específicas de afrontamiento, éxito o maestría; 3) liberarse uno mismo de circunstancias negativas; 4) atención positiva centrada en uno mismo; 5) modificación de disfunciones conductuales/interpersonales. Elaboramos de qué forma el proceso de la terapia puede activar esquemas compensadores en cada uno de estos ámbitos de déficit específicos.

Refutación de predicciones negativas

En consonancia con la hipótesis de la negatividad cognitiva, se ha encontrado que las personas deprimidas hacen predicciones negativas respecto al futuro.³⁰ Por lo tanto, una estrategia estándar de la TC de facilitar el cambio es fortalecer habilidades conceptuales compensadoras en este importante aspecto.

El déficit cognitivo en cuestión es la incapacidad de concebir o imaginar desenlaces positivos. El individuo deprimido suele hacer predicciones negativas que le desalientan o le impiden involucrarse en las actividades en cuestión.

Por ejemplo, una persona puede predecir el rechazo al iniciar una relación amorosa. Esta predicción sirve para disminuir la probabilidad de que la persona a) inicie conversaciones, b) progrese a temas íntimos de conversación en aquellos casos en los que se realicen contactos, y c) revele los intereses amorosos personales a las posibles parejas.

Para activar esquemas compensadores que pueden estar presentes (pero latentes), el terapeuta cognitivo dispone de varias estrategias.

Por ejemplo, se puede emplear un diálogo socrático para explorar relaciones anteriores (si de hecho existen). El terapeuta suscita recuerdos de reacciones a los intentos anteriores de iniciar conversaciones. Los recuerdos así evocados, por supuesto, serán recuerdos bastante seleccionados limitados a situaciones anteriores en las que se inició con éxito una relación sentimental. A este respecto el terapeuta dirige bastante, apartando rápidamente al paciente de los recuerdos irrelevantes y orientándole a los que son útiles.

Si esta línea de interrogatorio tiene éxito (proporciona resultados que refutan las predicciones negativas «excesivamente generalizadas» del paciente), entonces la atención se dirige a este ejemplo específico de la historia del paciente. Técnicas semejantes se centrarían en los resultados de conversaciones de mayor intimidad, en las que el paciente revela un interés sentimental personal.

En los casos en los que no existen experiencias positivas de este tipo, el terapeuta se orienta a desarrollar esquemas compensadores. Siguiendo con el ejemplo anterior, se puede proporcionar de manera directa imaginación positiva a un paciente deprimido que predice rechazo y no tiene recuerdos positivos específicos, tanto en las sesiones como en las tareas para casa. Esta imaginación podría emplear un recuerdo de escenas que el paciente ha observado de hecho en la vida real, en el teatro o en el cine, por ejemplo. Por lo tanto, se pueden desarrollar esquemas compensadores empleando medios sustitutos, o utilizando una imaginación personal específica de los resultados deseados.

Experiencias de afrontamiento, éxito y maestría

El terapeuta y el paciente trabajan juntos para aumentar el número y calidad de las experiencias de afrontamiento, éxito y maestría en la vida diaria del paciente. Merced a esta estrategia se pueden llevar a cabo simultáneamente

procesos interrelacionados de: 1) desactivación de estilos disfuncionales, 2) modificación del contenido esquemático, así como 3) activación de esquemas compensadores.

Por supuesto, hay tantas maneras de potenciar de forma creativa experiencias positivas como terapéuticas, situaciones y características de los pacientes. La aplicación de la psicoterapia es peculiar de cada paciente y terapeuta.

A pesar de los puntos anteriores, la *programación de actividades utilizando asignación gradual de tareas* es una forma reconocida por los terapeutas cognitivos (especialmente) como potenciadora de las experiencias de afrontamiento, éxito y maestría. Este enfoque clásico identifica simplemente junto con el paciente aquellas acciones que en el pasado le provocaban una sensación de realización y orgullo. Estas actividades se programan de manera explícita para determinados días y momentos durante la semana, siguiendo la estrategia de asignar estas actividades desde lo más fácil a lo más difícil. También se debe considerar el tiempo invertido en cada actividad, que se ajusta dedicando a las tareas iniciales más tiempo para disminuir gradualmente las tareas para casa hacia el final de la terapia. Las tareas se organizan de forma que el paciente no las experimente como abrumadoras, puesto que esto puede resultar desalentador.

Modificación de las circunstancias negativas

Las personas que sufren depresión suelen describir ser víctimas de diversas circunstancias negativas, a las que a menudo culpan de los síntomas depresivos. En muchos casos, los pacientes tienen razón en sus apreciaciones. Se ha formulado la teoría de que el estilo depresivo es un mecanismo atávico de supervivencia que se activa en ambientes actuales en los que su finalidad adaptativa anterior (la conservación de recursos) resulta más contraproducente que útil.

La consecuencia de esto es que el terapeuta cognitivo y el paciente deben examinar en qué medida estas situaciones son inevitablemente negativas, frente al grado en que las circunstancias están siendo objeto de exageración, o interpretadas de otra forma con un sesgo negativo. Por ejemplo, la rotura de una relación generalmente no sólo da lugar a pérdidas, sino también a oportunidades de relaciones alternativas (quizá más agradables). En algunos casos, la exploración de nuevas formas de entendimiento puede alejar a la persona deprimida de circunstancias negativas personalmente devastadoras que desencadenaron una respuesta o interpretación generadora de depresión.

Por supuesto, en otros casos la persona deprimida está en una situación genuinamente negativa. En ellos, el terapeuta cognitivo y el paciente deben trabajar el afrontamiento. El trabajo terapéutico generalmente hará énfasis en el proceso de aprender a aceptar las imperfecciones de la situación vital de uno, reorientar la atención hacia aspectos pasados o presentes positivos de la propia vida, y conductas de afrontamiento apropiadas a las particularidades de las tensiones experimentadas.

Atención positiva dirigida hacia uno mismo

Un proceso etiológico nuclear en la depresión son las percepciones o construcciones negativas del yo. La corrección del negativismo referente al yo es una parte importante de la terapia. Una forma de lograrlo es aumentar la frecuencia y la duración de la atención positiva dirigida a uno mismo.

Para potenciar la atención a los aspectos positivos del yo el terapeuta y el paciente pueden emplear diversas estrategias. Esto sirve para contrarrestar la tendencia de los individuos deprimidos a buscar información que le representa a uno mismo de una forma desfavorable.

Los ejercicios «conductuales» esbozados en los apartados precedentes ofrecen a los clien-

tes oportunidades de verse a sí mismos bajo una luz más positiva, modificando de este modo las percepciones negativas del yo. Por esta razón, estas estrategias orientadas a la acción forman una parte integral de la terapia de los individuos deprimidos.

► ASPECTOS INTERPERSONALES DEL CAMBIO

Se han identificado varios aspectos de la relación entre el terapeuta y el paciente que son importantes para predecir el resultado de la terapia, incluyendo la alianza, la empatía, el acuerdo sobre los objetivos y colaboración.³¹

La interacción terapéutica (intercambios cognitivos, conductuales, emocionales) entre el terapeuta y el paciente es la «relación terapéutica».³² La naturaleza idiosincrásica, relativamente autónoma de las cogniciones sesgadas de la persona deprimida, puede dificultar establecer una relación terapéutica. Beck y cols.¹⁸ explicaron esta falta de implicación comparando a la persona deprimida con un ser puramente «cerebral», que entiende el sentido de una broma pero al que no le divierte; describe los aspectos positivos de otras personas significativas sin una sensación de satisfacción; detecta el atractivo de los alimentos o la música favoritos, pero sin sensación de disfrute.¹⁸

Para penetrar mejor en los sesgos, Beck y cols.¹⁸ sugirieron que el terapeuta tenga en mente ciertos principios durante el tratamiento. Uno de ellos es que la visión personal del mundo del paciente deprimido (las ideas y creencias negativas) le parece sensata al paciente, aunque al terapeuta pueda resultar bastante increíble.

El hecho de que las percepciones sesgadas le resulten verosímiles al paciente tiene implicaciones sobre la forma de llevar a cabo el tratamiento clínico, con el fin de modificar mejor las creencias predisponentes. En concreto, se deben dar pasos para activar los procesos de evaluación propios del paciente (procesos de pensamiento crítico).

Las construcciones radicalmente diferentes del significado personal del terapeuta y del paciente pueden tensar de manera notable las interacciones interpersonales, haciendo difícil establecer un entorno terapéutico de colaboración, confianza y empatía. Por lo tanto, antes de poder introducir una intervención psicológica eficaz, el terapeuta debe alimentar una relación terapéutica sana, a pesar de tener un punto de vista opuesto al del paciente.

► UN CONTEXTO DE COLABORACIÓN

El paciente y el terapeuta deben asumir responsabilidades en el desarrollo de una relación terapéutica.³² Con el fin de facilitar esta relación, es necesario que estén claras las responsabilidades respectivas. Se han de articular las expectativas del paciente, corrigiéndolas cuando sea necesario.

Entre los aspectos fundamentales de acuerdo se encuentran las reacciones sinceras del paciente al tratamiento (positivas o negativas). Por parte del terapeuta, son los siguientes: 1) proporcionar el mejor tratamiento posible, y ayudar al paciente a aplicar los principios de la terapia; 2) un intento auténtico de entender al paciente desde el punto de vista de él mismo; 3) ayudar a desarrollar tareas para casa con las que el paciente puede estar de acuerdo (que el paciente esté dispuesto a realizar); y 4) tomar la iniciativa para dirigir y guiar el desarrollo de las intervenciones.

Paralelamente a las responsabilidades del terapeuta, el paciente tiene que aceptar también lo siguiente: 1) hacer un esfuerzo de buena fe para dominar las estrategias del tratamiento clínico; 2) sinceridad al revelar los síntomas, pensamientos y las razones de solicitar la TC; 3) hacer las tareas para casa necesarias para entender problemas específicos, y que son fundamentales para poner en práctica con éxito la terapia; y 4) seguir la orientación del terapeuta en la resolución de problemas, cooperando y ayudando al desarrollo de experiencias de

tareas para casa. Además, el paciente debe aceptar que a menudo es necesario un esfuerzo y riesgo personal con el fin de corregir problemas de larga evolución.

► EL TERAPEUTA COMO EDUCADOR

Las tres terapias puestas a prueba empíricamente en la depresión son las terapias directiva, focalizada y estructurada.²² Una gran parte de esta orientación por el terapeuta implica educar al paciente respecto a la naturaleza y el tratamiento de la depresión. Por lo tanto, parte de la relación interpersonal entre el terapeuta y el paciente incluirá que el terapeuta desempeñe el rol de «educador» en lo referente a la aplicación de la terapia.

La relación terapéutica en el tratamiento de la depresión está muy estructurada, y el terapeuta y el paciente asumen responsabilidades específicas.³² Una responsabilidad fundamental del terapeuta es desarrollar una comprensión precisa del paciente, y de los aspectos peculiares de la relación terapéutica concreta. El terapeuta debe entender el punto de vista del paciente respecto al terapeuta y la terapia, y de qué forma se modifica con el paso del tiempo. Además, el terapeuta debe captar cualquier error en la idea del paciente sobre el proceso de colaboración terapéutica. Como ejemplo de malentendido frecuente, las tareas para casa no se deben considerar «instrucciones de un experto», sino una oportunidad estructurada de poner a prueba los propios pensamientos y creencias.

Las tareas para casa capacitan al paciente, pues sólo él puede determinar el impacto fuera de las sesiones de terapia de las diversas técnicas terapéuticas empleadas (e informar acerca de ellas). Al desarrollar tareas para casa en colaboración, y al analizar los resultados de esas actividades, el paciente aprende habilidades que se generalizan a nuevas situaciones problemáticas que surgirán inevitablemente en el futuro. Esto pertrecha al paciente para resol-

ver problemas de forma independiente aplicando principios aprendidos al ponerlos en práctica de forma repetida en las tareas para casa.

La dependencia en la psicoterapia se puede clasificar como terapéutica o no terapéutica. La *dependencia terapéutica* ha sido descrita como una posición interpersonal del paciente hacia el terapeuta en la cual el paciente se esfuerza por aprender la teoría cognitiva (y las técnicas) tal y como las explica el terapeuta. La *dependencia no terapéutica* designa una actitud interpersonal en la cual el paciente se opone a un enfoque empírico colaborador, y persiste en basarse completamente en el terapeuta (más que en su propia experiencia) como árbitro o fuente de información.³²

► MANTENIMIENTO DE UNA RELACIÓN TERAPÉUTICA

Safran y Segal³³ acuñaron el término «rupturas» en la relación terapéutica, aludiendo a los problemas de trabajar en colaboración con los pacientes en la terapia. Hay diversas formas por las cuales puede descarrilar la alianza de trabajo. En esta sección, consideramos los orígenes de estas dificultades.

Las rupturas en la relación terapéutica son momentos de la terapia en los que el terapeuta y el paciente no trabajan juntos en la consecución de objetivos terapéuticos comunes. Este fracaso puede obedecer a varios factores como 1) interrupciones de la comunicación eficaz, 2) diferencias en las interpretaciones o valores entre el terapeuta y el paciente referentes a la naturaleza de los problemas de presentación y las acciones que podrían corregirlos, y/o 3) estrategias (o trastornos) de personalidad disfuncionales que es frecuente que se presenten a la vez que el estado de ánimo deprimido.

Una fuente de problemas es la falta de comprensión de la justificación del tratamiento por parte del paciente y/o el pensar que el terapeuta no entiende su punto de vista. En tales casos, el terapeuta debe demostrar que posee

una comprensión de la perspectiva del paciente. En ocasiones resulta útil a este respecto emplear las propias palabras del paciente. El terapeuta tiene que retroceder y revisar cualquier aspecto que haya podido ser malentendido, con el fin de reparar la relación.

Otro problema potencial procede de la tormenta emocional del paciente asociada al estado de ánimo deprimido. Si el paciente está abrumado por el afecto, y sólo es capaz de centrarse en lo mal que se encuentra, el terapeuta encontrará dificultades en educar al paciente y en proporcionar los restantes componentes de una TC eficaz. Si el terapeuta sospecha que las emociones son tan abrumadoras que la relación terapéutica ha resultado dañada, o que resulta problemático establecer una relación de este tipo, esta cuestión debe discutirse directamente con el paciente con el fin de entender adecuadamente la causa o causas de la ruptura.

Algunos pacientes no realizan las tareas necesarias para obtener información sobre sus interpretaciones negativas. Otros pacientes son muy sensibles a la crítica, y proclives a interpretar que el enfoque del terapeuta les hace culpables de sus propios problemas. Otros no se sinceran, se mantienen distantes respecto a la terapia, y la consideran un ejercicio intelectual. Todavía hay otros que pueden tener una agenda oculta (el paciente está en terapia para complacer a algún otro, por ejemplo, la esposa o el empresario) y realmente no creen que la terapia sea necesaria. En todos estos casos, el terapeuta debe utilizar eficazmente las habilidades de escucha y de respuesta empática para reconstruir las dificultades interpersonales.

► PSICOTERAPIA FRENTE A FARMACOTERAPIA

Este apartado se centra en estudios de resultados en los que se comparan los tratamientos psicológicos y farmacológicos. Los estudios considerados van desde los ensayos más recientes a los más antiguos, siendo conscientes de

que, en general, los estudios más recientes ofrecen diseños experimentales y controles más rigurosos.

Se han escrito varias revisiones exhaustivas.³⁴⁻³⁹ Nos hemos limitado en esta revisión a aquellos estudios que proporcionan: 1) un fundamento convincente del diagnóstico de depresión mayor, 2) una comparación con la farmacoterapia clínica, 3) el origen de los pacientes tratados, 4) la duración de la terapia, 5) el porcentaje de terapias completas, 6) el porcentaje de los pacientes recuperados después del tratamiento.

Validez ecológica y ensayos clínicos de asignación aleatoria

El empleo de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria (ECCAA) para determinar las terapias validadas empíricamente (que encuentran soporte en ellos) ha sido objeto de intensa atención (Kendall, 1998). Chambless y Hollon⁴⁰ señalaron que la expresión «empíricamente validadas» puede sugerir que los resultados de la investigación son definitivos en casos en que quizá esto no sea cierto, y que probablemente es preferible emplear la expresión «con soporte empírico». Además los ensayos clínicos de asignación aleatoria pueden diferir de la práctica clínica en varios aspectos.⁴¹ Jonas⁴² ha identificado y respondido a varias cuestiones planteadas por el uso de ensayos clínicos: 1) números limitados y grupos homogéneos, 2) duración corta, 3) falta de individualización de la terapia, 4) uso de criterios de valoración sustitutivos, 5) significación y utilidad, 6) relevancia, 7) interpretación de los datos y 8) efectos adversos.

Chambless y Hollon⁴⁰ emplearon el término *eficacia* para aludir al rendimiento de un tratamiento psicológico en un ensayo clínico de asignación aleatoria, y *efectividad* para designar la utilidad del tratamiento en la práctica clínica real. Por ejemplo, un estudio realizado por Persons y cols.⁴³ ha proporcionado apoyo empírico a la *efectividad* clínica de la TC de la depresión.

Compararon el desenlace de 45 pacientes deprimidos tratados en una clínica privada con pacientes de dos ECCAA. Encontraron que los pacientes de la consulta privada tenían peor comorbilidad psiquiátrica y médica y una mayor variedad de gravedad inicial de la depresión, pero no hubo diferencias en las puntuaciones del Inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck Depression Inventory*) después del tratamiento entre la consulta privada y los estudios de investigación.⁴³

Los ensayos clínicos de asignación aleatoria

La Tabla 3-1 resume los ECCAA. Hollon y cols.⁴⁴ informaron respecto a la comparación entre la TC y la farmacoterapia con el antidepresivo tricíclico clorhidrato de imipramina, solas o en combinación. Se trataba de 107 pacientes de consulta externa no psicóticos con depresión no bipolar, asignados aleatoriamente al tratamiento. El 64% de los pacientes cumplía criterios de depresión recurrente. De ellos, el 27% no tenía antecedentes de episodios depresivos mayores, mientras que éstos sí existían en el 37%. De los 107 pacientes asignados a tratamiento: 43 (40%) abandonaron antes de completar el protocolo de 12 semanas; 38 (35%) empezaron el tratamiento, pero no lo terminaron, y 5 (5%) no empezaron el tratamiento. Estas tasas de abandono no diferían de manera significativa según los tratamientos. Sin embargo, los medicamentos tenían mayor probabilidad de dar lugar a reacciones problemáticas que impedían continuarlos. Dos pacientes murieron por suicidio, empleando la medicación del estudio.^{37,44}

El estudio de Hollon y cols.⁴⁴ no encontró diferencias en las medidas sintomáticas entre los grupos de tratamiento (TC frente a fármacos). También la muestra en conjunto fue puntuada como una depresión al menos tan grave como la del Proyecto de colaboración de investigación del tratamiento de la depresión del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH-

TDCRP, *National Institute of Mental Health-Treatment of Depression Collaborative Research Project*)⁴⁵ así como otros estudios comparables. Los resultados encontraron que los tres grupos (fármacos, TC y la combinación de ambos) mejoraban sustancialmente a mitad del tratamiento (primeras 6 semanas) respecto a la situación previa al mismo. Se halló que más del 90% de la mejoría clínica aparecía en las primeras 6 semanas de tratamiento en comparación con las 6 semanas siguientes, y sólo el grupo de combinación de TC más fármacos seguía mejorando entre las 6 semanas (mitad del tratamiento) y las 12 semanas (postratamiento).

Bowers⁴⁶ evaluó el tratamiento de 33 pacientes ingresados que dividió en tres grupos que comprendían 1) TC más medicación, 2) medicación exclusivamente (nortriptilina), y 3) terapia de relajación más medicación. Todos los pacientes se encontraban sujetos a un «entorno de planta». En las sesiones 1, 6, 12 y al alta se evaluaron los síntomas de depresión y las variables cognitivas relacionadas (pensamientos automáticos y actitudes disfuncionales). Se encontró que, en todos los grupos, los síntomas depresivos y las variables cognitivas mejoraban como consecuencia del tratamiento. Sin embargo, el grupo tratado con TC más «entorno de planta» fue el que mostró el grado más elevado de mejoría en el momento del alta.

El estudio colaborativo del NIMH⁴⁵ se encuentra entre los numerosos estudios que han abordado la cuestión de la efectividad. Elkin y cols.⁴⁵ compararon la efectividad de la TC frente a la TIP, el clorhidrato de imipramina más tratamiento clínico, y placebo más tratamiento clínico (véase Tabla 3-1). Los experimentadores asignaron al azar 250 pacientes a los tratamientos respectivos. De esta cifra, 239 (30% de varones; 70% de mujeres) iniciaron realmente tratamiento. El diagnóstico de depresión mayor se realizó utilizando los Criterios diagnósticos de investigación. Las conclusiones globales de Elkin y cols.⁴⁵ se formularon de la siguiente manera: «en los análisis llevados a cabo sobre las muestras totales sin tomar en

► **TABLA 3-1** ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA COGNITIVA DE LA DEPRESIÓN

Estudio	Conclusiones generales	Pacientes en tratamiento	Origen de los pacientes	Fundamento para diagnóstico de depresión	Duración de la terapia	Tratamientos comparados	Frecuencia con que se completan los tratamientos	Porcentaje recuperado	Porcentaje que sigue bien después de la recuperación
Hollon y cols. (1992)	La TC es tan eficaz como los fármacos o la combinación de tratamiento cognitivo y farmacológico	107: V = 20%, M = 80%	1) Centro de tratamiento psiquiátrico, 2) centro de salud mental	Criterios diagnósticos de investigación, BDI, GAS, Ham-D, MMPI MMPI-D, RDS	12 semanas	1) TC (n = 16), 2) F (n = 32), 3) TC + F (n=16)	1) CT = 64%, 2) PH = 56%, 3) CT + PH = 64%	1) TC = 50%, 2) F = 53%, 3) TC + F = 75%	No informado
Bowers (1990)	TC + fármacos más eficaces que los fármacos solos o los fármacos y la relajación	33: V = 20%, M = 80%	Pacientes psiquiátricos ingresados	ATQ, BDI, DAS, Ham-D HS	1) TC + F = 29 días, 2) F = 32 días, 3) F + relajación = 27 días	1) TC + F (n=10), 2) F (n = 10), 3) F + relajación (n=10)	1) TC + F = 91%, 2) F = 91%, 3) F + relajación = 91%	1) TC + F = 80%, 2) F = 20%, 3) F + relajación = 10%	No informado
Elkin y cols. (1989)	TC + fármacos eficaces como el tratamiento farmacológico	239: V = 30%, M = 70%	1) Pacientes psiquiátricos ambulatorios, 2) derivados a petición propia, 3) centros de salud mental	Criterios diagnósticos de investigación, BDI, GAS Ham-D, HSCL	16 Semanas	1) TC (n = 37), 2) TIP (n = 47), 3) IMI-MC (n = 37), 4) PLA-MC (n = 34)	1) TC = 68%, 2) TIP = 77%, 3) IMI-MC = 67%, 4) PLA-MC = 60%	1) TC = 51%, 2) TIP = 55%, 3) IMI-MC = 57%, 4) PLA-MC = 29%	No informado
Miller y cols. (1989)	La TC contribuye a la eficacia de la farmacoterapia en pacientes con depresión grave	46: V = 26%, M = 74%	Pacientes psiquiátricos ingresados	Programa de entrevista diagnóstica BDI, Ham-D	Durante la hospitalización + 20 semanas	1) TC (n = 15), 2) F (n = 17), 3) adiestramiento en habilidades sociales (n = 14)	1) TC = 67%, 2) F = 59%, 3) adiestramiento en habilidades sociales = 86%	1) TC = 80%, 2) F = 41%, 3) adiestramiento en habilidades sociales = 50%	No informado
Covi y Lipman (1987)	La TC + fármacos son más eficaces que el tratamiento tradicional	70: V = 40%, M = 60%	Anuncios en prensa	Criterios diagnósticos de investigación, BDI, Ham-D	14 semanas de terapia individual y de grupo	1) TC (n = 27), 2) TC + F (n = 23), 3) psicoterapia del grupo tradicional (n = 20)	1) TC = 84%, 2) TC + IMI = 68%, 3) TRAD = 83%	1) TC = 52%, 2) TC + IMI = 61%, 3) terapia tradicional = 5%	No informado

Beck y cols. (1985)	La TC es tan eficaz como el tratamiento combinado cognitivo-farmacológico	33: V = 27%, M = 73%	1) A petición propia, 2) derivados por profesionales	Criterios diagnósticos de Feighner, BDI, Ham-D	12 semanas, 20 sesiones	1) TC (n = 18), 2) TC+ F (n = 15)	1) TC = 78%, 2) TC + F = 73%	1) TC = 71%, 2) TC + F = 36%	1) TC = 58%, 2) TC + F = 82%
Murphy y cols. (1984)	La TC sola es tan eficaz como el tratamiento combinado cognitivo-farmacológico	87: V = 26%, M = 74%	Pacientes ambulatorios de hospital psiquiátrico	Criterios diagnósticos de investigación, BDI, Ham-D	12 semanas	1) TC (n = 24), 2) F (n = 24), 3) TC + PH (n = 22), 4) TC + placebo activo (n = 17)	1) TC = 79%, 2) F = 67%, 3) TC + PH = 82%, 4) TC + placebo activo = 100%	1) TC = 53%, 2) F = 56%, 3) TC + F = 78%, 4) TC + placebo activo = 65%	No informado
Blackburn y cols. (1981)	Aunque TC + fármacos fue la más eficaz, la TC sola fue más eficaz que los fármacos solos	88: V = 28%, M = 72%	1) Consultas externas hospitalarias, 2) una consulta de medicina general	Criterios diagnósticos de investigación, BDI	12-15 semanas	1) TC (n = 22), 2) F (n = 20), 3) TC + F (n = 22)	1) TC = 73%, 2) F = 71%, 3) TC + F = 73%	1) TC = 77%, 2) F = 60%, 3) TC + F = 86%	No informado
Rush y cols. (1977)	La TC fue más eficaz que los fármacos	41: V = 37%, M = 63%	Pacientes ambulatorios de importancia moderada o grave	Criterios diagnósticos de Feighner, BDI, Ham-D	12 semanas, 20 sesiones	1) TC (n = 19), 2) F (n = 22)	1) TC = 95%, 2) F = 64%	1) TC = 79%, 2) F = 22%	1) TC = 67%, 2) F = 38%

Abreviaturas:

- 1) Medidas utilizadas: ATQ, Cuestionario de pensamientos automáticos (automatic thought questionnaire); BDI, Inventario de depresión de Beck (Beck depression inventory); CRT, Test de respuesta cognitiva (cognitive response test); DAS, Escala de actitudes disfuncionales (dysfunctional attitudes scale); EVA, Escala visual analógica; GAS, Escala de valoración global (global assessment scale); GIS, escala de mejoría global (global improvement scale); Ham-D, Escala de puntuación de Hamilton de la depresión; HSCL, Listado de comprobación de síntomas Hopkins (Hopkins symptom checklist); IDA, Irritabilidad, depresión y ansiedad (escala de puntuación del humor) (irritability, depression & anxiety [mood rating scale]); LIFE-II-II, Evaluación longitudinal de seguimiento a intervalos II (longitudinal interval follow-up evaluation II); MADS, Escala de depresión de Montgomery y Asberg (Montgomery & Asberg depression scale); MMPI, Inventario multifásico de personalidad de Minnesota (Minnesota multiphasic personality inventory); MMPI-D, Escala de la depresión del MMPI; PSR, Puntuaciones de situación psiquiátrica (psychiatric status ratings); RDS, Escala de depresión de Raskin (Raskin depression scale); SCL-90, Lista de control de síntomas de Hopkins (Hopkins symptom checklist).
- 2) Tratamientos comparados: F, farmacoterapia; IMI-CM, imipramina más manejo clínico; PLA-MC, placebo más manejo clínico; TC, terapia cognitiva; TH, tratamiento habitual; TIP, terapia interpersonal.

consideración la gravedad inicial de la enfermedad (los análisis primarios), no hubo evidencia de una mayor efectividad de una de las psicoterapias comparada con la otra ni tampoco pruebas de que ninguna de las psicoterapias resultara significativamente menos eficaz que el tratamiento de referencia estándar, la imipramina más tratamiento clínico.⁴⁵ Los pacientes mostraron una reducción significativa en los parámetros de depresión en todos los tratamientos. La Tabla 3-1 presenta las frecuencias de tratamientos completos y el porcentaje de pacientes que se recuperó en cada una de las cuatro ramas del estudio.

En el grupo de pacientes con depresión más grave del estudio de Elkin y cols.⁴⁵, se encontraron diferencias a favor del tratamiento farmacológico en una minoría de comparaciones relevantes.⁴⁵ Sin embargo, se detectaron diferencias según el lugar de la investigación en los pacientes más gravemente deprimidos.⁴⁷ De forma más específica, se observaron efectos diferenciales de determinados tratamientos según los sitios. Los autores llegaron a la conclusión de que: « hasta que se esclarezcan más estos hallazgos, es necesario reservarse la valoración final respecto a la efectividad específica de las dos psicoterapias en los pacientes más gravemente deprimidos y con mayor deterioro.»⁴⁵ Jacobson y Hollon^{47,48} han revisado otras cuestiones, distintas e importantes, referentes a este estudio;^{47,48} remitimos a los lectores interesados a que consulten directamente su crítica.

Miller y cols.⁴⁹ se interesan por la cuestión de si la TC podría proporcionar una mejoría adicional en pacientes a los que se trató con un régimen estándar de «medio hospitalario», farmacoterapia y psicoterapia de apoyo breve (Tabla 3-1). Los pacientes fueron reclutados de las unidades de hospitalización del Butler Hospital, un hospital psiquiátrico privado en Rhode Island. Para estudiar la posible eficacia adicional de la TC, asignaron al azar 47 pacientes ingresados deprimidos a una de las tres ramas de tratamiento (de estos 47 pacientes, 46 iniciaron realmente tratamiento). Los pacientes de

este estudio tuvieron un comienzo más precoz, una evolución crónica (una media de 6.7 episodios depresivos previos), y el 44% tenía un diagnóstico simultáneo de distimia. Los tratamientos incluyeron: 1) un «tratamiento estándar» en medio hospitalario, farmacoterapia, medicación y sesiones de tratamiento; 2) TC más tratamiento estándar; 3) adiestramiento en habilidades sociales más tratamiento estándar. El componente de tratamiento en medio hospitalario consistía en varias actividades del hospital sistemáticas en todos los ingresados, como eran reuniones con enfermeras, terapia ocupacional y valoraciones por trabajadores sociales. Con el fin de proporcionar la mejor farmacoterapia posible, el procedimiento habitual de aumentar las dosis de un único fármaco fue sustituido por utilizar al menos 150 mg/día de dos medicamentos diferentes que se considera actúan sobre distintos neurotransmisores. El protocolo de medicación permitía una notable flexibilidad por parte de los médicos, incluyendo el empleo de otras sustancias como neurolépticos y fármacos contra la ansiedad.

La TC y el adiestramiento en habilidades sociales comenzaban después de la segunda semana de hospitalización y se mantuvieron durante un período ambulatorio de 20 semanas; en los dos tratamientos, se permitía flexibilidad en cuanto a la frecuencia de sesiones. Los tres tratamientos comenzaron durante el ingreso hospitalario y se mantuvieron después del alta durante un período de 20 semanas. Los análisis de grupos de desenlace definieron los pacientes «con respuesta» de tres maneras: 1) una puntuación del BDI de 9 o menos; 2) una puntuación de la escala de Hamilton de la depresión modificada (Ham-D) inferior a 7; 3) un Índice general de síntomas (SCL-90, del inglés *Symptom Index*) con una mejoría de al menos el 50% respecto a los niveles sintomáticos previos al tratamiento. Los resultados fueron bastante congruentes siguiendo las tres definiciones. La Tabla 3-1 muestra el porcentaje de pacientes con respuesta, definido por las puntuaciones de la Ham-D al final del tratamiento, del 80% con TC, 41% con el trata-

miento estándar y del 50% con el adiestramiento en habilidades sociales. Los grupos con TC y con adiestramiento en habilidades sociales eran inferiores al grupo de tratamiento estándar al final del tratamiento ambulatorio, pero no en el momento del alta hospitalaria. En comparación con los niveles sintomáticos previos al tratamiento, todos los grupos terapéuticos mostraban una mejoría significativa tanto en el momento del alta hospitalaria como al final del tratamiento ambulatorio.

Covi y Lipman⁵⁰ evaluaron si la adición de tratamiento farmacológico a la TC obtenía una mejoría clínica mayor que con TC exclusivamente (Tabla 3-1). Participaron 70 individuos (40% de varones; 60% de mujeres) reclutados mediante publicidad en periódicos. Los participantes cumplían criterios de depresión mayor primaria basados en los Criterios diagnósticos de investigación. Los seleccionados habían estado deprimidos al menos durante un mes, con unos valores discriminantes de 20 en el BDI, y 14 en el Ham-D. Estos criterios fueron revisados por un evaluador independiente, un psiquiatra muy experimentado sin acceso a las puntuaciones iniciales. El evaluador independiente desconocía las condiciones de tratamiento a lo largo de todo el tratamiento, y se ocupó de las valoraciones de seguimiento. El tratamiento se llevó a cabo en sesiones individuales y de grupo, con 15 pacientes por grupo. Los terapeutas eran un psiquiatra y un psicólogo con dos años de adiestramiento en TC. Los grupos de tratamiento comparados fueron TC ($n = 27$), TC más imipramina ($n = 23$), y psicoterapia tradicional ($n = 20$), que se basaba en teorías «interpersonales-psicoanalíticas» y que proporcionaba un tratamiento de control creíble (placebo). Los resultados mostraron que las tasas de remisión en la valoración final fueron del 52% con TC exclusivamente, 61% con TC más imipramina, y 5% con psicoterapia interpersonal-psicoanalítica. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas al final de la terapia, y a los 3 y 9 meses de seguimiento, tanto con la escala de mejoría global (GIS, del inglés *Global Improvement Scale*) valorada por el evaluador independiente

como con el BDI. No se informó del porcentaje de cada grupo que se mantuvo bien después de la recuperación.

Beck y cols.⁵¹ analizaron si la combinación de fármacos y TC mejoraba la eficacia de cualquiera de los dos tratamientos por separado en pacientes ambulatorios con depresión no bipolar (véase Tabla 3-1). El conocimiento previo de la TC y los sesgos potenciales de expectativa fueron semejantes en los dos grupos. El protocolo de investigación fueron 20 sesiones a lo largo de un período de 12 semanas. Los terapeutas eran tres psiquiatras y seis psicólogos que tenían como mínimo 6 meses de experiencia antes de ver al primer paciente del estudio. Los resultados mostraron tasas comparables de terminación de la terapia en los dos grupos, ambos grupos mejoraron sustancialmente durante el tratamiento, y no hubo diferencias entre los dos grupos en la magnitud de la mejoría de los síntomas depresivos. Durante la fase de tratamiento a corto plazo, el empleo de medicación con antidepresivos tricíclicos junto con la TC no mejoró la tasa de respuesta obtenida con TC exclusivamente. El 71% de los pacientes tratados con TC experimentaron una recuperación notable o completa, frente al 36% de los tratados con TC más farmacoterapia.

A los 12 meses del tratamiento, se encontró que el 58% de los tratados con TC exclusivamente seguían bien, y el 82% en el caso de los receptores de tratamiento combinado. Esto podría sugerir una tendencia no significativa a una mayor estabilidad de las ganancias en el grupo de tratamiento combinado. Sin embargo, esta diferencia a los 12 meses probablemente es el resultado de que los pacientes del grupo de tratamiento combinado recibieron más terapia durante el período de seguimiento que el grupo de TC exclusivamente. El 91% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado recibió terapia adicional durante el período de seguimiento de 12 meses, mientras que sólo 71% de los que recibieron TC sola solicitaron tratamiento adicional. Los receptores de tratamiento combinado tuvieron más sesiones de

TC (14.81 sesiones adicionales) durante el período de seguimiento en comparación con el grupo de TC (5.93 sesiones).⁵¹

Murphy y cols.⁵² asignaron 87 pacientes psiquiátricos de consulta externa con depresión moderada a grave a 12 semanas de TC ($n = 24$), farmacoterapia ($n = 24$), TC más farmacoterapia ($n = 22$) o TC más placebo activo ($n = 17$) (Tabla 3-1). Entre los instrumentos empleados para el diagnóstico y evaluación de la depresión se encontraban el Programa de entrevista diagnóstica (*Diagnostic Interview Schedule*) y las escalas BDI y Ham-D. Completaron el protocolo de tratamiento de 12 semanas 70 pacientes (18 varones, 52 mujeres). La TC consistía en sesiones de 50 minutos 2 veces por semana durante 8 semanas, y después semanales, las restantes 4 semanas. Los casos que recibieron el tratamiento cognitivo y farmacoterapia combinados fueron revisados con el mismo calendario pero en sesiones de 60 minutos. El grupo que recibió farmacoterapia exclusivamente tenía consultas semanales de 20 minutos. El grupo de TC más placebo activo recibió cápsulas de placebo con algún efecto ligeramente sedante y anticolinérgico similar al de la medicación real. Las tasas de culminación del tratamiento fueron de 79% con la TC, 67% con farmacoterapia; 82% con el tratamiento combinado y 100% en la TC más placebo activo. Por lo tanto, 70 pacientes del grupo inicial de 87 mantuvieron el tratamiento hasta el final del mismo, y las tasas de abandono no mostraron diferencias significativas entre los cuatro grupos terapéuticos.

Los participantes que completaron el tratamiento mostraron una mejoría significativa entre la valoración inicial y la terminación en el BDI y el Ham-D. Los distintos tratamientos no obtuvieron tasas de mejoría significativamente diferentes. El porcentaje de pacientes que se recuperó con cada modalidad de tratamiento fue calculado utilizando valores discriminantes diferentes con BDI y con Ham-D. Aplicando valores discriminantes de 9 o menos con el BDI, los porcentajes que se recuperaron en cada grupo fueron del 53% con la TC, el 56% con los

fármacos el 78% con TC más fármacos, y el 65% con TC más placebo activo. Globalmente, se llegó a la conclusión de que la TC sola es tan eficaz como el tratamiento combinado cognitivo-fármacos. Tanto la TC como el tratamiento farmacológico antidepresivo resulta eficaz en la depresión no bipolar moderada a grave. Las ganancias de todos los grupos se mantenían un mes después de la terminación del tratamiento.

Blackburn y cols.⁵³ encontraron que la TC sola era más efectiva que los fármacos solos, mientras que la combinación de TC con fármacos fue la más efectiva (Tabla 3-1). Los participantes en su estudio cumplían dos criterios de selección: 1) los Criterios diagnósticos de investigación y 2) síntomas depresivos al menos leves medidos por la puntuación BDI (mayor o igual de 14 siguiendo las normas británicas). Se evaluaron 140 pacientes, seleccionando 88, procedentes de consulta externa de un hospital docente y de una consulta de medicina general. Fueron asignados de manera aleatoria a TC, fármacos antidepresivos o una combinación de ambos. Completaron el ensayo 64 pacientes. Las tasas de abandono fueron iguales en los tres grupos, con porcentajes de tratamiento completo del 73% en la TC, 71% con medicación antidepresiva y 73% en el grupo de tratamiento combinado.

Las tasas globales de recuperación fueron del 73% en los pacientes tratados con TC, el 55% en los receptores de farmacoterapia y el 82% con TC y farmacoterapia combinados. El grupo de tratamiento farmacológico antidepresivo (habitualmente 150 mg día de amitriptilina o clomipramina), respondió peor tanto en el hospital como en la consulta general. En ambos entornos, el tratamiento combinado fue superior en siete medidas del estado de ánimo en comparación con el tratamiento farmacológico exclusivo. En la consulta de medicina general, la TC fue superior al tratamiento farmacológico aislado. La respuesta de los subgrupos endógeno y no endógeno fue equivalente con los distintos tratamientos.

Rush y cols.⁵⁴ asignaron al azar una muestra de 15 varones y 26 mujeres a TC o medicación

antidepresiva (clorhidrato de imipramina) (véase Tabla 3-1). Se trataba de pacientes de consulta externa de hospital con una depresión moderada a grave, la mayoría de los cuales había recibido en el pasado psicoterapia, medicación antidepresiva, o ambas. El 22% había sido ingresado anteriormente, el 12% tenían intentos de suicidio previos y el 75% describía ideación suicida. La muestra tenía una mediana de dos terapeutas previos, 2.9 episodios previos de depresión y el 39% había estado deprimido durante más de un año en el momento del estudio.

Se aplicaron tanto TC como tratamiento farmacológico a lo largo de un período de 12 semanas, con un máximo de 20 sesiones de TC o 12 sesiones de farmacoterapia. Las tasas de terminación del tratamiento fueron significativamente más bajas con la farmacoterapia (64% de tratamientos completos) que con la TC (95% de tratamientos completos). Tanto con las puntuaciones clínicas como con las mediciones autoaplicadas, se encontró que la TC era más eficaz que la farmacoterapia. Este hallazgo era válido tanto en pacientes con tratamiento completo como en el conjunto de la muestra que inició tratamiento. Las tasas de recuperación (BDI < 10) fueron del 79% con TC, y del 22% con tratamiento farmacológico.

Conclusiones globales

Según la conclusión de la *Task Force on Promotion and Dissemination of Psychologic Procedures*,⁵⁵ se ha hallado que la TC es un tratamiento efectivo de la depresión clínica. Chamless y Hollon⁴⁰ han sugerido que es más apropiada la expresión «con apoyo empírico» para dejar claro que la investigación continúa, en lugar de ser totalmente concluyente. Por ejemplo, una cuestión importante no resuelta que precisa estudio adicional es saber si la combinación de TC con farmacoterapia es superior a cualquiera de las dos por separado.

Tres de los ECCAA revisados aquí^{53,46,56} sugieren que el tratamiento combinado puede tener ventajas (véase Tabla 3-1). También un

metaanálisis realizado por Thase y cols.⁵⁷ sugiere la superioridad del tratamiento combinado sobre la TC o la TIP aisladas en el tratamiento de las depresiones recurrentes más graves. Los datos de su análisis incluyeron 595 pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) atendidos siguiendo seis protocolos de tratamiento estandarizados.⁵⁷

En general la TC ha demostrado su superioridad en el tratamiento de la depresión en comparación con controles mínimamente tratados o con intervenciones alternativas.⁵⁸ Los estudios con estudiantes universitarios, pacientes adultos de consulta externa, voluntarios de comunidades y poblaciones geriátricas, han demostrado su eficacia en comparaciones con ausencia de tratamiento o con estar en lista de espera.⁵⁸ Además, se ha encontrado que es eficaz en comparación con las intervenciones conductuales, y con las terapias dinámicas, interpersonal y no directiva.^{34,58}

Cuando se utilizó el BDI para computar la magnitud del efecto, un metaanálisis de 56 estudios (todos ellos publicados antes de enero de 1991) encontró que la TC es como mínimo tan eficaz como el tratamiento farmacológico, las terapias combinadas, o con diversas psicoterapias en el tratamiento de la depresión.^{34,59} Se encuentra una eficacia mayor de la TC con el BDI pero no con el Ham-D (quizá porque el BDI es más sensible para detectar los niveles de depresión, o porque el BDI detecta de forma específica los cambios cognitivos). Al mismo tiempo, las puntuaciones de seguimiento del BDI del estudio de Dobson y cols.⁵⁸ mostraron que la TC no es mejor que la farmacoterapia, el tratamiento combinado u «otras» terapias. Sin embargo, se ha dicho que esto es equívoco, quizá porque: 1) los individuos que recaían no solían ser incluidos en los datos de seguimiento, lo cual dio datos más favorables que los reales; 2) las variables entre la terminación del tratamiento y el seguimiento pueden explicar diferencias entre los grupos, y 3) el seguimiento difería según los estudios.⁵⁸

Algunos aspectos del estudio NIMH-TDCRP siguen causando perplejidad. El manejo clínico

más el placebo mostró tanta mejoría como los tratamientos activos de los estudios previos. El manejo clínico proporcionaba apoyo, aliento y consejo directo que quizá tuvo como consecuencia una mayor implicación en actividades y una sensación de maestría y placer.⁶⁰ Por lo que respecta al tratamiento de la depresión más grave, se detectaron diferencias según los centros del estudio.⁴⁷ McLean y Taylor⁶¹ examinaron las interacciones del tratamiento según la gravedad en pacientes deprimidos de consulta externa, y llegaron a la conclusión de que los hallazgos del ensayo del NIMH no podían ser reproducidos, y esta imposibilidad no se debía a diferencias de tratamiento, de poblaciones o de potencia estadística.⁶¹ Ahmed y cols.⁶² criticaron la situación de los ECCAA en la bibliografía psiquiátrica, y sugieren que un único ensayo clínico de este tipo no basta para dirigir la práctica clínica.

El TDCRP también es discordante con los hallazgos de Jarrett y cols.⁶³ Estos autores realizaron un ensayo clínico de 10 semanas de duración, doble ciego, de asignación aleatoria y controlado que comparó la TC o el manejo clínico más la fenelzina o el placebo. Las tasas de respuesta en el Ham-D de 21 ítems fueron del 58% con TC, 58% con fenelzina y 28% con placebo. Este estudio sugiere que la TC es tan eficaz como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).^{64,65} A la vista de todos estos interrogantes y anomalías, estamos de acuerdo con la siguiente conclusión respecto al TDCRP: «Hasta que esclarezcamos estos hallazgos, es necesario reservarse la valoración final sobre la efectividad específica de las dos psicoterapias en los pacientes más gravemente deprimidos y afectados».⁴⁵

► PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

Los trastornos depresivos mayores se consideran en la actualidad una enfermedad crónica más que aguda.⁶⁶ Existen razones para creer que la TC evita la recaída.³⁶ La Tabla 3-2 resume los ensayos clínicos de asignación aleatoria

que proporcionan datos respecto a la evitación de recaídas.

Con el fin de revisar los estudios individuales, Evans y cols.,⁶⁷ en un seguimiento de Hollon y cols.,³⁶ realizaron una investigación de pacientes que habían sido tratados con éxito durante un período de 3 meses con farmacoterapia a base de clorhidrato de imipramina, TC o un tratamiento combinado cognitivo-farmacoterapia. La muestra inicial incluía 107 pacientes de consulta externa no bipolares, no psicóticos, de un centro de tratamiento psiquiátrico y una consulta de salud mental. Para su inclusión en el seguimiento, los pacientes tenían que haber hecho un tratamiento completo con respuesta. De los 64 pacientes que completaron el tratamiento, 50 mostraban al menos una respuesta parcial y se consideró que su grado de remisión era suficiente como para participar en el seguimiento postratamiento. De ellos, 44 participaron en el seguimiento. Estos sujetos fueron observados durante un período de 2 años tras el tratamiento, durante el cual la mitad de los pacientes en tratamiento farmacológico continuaron con la medicación de estudio durante el primer año de seguimiento. En este grupo de continuación de la medicación había 11 participantes, y hubo 10 en el grupo de tratamiento farmacológico no continuado, 10 en el grupo de TC y 13 en el grupo combinado cognitivo-farmacoterapia. Excepto los participantes que mantuvieron la medicación, los pacientes sólo continuaron el tratamiento hasta la terminación de la fase aguda. Los hallazgos detectaron que aquéllos sometidos a TC (sola o combinada con fármacos) tenían una probabilidad de recidivar de la mitad en comparación con los pacientes «sin continuación del tratamiento farmacológico». Además, la tasa de recaída de los tratados con TC no fue superior a la de los pacientes en los que se prosiguió el tratamiento farmacológico. Las conclusiones fueron que se pueden evitar las recaídas empleando la TC durante el tratamiento agudo.

Los hallazgos de Shea y cols.,⁶⁸ que realizaron un seguimiento naturalista de 18 meses

► **TABLA 3-2** PORCENTAJE DE PACIENTES QUE CONTINÚAN BIEN

Estudio	Origen de los pacientes	Tratamientos comparados	Porcentaje recuperado	Porcentaje que continúa bien después de la recuperación	Definición de «continúa bien»	Período de seguimiento	Conclusiones de seguimiento
Evans y cols. (1992) [seguimiento de Hollon y cols. (1992)]	1) Centro de tratamiento psiquiátrico, 2) centro de salud mental	1) TC (<i>n</i> = 10), 2) F (<i>n</i> = 10), 3) TC + F (<i>n</i> = 13), 4) continuación de F (<i>n</i> = 11)	1) TC = 70%, 2) F = 20%, 3) TC + F = 55%, 4) continuación de F = 77%	1) TC = 79%, 2) F = 50%, 3) TC + F = 85%, 4) continuación de F = 68%	No tener dos puntuaciones consecutivas del BDI de 16 ó más	4,8,12, 16, 20 y 24 meses	TC sola o con fármacos disminuye la frecuencia de recidiva en >50%
Shea y cols. (1992) [seguimiento de Elkin y cols. (1989)]	1) Pacientes ambulatorios psiquiátricos, 2) a petición propia, 3) centro de salud mental	1) TC (<i>n</i> = 59), 2) TIP (<i>n</i> = 61), 3) IMI-MC (<i>n</i> = 57), 4) PLA-MC (<i>n</i> = 62)	1) TC = 49%, 2) TIP = 40%, 3) IMI-MC = 38%, 4) PLA-MC = 31%	1) TC = 28%, 2) TIP = 17%, 3) IMI-MC = 15%, 4) PLA-MC = 18%	Ausencia de criterios de TDM y sin tratamiento	6, 12 y 18 meses	Aunque no fueron estadísticamente significativos, los resultados favorecían a la terapia cognitiva
Blackburn y cols. (1986) [seguimiento de Blackburn y cols. (1981)]	1) Consulta interna hospitalaria, 2) consulta de medicina general	1) TC (<i>n</i> = 22), 2) F (<i>n</i> = 20), 3) TC + PH (<i>n</i> = 22)	1) TC = 77%, 2) F = 60%, 3) TC + F = 86%	1) TC = 77%, 2) F = 22%, 3) TC + F = 79%	BDI de 8 ó menos y Ham-D de 7 ó menos	2 años	La TC sola o con fármacos fue más eficaz que los fármacos solos
Simons y cols. (1986) [seguimiento de Murphy y cols. (1984)]	Pacientes ambulatorios de hospital psiquiátrico	1) TC (<i>n</i> = 24), 2) F (<i>n</i> = 24), 3) TC + F (<i>n</i> = 22), 4) TC + placebo activo (<i>n</i> = 17)	1) TC = 53%, 2) F = 56%, 3) TC + F = 78%, 4) TC + placebo activo = 65%	1) TC = 100%, 2) F = 33%, 3) TC + F = 83%, 4) TC + placebo activo	BDI de 15 o menos y no reiniciar tratamiento	1 año	La TC es más eficaz que los fármacos para evitar la recaída
Kovacs y cols. (1981) [seguimiento de Rush y cols. (1977)]	Pacientes ambulatorios de importancia moderada y grave	1) TC (<i>n</i> = 19), 2) F (<i>n</i> = 25)	1) TC = 83%, 2) F = 29%	1) TC = 67%, 2) F = 35%	BDI de 15 o menos	1 año	La TC es más eficaz que los fármacos

de pacientes con TDM tratados en el NIMH-TDRCP, fueron semejantes (véase Tabla 3-2). Los tratamientos probados en el NIMH-TDRCP incluyeron 16 semanas de TC, TIP, clorhidrato de imipramina más manejo clínico, o placebo más manejo clínico. Las evaluaciones de seguimiento se efectuaron a los 6, 12 y 18 meses. Definiendo la recaída como trastorno depresivo mayor o tratamiento adicional, se hallaron las siguientes tasas de «recuperados y encontrándose bien» en cada uno de los siguientes tratamientos: 28% (13 de 46) en el grupo de TC, 17% (9 de 53) TIP, 15% (7 de 48) en el grupo de imipramina más manejo clínico y 18% (9 de 51) con placebo más manejo clínico. Aunque no alcanzaban significación estadística, al igual que en Evans y cols.,⁶⁷ los resultados favorecían a la TC.

Blackburn y cols.⁶⁹ abordaron la cuestión del efecto profiláctico de la TC empleando un seguimiento naturalista de 2 años (véase Tabla 3-2). Los participantes fueron aquellos pacientes que habían respondido a TC, farmacoterapia o la combinación de TC más fármacos (véase Blackburn y cols.⁷⁰). Los investigadores adoptaron la definición de recaída de Klerman, que es la reaparición de los síntomas en los 6-9 meses posteriores al tratamiento. Se adoptó una metodología naturalista, que significa que en el período de seguimiento (al igual que en el período de tratamiento, Blackburn y cols.⁷⁰) los médicos proseguían su ejercicio normal en lo referente a los fármacos prescritos. Se estipuló que los medicamentos de mantenimiento se continuarían al menos durante 6 meses. Se incluyeron en el estudio 64 pacientes que habían completado el tratamiento y que respondieron. Las tasas de respuesta positiva fueron del 77% con la TC (en pacientes de diferente procedencia), el 60% con la farmacoterapia y de 86% con la combinación de TC y fármacos. Los pacientes en el grupo de tratamiento farmacológico experimentaron tasas de recaída más elevadas a los 6 meses, y más recidivas a lo largo del período de seguimiento de 2 años, en comparación con los grupos de tratamiento combinado o de TC. Las tasas de reci-

diva fueron las siguientes: 17% con TC, 75% con farmacoterapia y 33% en la combinación de TC y fármacos. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que seguían bien en el seguimiento difería sustancialmente entre los grupos de TC y aquellos que recibían exclusivamente farmacoterapia (véase Tabla 3-1).

Simons y cols.⁷¹ compararon las tasas de recaída de 70 pacientes con trastorno afectivo no bipolar que previamente habían completado un ciclo de 12 semanas de TC, farmacoterapia, TC más placebo activo o TC más farmacoterapia.⁷² Las evaluaciones se realizaron al mes, los 6 meses y 1 año después de la terminación del tratamiento activo. En el estudio original,⁷² 70 pacientes completaron el tratamiento y 44 respondieron cumpliendo la definición de una puntuación inferior a 10 en el BDI al final de la terapia. De estos 44 pacientes con respuesta 28 siguieron bien y 16 recayeron. Cuando los investigadores definieron los «pacientes con respuesta» como aquellos casos con puntuaciones del BDI menores a 4 a la terminación, 26 seguían bien.⁷¹ Tomando esos 26 pacientes, las pruebas estadísticas de los índices de remisión entre los grupos encontraron que la probabilidad de seguir bien con TC y con TC más placebo activo era significativamente mayores en el período de seguimiento de un año (TC frente a fármaco: Wilcoxon generalizado = 4.12, $P = 0.04$; TC más placebo activo frente a fármaco: Wilcoxon generalizado = 5.42, $P = 0.02$).⁷¹ El porcentaje de pacientes que seguían bien fue del 100% con TC, 100% con TC más placebo activo, 33% con farmacoterapia y 83% con TC más farmacoterapia. Aquellos pacientes que tenían niveles relativamente altos de síntomas depresivos residuales después del tratamiento recaían con más frecuencia que los que no mostraban depresión residual (puntuaciones de BDI menores de 10 después del tratamiento). La recaída también estaba relacionada con puntuaciones más elevadas en una medida de actitudes disfuncionales.

Kovacs y cols.⁷³ llevaron a cabo el seguimiento del estudio de Rush y cols.⁵⁴ (véase Tabla 3-2). Este estudio empleó los criterios diagnósticos de Feighner, la escala de puntua-

ción de Hamilton y el BDI para seleccionar 44 pacientes de consulta externa de hospital que sufrían una depresión clínica al menos moderada. Fueron distribuidos al azar 17 varones y 27 mujeres para recibir TC o clorhidrato de imipramina. El tiempo medio de seguimiento fue de 11 semanas y 20 sesiones. El índice de tratamientos completos fue del 95% en los pacientes de TC, y del 64% en el grupo de farmacoterapia. La situación clínica se comparó entre los grupos al cabo de un año después del tratamiento. Los resultados no encontraron diferencias significativas entre los grupos, si bien se constataron tendencias a favor de la TC. Las autovaloraciones de síntomas depresivos en el BDI mostraban que el 67% de los tratados con TC seguía libre de síntomas al cabo de un año de seguimiento, frente al 35% de los tratados con imipramina.

Haciendo un promedio de los estudios, los pacientes tratados con TC tenían una tasa de recaída de sólo el 30%, frente a un 69% en los pacientes tratados con farmacoterapia exclusivamente. La definición de «recaída» era diferente en estos cinco estudios (véase Tabla 3-2). También merece la pena señalar que los porcentajes aquí descritos difieren ligeramente de los citados en Hollon y cols.³⁶ Esto se debe a que nosotros incluimos el trabajo de Shea y cols.,⁶⁸ que no estaba disponible en el pasado. Hollon y cols.³⁶ publicaron un índice de recaída del 26% en los pacientes tratados con TC hasta la remisión frente al 64% con la farmacoterapia. Por tanto, los datos disponibles hasta la fecha indican que, en comparación con el tratamiento farmacológico, la aplicación de la TC en la depresión clínica puede tener un efecto preventivo de las recaídas. Además, un estudio ha demostrado que la TC en fase de continuación puede disminuir la recaída/recidiva depresiva.⁶⁵

Existe cierta evidencia que avala la posibilidad de que la modificación de la cognición controle otros síntomas. Kovacs y cols.⁷³ realizaron un análisis de los datos recogidos por Rush y cols.⁷⁴ para evaluar el orden temporal de los cambios en las percepciones del yo, la

desesperanza, el humor, la motivación y los síntomas vegetativos. Los hallazgos del estudio fueron que los pacientes mejoraban primero de los parámetros de desesperanza, lo cual iba seguido de la mejoría de la autoimagen, la motivación, el humor y los síntomas vegetativos. Esto no sucedió con el tratamiento farmacológico.

Persisten algunos problemas metodológicos. Los resultados de la terapia son mejores cuando es llevada a cabo por terapeutas dedicados a un enfoque concreto del tratamiento, y se desconoce el mecanismo de este efecto.^{47,48} También la integridad del tratamiento es una cuestión que debe ser investigada en el futuro. La aplicación efectiva de la terapia depende de considerar las características peculiares del paciente, el contexto del episodio depresivo y la formulación del caso.

Se deben diseñar medidas de resultados para detectar efectos del tratamiento, como la modificación de los factores cognitivos, conductuales e interpersonales que pueden estar relacionados con la prevención de la recaída. Son precisos análisis de individuos concretos con el fin de identificar mejor las diferencias individuales en la velocidad, evolución y sentido de la respuesta (mejoría o deterioro) y el grado de mejoría del criterio final de valoración. Es necesario entender los abandonos tanto en términos de los procesos interpersonales que pueden estar implicados en este tipo de desenlace, así como de las características que pueden predecir el abandono.

► TRASTORNO BIPOLAR: LA PSICOTERAPIA EVITA LA RECAÍDA

Desde la época en que se publicara *Manic-Depressive Disease* de Campbell (1953), el tratamiento del trastorno bipolar ha sido objeto de gran innovación. Esto es especialmente cierto en la última década.⁷¹

En la manía, al menos cinco estudios controlados con placebo demuestran que el litio

produce tasas de recuperación a corto plazo dobles que el 25-35% encontrado con el placebo asociado a tratamiento inespecífico. En el trastorno bipolar, una revisión de 28 estudios con un total de 2985 participantes encontró que el riesgo de recidiva era 3.2 veces inferior durante el tratamiento con litio. Ninguno de los factores clínicos que se consideraban contrarios a la utilidad del litio se confirmaron, incluyendo 1) estados mixtos maníaco-depresivos, 2) episodios múltiples, 3) historia prolongada del trastorno no tratado, y 4) ciclación rápida.⁷¹

La cuestión de la posible utilidad de la psicoterapia en la prevención de recaídas es especialmente relevante, a la vista de la historia natural del trastorno afectivo bipolar. A pesar del valor del litio en la prevención a largo plazo de las recaídas, solamente un tercio de los pacientes obtiene la protección plena (cero recidivas) a lo largo de un año.⁷¹ En un ensayo de asignación aleatoria en pacientes bipolares realizado por Colom y cols.⁷⁵ se examinó si la intervención psicoeducativa puede disminuir las recaídas cuando se añade a la farmacoterapia estándar.

Los participantes en el estudio fueron 120 pacientes bipolares de consulta emparejados en cuanto edad y sexo (puntuación de la escala de manía de Young <6, puntuación de la escala Ham-D-17 <8). Todos ellos se habían mantenido en remisión al menos durante seis meses antes del estudio, y todos estaban recibiendo tratamiento farmacológico estándar. Los sujetos del estudio recibieron atención psiquiátrica estándar, más 21 sesiones de psicoeducación de grupo o bien 21 reuniones de grupo no estructuradas. La evaluación se realizó mensualmente durante el período de tratamiento y a lo largo de los 2 años de seguimiento.

Empleando los procedimientos de psicoeducación de grupo, encontraron que sólo el 38% de los pacientes en el grupo de educación recayó, frente al 60% del grupo de control, durante el período de tratamiento de 21 semanas. Al final del período de seguimiento de 2 años, el 92% de aquellos que sólo recibieron

atención psiquiátrica estándar (tratamiento farmacológico) han experimentado recidiva, frente al 67% de aquellos en los que se añadió el componente de psicoeducación. Excluyendo los episodios leves (hipomanía) del análisis de los datos, las cifras de recidiva fueron del 87% con el tratamiento farmacológico estándar frente al 63% con el enfoque de psicoeducación de grupo.⁷⁵

Citando dos estudios piloto prometedores, Lam y cols.⁷⁶ emplearon un diseño de asignación aleatoria y controlado para estudiar los efectos de la TC en la prevención de la recaída en el trastorno afectivo bipolar. Formularon la hipótesis de que la TC, junto con los estabilizadores del ánimo, podría ser adecuada para enseñar a los pacientes a afrontar el trastorno bipolar.

Se diseñó una TC basada en un manual de tratamiento que se añadía al enfoque estándar utilizado para tratar la depresión. Los nuevos elementos incluyeron las siguientes áreas de atención: 1) enseñar el modelo de vulnerabilidad-estrés y la necesidad de combinar los enfoques psicológico y médico; 2) vigilar el estado de ánimo, sobre todo los síntomas crónicos, y desarrollar habilidades para evitar la progresión al síndrome florido; 3) con el fin de evitar la privación de sueño como desencadenante de un episodio bipolar, se abordaron el valor del sueño y la rutina; y 4) tratamiento de las conductas compensadoras, o el esfuerzo extremo, que a veces emplean los pacientes para recuperar el tiempo que perciben como perdido durante los períodos anteriores de enfermedad.

El diseño del estudio incluyó a 103 pacientes con trastorno bipolar 1. Todos habían recidivado con frecuencia, a pesar del tratamiento con estabilizadores del ánimo. Se distribuyeron aleatoriamente a un grupo de TC o a un grupo de control, y ambos grupos recibieron estabilizadores del ánimo y un seguimiento psiquiátrico regular. El grupo de TC participó en un promedio de 14 sesiones de TC durante los primeros 6 meses y 2 sesiones de refuerzo el segundo semestre.

Los resultados encontraron una tasa global de recaída del 53% durante el período de 12 meses de tratamiento. La frecuencia de recaídas en el grupo de TC fue del 28% a los 6 meses, y del 44% a los 12 meses. En el grupo de control la frecuencia de recaída fue del 50% al sexto mes, y del 75% en 12 meses. Además, el grupo de TC tuvo un número significativamente menor de días en episodio bipolar, y un menor número de ingresos por episodio bipolar. Más aún, el funcionamiento social fue significativamente superior, mostraban menos síntomas del ánimo en los cuestionarios mensuales del humor, y una fluctuación menor en los síntomas maníacos.

En comparación con los procedimientos de psicoeducación revisados más arriba,⁷⁵ se puede señalar que la TC obtuvo una tasa de recaídas más baja (28%) en comparación con la terapia educativa (38%) al cabo de un período de tiempo comparable (6 meses). Además la frecuencia de recaídas del grupo de TC fue sólo del 44% a los 12 meses (frente al 75% del grupo de control) lo cual parece sustancialmente inferior a la frecuencia del 67% cuando se utiliza exclusivamente litio en la prevención de la recaída a largo plazo.⁷⁷ Entre las limitaciones de este estudio se mencionaron la ausencia de controles respecto a la sistemática de sueño, y un mejor cumplimiento terapéutico de los pacientes que recibieron TC.⁷⁶

► PONIENDO A PRUEBA LA TEORÍA COGNITIVA: PROCESOS DE CAMBIO

Varios estudios han abordado el proceso de la TC en el seno de ensayos clínicos de asignación aleatoria. Simons y cols.⁷⁸ examinaron el beneficio duradero de la TC comparado con un tratamiento de 3 meses con antidepresivos (sin tratamiento farmacológico de continuación). Los autores, basándose en sus hallazgos, llegaron a la conclusión de que la TC y la farmacoterapia pueden diferir en la forma en que inducen a los pacientes a considerar sus síntomas depresivos.

En la TC, los pacientes llegan a visualizar sus síntomas como «indicios de esperanza», o como recordatorios que les estimulan a emplear las diversas estrategias cognitivas y conductuales aprendidas de su terapeuta. Estas habilidades de afrontamiento aprendidas pueden explicar los efectos diferenciales entre la TC y la farmacoterapia observados en este estudio.⁷⁸

Robins y Hayes³⁸ llegaron a la conclusión de que los estudios apoyan que los cambios se asocian a componentes específicos de la TC: «... intervenciones diseñadas para identificar, verificar la realidad, y corregir las conceptualizaciones distorsionadas y los esquemas disfuncionales que subyacen a las mismas.»³⁸ La enseñanza del contraste de hipótesis por medio de métodos concretos y la práctica de estas habilidades entre las sesiones parecen ser los componentes activos de la TC, pero «... está claramente justificado proseguir la investigación.»³⁸

Kovacs y cols.⁷³ realizaron un análisis de los datos recogidos por Rush y cols.⁷⁴ en los que comparaban 35 pacientes tratados con TC ($n = 18$) o farmacoterapia (clorhidrato de imipramina) ($n = 17$). Se trataba de pacientes de consulta externa con depresión unipolar. Kovacs y cols.⁷³ utilizaron análisis cruzados para evaluar el orden temporal de los cambios en la autoimagen, la desesperanza, el humor, la motivación y los síntomas vegetativos. Los hallazgos del estudio fueron que, durante las semanas 1-2 de tratamiento, los pacientes mejoraron primero de las medidas de desesperanza, seguido de mejorías en la autoimagen, la motivación, el humor y los síntomas vegetativos. Durante las semanas 2-3, el alivio de la desesperanza precedía a la mejoría del humor. Finalmente, en las semanas 3-4, la autoimagen y el humor mejoraron antes que la motivación, y el humor cambió antes que los síntomas vegetativos. Las conclusiones globales fueron que la TC puede conducir a cambios terapéuticos en factores cognitivos (autoimagen y visión del futuro) y más tarde mejorías de otros síntomas. Esto no sucedió con el tratamiento farmacológico. Los hallazgos son congruentes con la hipótesis de que las alteraciones del pensamiento negativo y del humor conducen a mejorías de otros síntomas depresivos.

En la prevención de las recaídas, puede ser necesario el cambio a nivel «estructural» o esquemático. Si un esquema es lo suficientemente permeable, debería ser posible modificar su contenido o «creencias». Por ejemplo, un esquema, es decir, su contenido, se puede cambiar de disfuncional a funcional. Una persona puede tener un esquema de bajo nivel «soy un fracasado», o incluso uno más disfuncional, «ya que soy un fracasado, no valgo nada». Estas creencias se podrían modificar por lo siguiente: «he fracasado en algunas cosas y he tenido éxito en otras, o sea que se compensa». También: «incluso aunque sea un fracasado esto no significa que no valga nada».

Los esquemas disfuncionales se vuelven prepotentes cuando se activan, en general por un estímulo externo congruente, pero quizá también por algún trastorno interno, endocrino o biológico de otro tipo. En consonancia con esto, Segal e Ingram⁷⁹ revisaron la cuestión de la activación de los esquemas, y llegaron a la conclusión de que aquellos estudios que han asegurado el que se analizara la activación de los constructos cognitivos han avalado la terapia cognitiva. Sugieren que los estudios futuros deben mejorar en la activación de procesos de vulnerabilidad-estrés con el fin de poner a prueba el papel causal de los constructos postulados por la teoría.

Finalmente, Oei y Free⁸⁰ revisaron 44 estudios de resultados o de proceso de la terapia en la depresión. Los tipos de tratamiento incluyeron TC, farmacoterapia, otra terapia psicológica y controles en lista de espera. Llegaron a la conclusión de que se produjo cambio cognitivo con todos los tratamientos, y que la relación entre el cambio cognitivo y la depresión no es privativa de la TC. El cambio cognitivo puede ser la vía final de cambio en diferentes sistemas de terapia.

► CUESTIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS

Una de las cuestiones más importantes para proseguir la investigación es el efecto preven-

tivo de los tratamientos psicoterapéuticos. Por ejemplo, se formuló la teoría de que la TC logra una acción profiláctica a través de la modificación de los esquemas depresotípicos.⁸¹ Como una empresa de colaboración, la TC potencia el conocimiento de sí mismo y la responsabilidad personal. El individuo deprimido tiene una visión sombría, sin esperanza y carente de significado o control personal del yo, el mundo y el futuro. A través de la TC, se restaura el control personal, lo cual socava la negatividad. El paciente aprende a ser «optimista de forma realista», es decir que, con independencia de las dificultades percibidas u objetivas, se puede lograr cierto grado de control personal sobre los síntomas. Son necesarios más estudios para determinar si alguno o todos estos componentes contribuyen a la prevención de las recaídas.

La modificación del contenido esquemático, o la corrección del pensamiento y creencias negativos, se encuentra en el eje de los procesos terapéuticos que la TC ejerce sobre la depresión. Una cuestión teórica objeto de especulación es si se entiende mejor la depresión como un déficit de esquemas positivos o como una sobreabundancia de esquemas negativos. Además, ¿es la presencia relativa de cada uno de estos tipos de procesamiento/estructura cognitiva lo que caracteriza a los trastornos depresivos, o se trata más bien de alguna cantidad absoluta de déficit o exceso lo que activa el estilo depresivo? En cualquier caso, el desarrollo, la activación o la reactivación de esquemas positivos o compensadores es otro método (quizá equivalente) de tratar el procesamiento cognitivo negativo, y debe ser objeto de estudio.

DeRubeis y cols.⁸² estudiaron la cuestión de si la farmacoterapia o la TC son más útiles en la depresión grave. Compararon los resultados de la medicación antidepresiva y la terapia cognitivo-conductual en subgrupos de depresión grave de pacientes de consulta externa incluidos en cuatro estudios importantes de asignación aleatoria. También evaluaron los resultados obtenidos en el NIMH-TDCRP con

los otros tres estudios. Su análisis del tamaño del efecto no mostró ventaja de la medicación antidepressiva sobre la TC en pacientes de consulta externa con depresión grave.⁸² Es necesario proseguir la validación empírica de este hallazgo.

Jacobson y Hollon⁴⁷ han escrito acerca de lo difícil que resulta evaluar la competencia en la aplicación de la TC. La respuesta del terapeuta competente en cualquier momento dado del tratamiento está determinada por 1) características idiosincrásicas del paciente, 2) los temas que están siendo objeto de tratamiento, 3) las cuestiones específicas que ya han sido tratadas y 4) la conceptualización global del caso. Por lo tanto, para evaluar la competencia de la respuesta de un determinado terapeuta es necesario conocer todo el contexto de la terapia, no sólo pedir a los evaluadores que puntúen una sesión específica sin el beneficio de lo que se hizo antes y la formulación del caso que guía la TC en un paciente concreto. En consecuencia, también es necesario perfeccionar la evaluación de la competencia del terapeuta.

Thase y cols.²² sugieren que la incapacidad de adherirse al tratamiento es responsable de hasta un tercio de la falta de respuesta a los antidepressivos. Se ha encontrado mejor cumplimiento del tratamiento farmacológico en los pacientes que reciben TC.⁷⁶ Esto es un descubrimiento importante. La investigación debe tratar de identificar la solidez de este hallazgo, así como los mecanismos de acción (en caso de que se reproduzca).

Una última cuestión que se ha de abordar es cómo encajar el hecho de que existe superposición técnica y conceptual entre la TC y otras terapias (p. ej., la TIP) y que éstas a veces se eliminan en aras de la diferenciación de la terapia en ensayos clínicos. Como ejemplo, en un estudio comparativo entre la TC, la TIP y la psicoterapia de apoyo (con y sin imipramina) se describió la TIP de la siguiente manera: «la psicoterapia interpersonal conecta acontecimientos vitales con episodios del estado de ánimo 1) para ayudar a los pacientes en el duelo de las perturbaciones de la vida a la vez que 2) les

alienta de forma pragmática y optimista para encontrar nuevos objetivos y adaptaciones vitales.»⁸³ Sin embargo, la TC se podría describir también de esta manera y, tal y como se suele practicar en entornos clínicos (como se ha revisado más arriba), incorporaría los objetivos pragmáticos «interpersonales».

Finalmente, Teasdale⁸⁴ propuso la idea de que el componente educativo de psicoterapias diversas puede disminuir la preocupación del paciente respecto a los síntomas depresivos. Al proporcionar información y orientación a los pacientes, y al ayudarles a ver los síntomas de depresión como manifestaciones normales de un estado psicológico bien definido, puede haber una disminución de la «depresión sobre la depresión». Se ha formulado la hipótesis de que este aspecto educativo de la TC es una fuente importante de mejoría clínica, como se ha analizado con detalle en otro lugar.²⁹ Es necesaria investigación clínica orientada al proceso para examinar esta tesis cognitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chambless DL, Ollendick TH. Empirically supported psychological interventions: Controversies and evidence. *Ann Rev Psychol* 2001;52:685–716.
2. Ferster CB. Behavioral approaches to depression. In: Friedman RJ, Katz MM (eds.), *The Psychology of Depression: Contemporary Theory and Research*. New York: Wiley, 1974, pp. 29–45.
3. Seligman MEP, Groves D. Non-transient learned helplessness. *Psychon Sci* 1970;19:191–192.
4. Seligman MEP. Depression and learned helplessness. In: Friedman RJ, Katz MM (eds.), *The Psychology of Depression: Contemporary Theory and Research*. Washington, DC: Hemisphere, 1974, pp. 29–45.
5. Lewinson PM. A behavioural approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM (eds.), *The Psychology of Depression*. Washington, DC: Winston & Sons, 1974.
6. McCullough JP. *Treatment for Chronic Depression*. New York: Guilford, 2000.
7. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (eds.), *Textbook of Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999, pp. 479–565.

8. Gotlib IH, Hammen CL (eds.). *Handbook of Depression*. New York: Guilford, 2002.
9. Hollon SD, Haman KL, Brown LL. Cognitive behavioral treatment of depression. In: Gotlib IH, Hammen CL (eds.), *Handbook of Depression*. New York: Guilford, 2002, pp. 383–403.
10. Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1967.
11. Markowitz JC. Learning the new psychotherapies. In: Weissman MM (ed.), *Treatment of Depression: Bridging the 21st Century*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001, pp. 135–149.
12. Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy for chronic depression. *J Clin Psychol* 2003;59(8): 847–858.
13. Weissman MM, Markowitz JC, Klerman GL. *Comprehensive Guide to Interpersonal Psychotherapy*. New York: Basic Books, 2000.
14. Paykel ES. Treatment of depression in the United Kingdom. In: Weissman MM (ed.), *Treatment of Depression: Bridging the 21st Century*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2001, pp. 135–149.
15. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093–1099.
16. Hinrichsen GA. Interpersonal psychotherapy for depressed older adults. *J Geriatr Psychiatry* 1997;30:239–257.
17. Hayhurst H, Cooper Z, Paykel ES, et al. Expressed emotion and depression: A longitudinal study. *Br J Psychiatr* 1997;171:439–443.
18. Beck AT, Rush JA, Shaw BF, et al. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford, 1979.
19. Beck AT. Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *Am Psychol* 1991;46:368–375.
20. Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press, 1976.
21. Beck AT. Role of fantasies in psychotherapy and psychopathology. *J Nervous Mental Dis* 1970; 150(1):3–17.
22. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatr* 2001; 62(18):18–24.
23. Moore RG. It's the thought that counts: The role of intentions and meta-awareness in cognitive therapy. *J Cogn Psychother Int Quart*, 1996;10:255–269.
24. Reisberg D. *Cognition: Exploring the Science of Mind*. New York: Norton, 1997.
25. Beck AT. Cognitive therapy of depression: New perspectives. In: Clayton PJ, Barrett JE (eds.), *Treatment of Depression: Old Controversies and New Approaches*. New York: Raven Press, 1982, pp. 265–290.
26. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA, et al. A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin Psychol* 1996;64: 295–304.
27. Hartlage S, Alloy LB, Vázquez C, et al. Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull* 1993;113:247–278.
28. Beck AT, Freeman A, Davis D, et al. *Cognitive Therapy of Personality Disorders*. New York: Guilford, 1990.
29. Beck JS. *Cognitive Therapy: Basics and Beyond*. New York: Guilford, 1995.
30. Haaga DAF, Dyck MJ, Ernst D. Empirical status of cognitive theory of depression. *Psychol Bull* 1991;110:215–236.
31. Norcross JC (ed.). *Psychotherapy Relationships that Work: Therapist Contributions and Responsiveness to Patients*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
32. Alford BA, Beck AT. Therapeutic interpersonal support in cognitive therapy. *J Psychother Integr* 1997;7:275–289.
33. Safran JD, Segal ZV. *Interpersonal Process in Cognitive Therapy*. New York: Basic Books, 1990.
34. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1989;57(3):414–419.
35. Hollon SD, Beck AT. Cognitive and cognitive-behavioral therapies. In: Garfield SL, Bergin AE (eds.), *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*, 4th ed. New York: Wiley, 1994, pp. 428–466.
36. Hollon SD, DeRubeis RJ, Seligman MEP. Cognitive therapy and the prevention of depression. *Appl Prevent Psychol* 1992;1:89–95.
37. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD. Cognitive therapy in the treatment and prevention of depression. In: Salkovskis PM (ed.), *Frontiers of Cognitive Therapy*. New York: Guilford, 1996, pp. 293–317.
38. Robins CJ, Hayes AM. An appraisal of cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:205–214.

39. Sacco WP, Beck AT. Cognitive theory and therapy. In: Beckham EE, Leber WR (eds.), *Handbook of Depression*. New York: Guilford, 1995, pp. 329–351.
40. Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:7–18.
41. Goldfried MR, Wolfe BE. Psychotherapy practice and research: Repairing a strained alliance. *Am Psychol* 1996;51:1007–1016.
42. Jonas WB. Clinical trials for chronic disease: Randomized, controlled clinical trials are essential. *J NIH Res* 1997;9:33–39.
43. Persons JB, Bostrom A, Bertagnolli A. *Results of Randomized Controlled Trials of Cognitive Therapy for Depression Generalize to Private Practice*. Paper Presented at the 30th Annual Convention of the Association for the Advancement of Behavior Therapy, New York, 1996.
44. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:774–781.
45. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971–982.
46. Bowers WA. Treatment of depressed in-patients: Cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br J Psychiatr* 1990;156:73–78.
47. Jacobson NS, Hollon SD. Cognitive behavior therapy vs pharmacotherapy: Now that the jury's returned its verdict, it's time to present the rest of the evidence. *J Consult Clin Psychol* 1996;64: 74–80.
48. Jacobson NS, Hollon SD. Prospects for future comparisons between drugs and psychotherapy: Lessons from the CBT versus pharmacotherapy exchange. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:104–108.
49. Miller IW, Norman WH, Keitner GI, et al. Cognitive-behavioral treatment of depressed inpatients. *Behav Therap* 1989;20:25–47.
50. Covi L, Lipman RS. Cognitive behavioral group psychotherapy combined with imipramine in major depression. *Psychopharmacol Bull* 1987;23: 173–176.
51. Beck AT, Hollon SD, Young JE, et al. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42: 142–148.
52. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy: Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33–41.
53. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM, et al. The efficacy of cognitive therapy in depression: A treatment trial using cognitive therapy and pharma-cotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatr* 1981;139:181–189.
54. Rush AJ, Beck AT, Kovacs M, et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Therap Res* 1977;1:17–37.
55. Task Force on Promotion and Dissemination of Psychological Procedures, Division of Clinical Psychology. Training in and dissemination of empirically-validated psychological treatments: Report and recommendations. *Clin Psychol*, 1995;48:3–23.
56. Miller IW, Norman WH, Keitner GI, et al. Cognitive-behavioral treatment of depressed inpatients. *Behav Therap* 1989;20:25–47.
57. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1009–1015.
58. Hollon SD, Shelton RC, Davis DD. Cognitive therapy for depression: Conceptual issues and clinical efficacy. *J Consult Clin Psychol* 1993;61: 270–275.
59. Dobson KS, Pusch D, Jackman-Cram S. Further evidence for the efficacy of cognitive therapy for depression: Multiple outcome measures and long-term effects. Paper presented at the 25th Annual Convention of the Association for the Advancement of Behavior Therapy, New York, 1991. Fink M. ECT has proved effective in treating depression. *Nature* 2000;403:826.
60. Williams JMG. *Depression*. In: Clark DM, Fairburn CA (eds.), *Science and Practice of Cognitive Behaviour Therapy*. Oxford: Oxford University Press, 1997, pp. 259–283.
61. McLean P, Taylor S. Severity of unipolar depression and choice of treatment. *Behav Res Therap* 1992;30(5):443–451.
62. Ahmed I, Soares KVS, Seifas R, et al. Randomized controlled trials in Archives of General Psychiatry (1959-1995): A prevalence study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:754–755.
63. Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D, et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431–437.

64. Sherman C. Psychotherapy works in atypical depression. *Clin Psychiatry News* 1998;26:1–2.
65. Jarrett RB, Basco MR, Risser RC, et al. Is there a role for continuation phase cognitive therapy for depressed outpatients? *J Consul Clin Psychol* 1998;66:1036–1040.
66. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 55:989–991.
67. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, et al. Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:802–808.
68. Shea MT, Elkin I, Imber SD, et al. Course of depressive symptoms over follow-up: Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:782–787.
69. Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S. A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affect Disord* 1986;10:67–75.
70. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM, et al. The efficacy of cognitive therapy in depression: A treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981;139:181–189.
71. Simons AD, Murphy, GE, Levine JL, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:43–48.
72. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy: Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33–41.
73. Kovacs M, Rush AJ, Beck AT, et al. Depressed outpatients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy: A one-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:33–39.
74. Rush AJ, Beck AT, Kovacs M, et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Therap Res* 1977;1:17–37.
75. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:402–407.
76. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:145–152.
77. Baldessarini RJ, Tonodo L, Hennen J, et al. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:59–75.
78. Simons AD, Murphy GE, Levine JL, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:43–48.
79. Segal ZV, Ingram RE. Mood priming and construct activation in tests of cognitive vulnerability to unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 1994;14: 663–695.
80. Oei TPS, Free ML. Do cognitive behaviour therapies validate cognitive models of mood disorders? A review of the empirical evidence. *Int J Psychol* 1995;30:145–179.
81. Segal ZV, Gemar M, Williams S. Differential cognitive response to a mood induction following successful cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *J Abnorm Psychol* 1999;108: 3–10.
82. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156:1007–1013.
83. Markowitz JC. *Interpersonal Psychotherapy for Dysthymic Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998.
84. Teasdale JD, Segal Z, Mark J, et al. How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behav Res Therap* 1995; 33:25–39.

CAPÍTULO 4

Diagnóstico y tratamiento de la depresión y del trastorno bipolar en niños y adolescentes

DANIEL P. DICKSTEIN, DANIEL S. PINE Y ELLEN LEIBENLUFT*

► INTRODUCCIÓN

La depresión y el trastorno bipolar (TB) son motivos de preocupación sanitaria importantes para todos los implicados en la atención a niños y adolescentes. La magnitud de este problema estriba tanto en su prevalencia como en su potencial para tener espectaculares consecuencias sobre las vidas de los niños y sus familias. Hasta hace poco la depresión y el TB de la infancia han sido relativamente descuidados, debido al estigma de las enfermedades mentales, a conceptos erróneos sobre la naturaleza de la psicopatología durante la niñez y a desacuerdos respecto a las técnicas más adecuadas para diagnosticar trastornos mentales en niños y adolescentes.²¹⁹ Un informe gubernamental reciente (*Mental Health: A Report of the Surgeon General*, 1999)²⁵⁷ refleja hasta qué punto los avances recientes han llamado la atención sobre el problema de los trastornos mentales pediátricos.

Los criterios diagnósticos de depresión y TB tienen en su mayoría la impronta de la inves-

tigación realizada en adultos con trastornos psiquiátricos, y están codificados en la última edición del *Manual diagnóstico y estadístico* en su edición revisada (DSM-IV-TR, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual Text Revision*).² Ambos trastornos requieren la presencia de episodios diferenciados del humor distintos del estado de ánimo normal inicial de la persona. El diagnóstico del trastorno depresivo mayor (TDM) requiere que el paciente experimente un episodio depresivo mayor (EDM) definido por la presencia de tres rasgos clave: 1) estado de ánimo deprimido/irritable o una pérdida de interés por el placer (*anhedonia*), 2) síntomas neurovegetativos (es decir, trastornos del sueño, el apetito, la concentración, el interés, etc.), 3) una afectación funcional la mayor parte del día, todos los días, durante 2 semanas o más (Tabla 4-1).

El diagnóstico de TB requiere un episodio, claramente diferente de la situación de partida de: 1) hipomanía (≥ 4 días) o manía (≥ 7 días) caracterizado por un humor persistentemente elevado, expansivo o irritable, y 2) síntomas neurovegetativos peculiares de la manía (Tablas 4-2 y 4-3). Los clínicos que atienden niños deben ser conscientes de que, a pesar de que los criterios actuales de depresión del DSM contie-

* Los puntos de vista expresados en este libro no representan necesariamente los de los *National Institutes of Health* o el gobierno de los Estados Unidos.

► **TABLA 4-1** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

- A. Presencia de un episodio depresivo mayor definido por:
 Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas (siendo *al menos uno* estado de ánimo depresivo o disminución del interés o de la capacidad para el placer) la mayor parte del día, casi cada día, durante un período de 2 semanas y representan un cambio respecto a la actividad previa
 Estado de ánimo deprimido o irritable, según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros
 Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades
 Pérdida importante de peso (más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito
 Insomnio o hipersomnia
 Agitación o lentitud psicomotoras observables por los demás, no meras sensaciones subjetivas
 Fatiga o falta de energía
 Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados
 Disminución de la capacidad o concentrarse o indecisión
 Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente o una tentativa de suicidio
- B. El episodio depresivo mayor no se explica mejor por la presencia de una esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado
- C. Ausencia de antecedentes de episodios maníacos, hipomaníacos o mixtos
- D. El trastorno no forma parte exclusiva de un trastorno psicótico, como la esquizofrenia
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica
- F. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

► **TABLA 4-2** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL EPISODIO MANÍACO*

- A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura *al menos* una semana
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han *persistido* tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo *irritable*) y ha habido en un grado significativo:
 Autoestima exagerada o grandiosidad
 Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras < 3 horas de sueño)
 Más hablador de lo habitual o verborreico
 Fuga de ideas (experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado)
 Distrabilidad (la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
 Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora
 Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., gastos excesivos, actividad sexual)
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto (durante el mismo período cumple criterios de episodio maníaco y de episodio depresivo mayor [incluyendo la necesidad de que los síntomas estén presentes la mayor parte del día durante toda la semana])
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar afectación funcional
- E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos de una medicina o una enfermedad

* El episodio hipomaníaco se define con los mismos criterios diagnósticos que el episodio maníaco excepto que la duración es ≥ 4 días y la alteración del estado de ánimo tiene como consecuencia un cambio funcional observable pero no es lo suficientemente grave como para causar deterioro funcional acusado (no tiene la gravedad suficiente para requerir hospitalización psiquiátrica).

► **TABLA 4-3** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO BIPOLAR (TB)

- TB tipo I: Presencia de un episodio maníaco (no requiere haber tenido un episodio depresivo mayor previo)
- TB tipo II: Presencia de >1 episodio depresivo mayor y presencia de >1 episodio hipomaniaco *sin* antecedentes de episodios maníacos
- Criterios para el diagnóstico de trastorno ciclotímico: Presencia, durante al menos un año completo, de numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que *no* cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor

Nota: En todos ellos, los síntomas no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, una esquizofrenia, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

nen modificaciones fundamentadas en el desarrollo, esto no es así en los criterios del DSM de TB.

En niños y adolescentes, los trastornos afectivos, refiriéndose a la depresión y el TB, son frecuentes, y cobran un alto precio en los muchachos en desarrollo. El trastorno del rol funcional resultante se manifiesta por una disminución del rendimiento escolar, dificultades de las relaciones sociales con los compañeros y perturbación de la cohesión familiar. Los trastornos del estado de ánimo no sólo provocan disfunción simultánea en niños y adolescentes, sino que sus efectos se pueden prolongar en el tiempo. Los estudios longitudinales de niños y adolescentes encuentran que la depresión predice un alto riesgo de diversos desenlaces adversos a lo largo del tiempo. Entre ellos se encuentran un aumento del riesgo de morbilidad asociada a otros trastornos mentales, además del aumento de mortalidad, sobre todo por suicidio. Los casos con depresión prepuberal tienen un aumento del riesgo de suicidio que se extiende a la edad

adulto (casi 3 veces el riesgo de las personas sanas y 3 veces el riesgo de los casos con ansiedad prepuberal), abuso de sustancias, trastornos de conducta y empleo recurrente y a largo plazo de los servicios médicos y psiquiátricos.²⁷⁰ Finalmente, dado que el consenso general es que el TB pediátrico es un trastorno más grave e incapacitante, estos hallazgos sugieren que probablemente el impacto a largo plazo de este proceso sobre las vidas de los niños y adolescentes será aún mayor.

Dada la magnitud del problema, no sorprende que el tratamiento de la depresión y el TB pediátricos haya dejado de ser objeto de preocupación exclusiva por parte de los psiquiatras y psicólogos infantojuveniles. El tratamiento del TDM y el TB forma cada vez más parte de la pediatría de atención primaria. Varios estudios han demostrado frecuencias cada vez mayores de prescripciones de fármacos psicótropos, incluidos los antidepresivos, y la mayoría de estas recetas fueron extendidas por médicos y pediatras generales.^{114,206,238,284} Un estudio nacional de los pediatras realizado a mediados de la década de 1990 demostró que, a pesar de que muchos médicos que trabajan con niños y adolescentes consideraban una responsabilidad suya reconocer la depresión (90%), sólo en torno a un tercio se encontraba cómodo tratándola. Dada la complejidad del tratamiento del TB, es probable que un número mayor de médicos de atención primaria se encuentren incómodos tratando niños con este cuadro. Entre las razones fundamentales de esta sensación de malestar se mencionaban la falta de tiempo y de adiestramiento.²⁰⁷

El propósito de este capítulo es encarar estas preocupaciones de los pediatras de atención primaria, proporcionando una revisión actualizada del tratamiento de la depresión y el TB en niños y adolescentes. Al final de este capítulo, discutiremos fundamentalmente el tratamiento farmacológico de estos trastornos, pero también vamos a presentar información relevante sobre la psicoterapia. Inicialmente se analiza la depresión unipolar y después el TB.

► DEPRESIÓN/TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Introducción

La depresión, en todos sus subtipos, es una causa de preocupación importante en el personal sanitario involucrado en la atención a niños y adolescentes. Tanto en estudios de investigación como en la prensa general va en aumento la sensación de que la magnitud del problema crece. Sin embargo, esto no siempre fue así. De hecho, sólo en la década de 1970 los profesionales comenzaron a creer que la depresión era una entidad diagnosticable y tratable en los niños.^{50,54,226,269}

Los estudios epidemiológicos han concluido que, tanto en muestras de ámbito comunitario como en muestreos epidemiológicos, que el TDM es un problema relativamente raro antes de la pubertad, cuya prevalencia en los niños no supera el 0.4-2%.⁶²⁻⁶⁴ Sin embargo, las frecuencias de TDM aumentan de forma constante con la edad, para convertirse, por desgracia, en un problema común en la adolescencia, que afecta al 2-10% de todos los adolescentes.^{25,62,136,164,165} Se observa un aumento notable en la prevalencia en la pubertad tardía, en torno a los 14-15 años. En cuanto al sexo, la frecuencia de TDM infantil es igual en ambos sexos, pero en los adolescentes la proporción mujeres:varones se aproxima a 2:1, igual que en los adultos.^{64,141} Dado que la divergencia de géneros tiene lugar en torno al momento de la pubertad, existe interés por el papel de los esteroides sexuales en el TDM.¹⁰

La depresión no sólo es un trastorno de elevada prevalencia, sino que también resulta un problema creciente en niños y adolescentes. Varios estudios, incluidos algunos basados en grandes muestras epidemiológicas, han demostrado un aumento de las frecuencias de depresión en los jóvenes de generaciones sucesivas durante el siglo xx. Este efecto ha sido etiquetado como el «efecto de cohorte de edad» o la «tendencia secular ascendente» de la depresión pediátrica.^{67,158,166}

Para interpretar estos datos, es importante que los clínicos entiendan varias cuestiones metodológicas referentes a esta tendencia. Primero, la mayoría de estas estimaciones se basan en datos retrospectivos y generan efectos comparables con otros tipos de psicopatología, diferente de la depresión. Por lo tanto, estos hallazgos pueden no ser reflejo de un aumento específico de las frecuencias de depresión, sino ser consecuencia de un artefacto de sesgo de notificación. En segundo lugar, la disminución del estigma asociado a las enfermedades mentales y el perfeccionamiento de las entrevistas diagnósticas puede hacer que los datos de las cohortes más recientes reflejen de manera más precisa la prevalencia genuina del TDM. En tercer lugar, los métodos de valoración contribuyen a la variabilidad de la prevalencia de la depresión juvenil debido a que, aunque en los distintos estudios se emplea de forma coherente la definición común del DSM de depresión, persiste la variabilidad entre estudios, tanto en el muestreo como en los métodos de aplicación de estos criterios DSM. Por ejemplo, algunos estudios se basan fundamentalmente en la información facilitada por los propios niños o adolescentes; otros estudios tratan de integrar estos datos con la información obtenida de adultos, por ejemplo, los progenitores. Una cuarta fuente de variabilidad procede del marco temporal de la valoración. Algunos estudios se basan en datos transversales para generar estimaciones de la prevalencia actual o «puntual». Otros utilizan datos retrospectivos para generar estimaciones a lo largo de la vida. Aún existen otros que se fundamentan en valoraciones seriadas de diseño longitudinal para extrapolar estimaciones a lo largo de la vida. En general, la prevalencia de TDM aumenta en los tres tipos de estudios. A pesar de estos factores de confusión potenciales, los datos sugieren que la depresión juvenil puede representar realmente un problema creciente.

Es probable que los datos más convincentes deriven del estudio de los suicidios consumados: más del 10% de todas las muertes

de personas entre 10 y 24 años son consecuencia de suicidio, lo que convierte al suicidio en la cuarta causa de muerte en este grupo de edad.³⁸ Los dos trastornos mentales más frecuentes en casos de suicidio juvenil son la depresión y el TB.⁴⁰ Los datos respecto a los suicidios consumados están exentos de muchos de los sesgos y artefactos que originan problemas en los datos sobre la depresión evaluados por los propios sujetos. Los datos sobre suicidio consumado demuestran un fuerte incremento de la prevalencia en los Estados Unidos en el transcurso de la segunda mitad del siglo xx, una tendencia que sólo tendió a estabilizarse en los últimos años del siglo. Por consiguiente, tanto los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de depresión como los datos de suicidio juvenil apuntan al hecho de que la depresión juvenil puede representar un problema de prevalencia creciente.

Aunque no está clara la causa de este posible aumento de la depresión juvenil, su impacto potencial sobre el bienestar de los niños no deja lugar a dudas, dada la morbilidad derivada de la depresión. Los niños y adolescentes que sufren depresión tienen un aumento del riesgo de absentismo escolar, abuso de sustancias y suicidio.⁴⁸ Además, la depresión de comienzo infantil y en la adolescencia es a menudo un trastorno recurrente, con mayor riesgo de recidiva en la adolescencia o en el adulto joven, a frecuencias que se aproximan al 10-50%.^{11,148,164,165,218,227}

En consecuencia, todos los profesionales sanitarios, con independencia de su especialidad, necesitan estar familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

En pos de este objetivo, la primera mitad de esta sección analiza las cuestiones más importantes del diagnóstico y tratamiento de la depresión, basándose en una revisión actualizada de la bibliografía de investigación. Nuestra intención es proporcionar un punto acceso detallado para expandir los conocimientos de estos profesionales.

Diagnóstico de la depresión en niños y adolescentes

Valoración psiquiátrica general en niños y adolescentes

La evaluación psiquiátrica de niños y adolescentes requiere el mismo enfoque sistemático que se emplearía para evaluar a un síntoma físico primario, además de la colaboración de otras personas que conocen al niño. Se pueden encontrar explicaciones detalladas sobre cómo realizar una valoración de este tipo en los parámetros de la práctica de la estadounidense de Psiquiatría del niño y del adolescente (AACAP, del inglés, *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; www.AACAP.org).¹⁴⁵

Este enfoque general se emplea en todas las evaluaciones de cuestiones psiquiátricas pediátricas, incluyendo la depresión y el TB. Adopta los principios de la escuela teórica conocida como «psicopatología del desarrollo». Esta escuela reconoce que la conducta de los niños cambia con el paso del tiempo, a medida que el niño atraviesa las sucesivas etapas del desarrollo. Estas fluctuaciones del desarrollo en la conducta representan patrones normales de maduración. Los cambios en la expresión, la experiencia y la regulación de las emociones representan un aspecto fundamental del proceso de desarrollo. Dada la robustez de estas alteraciones, los límites entre la conducta y la regulación emocional normales también experimentan una evolución a medida que el niño atraviesa las sucesivas fases de desarrollo. Por ejemplo, sería totalmente esperable que un preescolar responda con llanto, conducta irritable y protestas de desesperación cuando no se le permite realizar una de sus actividades favoritas. Este tipo de reacción sería muy infrecuente en un niño de 10 años. El marco de la psicopatología del desarrollo proporciona un telón de fondo vital respecto al cual se consideran las cuestiones de la valoración en los niños. Sin embargo, en la práctica, esta escuela también crea algunos problemas cuando se afrontan las cuestiones del diagnóstico y tratamiento en los niños. De forma específica, los

criterios diagnósticos codificados en el DSM, la nomenclatura diagnóstica estándar en los Estados Unidos, dan prioridad a describir explícitamente diferencias más que a proporcionar modificaciones que tengan presente el desarrollo para los trastornos psiquiátricos pediátricos. Esta desconexión entre el DSM y la escuela de la psicopatología del desarrollo ha originado algunas críticas de que el DSM no tiene en cuenta el desarrollo.²¹⁹

Más allá de la teoría, la valoración psiquiátrica de los pacientes pediátricos comienza por una entrevista al progenitor y al chico, en general tanto juntos como por separado. Las preguntas abiertas van seguidas de preguntas cerradas para delimitar los rasgos del síntoma de presentación de la depresión. Aunque los niños mayores y adolescentes son susceptibles de una entrevista verbal más directa, con los niños pequeños es frecuente que los profesionales tengan que emplear técnicas más creativas, como dibujar o jugar mientras hablan. En

lo que se refiere a una valoración basada en el desarrollo, la forma de expresar la depresión de los niños pequeños con frecuencia no está tan clara como en los adolescentes y los adultos. Por ejemplo, los niños pequeños pueden no reconocer directamente estar tristes o deprimidos, aunque lo pueden demostrar por su conducta claramente diferente de la habitual, por ejemplo, un niño deja de jugar con el entusiasmo con el que lo hacía en el pasado.

Los resultados de la valoración del niño en la consulta se resumen en el informe de exploración del estado mental (Tabla 4-4). Basándose en la naturaleza del problema de presentación, se deben explorar con mayor o menor detalle determinados aspectos del estado mental. En los pacientes con diagnóstico de depresión o TB, es fundamental una evaluación precisa del estado de ánimo actual del niño, que se refiere a la sensación subjetiva sostenida del estado emocional. Formando parte de esta valoración, puede ser valioso

► TABLA 4-4 EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

- Aspecto: colaborador, reservado, hostil; aseado, bien peinado o despeinado. Rasgos distintivos (gafas, tatuajes, piercings)
- Orientación: nivel de consciencia/alerta en cuanto persona, lugar, tiempo y la razón por la que se encuentra en un ambiente sanitario
- Humor: estado emocional descrito por el propio paciente
- Afecto: estado emocional observado (deprimido, eufímico, maníaco) incluye la amplitud (es decir, todo el espectro, restringido, plano)
- Habla: velocidad, volumen, prosodia (la calidad musical del habla normal frente al habla monótona)
- Comportamiento motor: calidad (coordinación, tics motores/vocales, estereotipias [sacudidas/balanceo] y cantidad (agitación, inquietud, apatía)
- Proceso del pensamiento: lineal (paciente capaz de organizar y transmitir con claridad los pensamientos), tangencial (el paciente se desvía del tema sin regresar a él), circunstancial (el individuo se aleja del tema pero termina por volver a él), fuga de ideas (manifestación de la manía; el paciente salta de un tema a otro no relacionado)
- Contenido del pensamiento: principal centro de atención de los pensamientos del paciente (autoestima, relaciones con compañeros/progenitores, pensamientos depresivos/ansiosos/psicóticos etc. —comprende la valoración de la tendencia al suicidio [presencia/ausencia de ideación suicida, de pensamientos, planes y tentativas])
- Introspección: la autoconsciencia del paciente de sus recursos y de la progresión/ de la enfermedad
- Juicio: capacidad del paciente de tomar decisiones apropiadas y predecir su propio comportamiento en situaciones sociales hipotéticas (*¿si esta noche estuviera más deprimido, qué haría?*)

implicar al niño en conversaciones respecto a los aspectos de su vida que le hacen disfrutar. La evidencia de que el niño es capaz de pasarlo bien con esas actividades alejaría del diagnóstico de TDM, mientras que los signos claros de que el niño es incapaz de esto sugieren que el diagnóstico de TDM puede ser apropiado. Dependiendo de la naturaleza del diagnóstico diferencial, es necesario sondear con mayor o menor detalle otros aspectos de la exploración del estado mental. Por ejemplo, algunos aspectos que se muestran en la exploración del estado mental pueden constituir indicios importantes para diferenciar un EDM de un episodio maniaco.

En la valoración psiquiátrica de los niños es fundamental la colaboración. Una vez que se ha obtenido información apropiada a menudo se precisa hablar con los profesores, el personal de las guarderías o encargado de las actividades extraescolares. Aunque esto resulta difícil en una consulta de pediatría ajetreada, estas breves conversaciones proporcionan información vital respecto al funcionamiento del niño en cada uno de estos ámbitos, esencial para el diagnóstico adecuado: la depresión no sólo se caracteriza por síntomas afectivos sino también por la afectación funcional en la casa, la escuela o ambas. Considerando el grado en que las vidas de los niños se desarrollan en diversos entornos fuera del hogar, podría resultar imposible para los clínicos determinar si se cumple este criterio sin obtener datos aparte de los proporcionados por los progenitores, bien de forma directa de estos informadores o a través de los padres. Para establecer un diagnóstico adecuado es fundamental tratar acerca de la evolución del niño con adultos que le observan en distintos ambientes. Además, esta colaboración proporcionará también información clave una vez iniciado el tratamiento de la depresión o de otros trastornos, si está indicado.

Los profesionales de salud mental han empleado el término historia «paralela» para describir la información sobre los síntomas de enfermedad mental del niño obtenidos a través

de estas aportaciones. Unos cuantos tipos de información de la historia paralela son fundamentales para realizar un diagnóstico apropiado. Por ejemplo, el diagnóstico de TDM pediátrico se puede diferenciar de otros trastornos mentales basándose en la duración y la calidad o tipo de los síntomas. La historia paralela proporciona información valiosa para clarificar el cuadro clínico.

Características diagnósticas de la depresión pediátrica

La valoración de la depresión juvenil requiere información específica para realizar el diagnóstico. Varios trastornos psiquiátricos comparten el rasgo de estado de ánimo deprimido, aunque representan diagnósticos diferentes, con distinto pronóstico e implicaciones terapéuticas. Como se ha señalado antes, una información fundamental es la duración del humor deprimido. Un EDM requiere la presencia de tres características clave: 1) estado de ánimo deprimido e irritable y una pérdida de interés por el placer (anhedonia), 2) síntomas neurovegetativos (es decir, alteraciones del sueño, el apetito, la concentración, el interés etc.), 3) la afectación funcional resultante durante la mayor parte del día, todos los días, durante 2 semanas o más. El DSM-IV reconoce nueve síntomas potenciales que aparecen durante un EDM, comprendiendo el estado de ánimo deprimido o irritable así como los síntomas neurovegetativos, y cada uno de ellos debe manifestarse durante el período de 2 semanas. Para establecer el diagnóstico de EDM, deben estar presentes cinco de esos nueve síntomas, uno de los cuales debe ser una perturbación del estado de ánimo o pérdida de interés por el disfrute. Una depresión más crónica puede ser compatible con un trastorno distímico, que requiere que el estado de ánimo del niño esté deprimido o irritable de manera aberrante durante un año, con un máximo de 2 meses seguidos de humor normal (Tabla 4-5). Sin embargo, la perturbación del humor en la distimia es menos persistente, y aparece la mayoría de los días, pero no en todos ellos, durante el largo período de un año.

► **TABLA 4-5** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DISTÍMICO

- A. Estado de ánimo depresivo o irritable gran parte del día la mayoría de los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante al menos un año.*
- B. Presencia, mientras está deprimido, de dos (o más) de los siguientes síntomas:
 - Pérdida o aumento de apetito
 - Insomnio o hipersomnias
 - Falta de energía o fatiga
 - Baja autoestima
 - Dificultades para concentrarse o para tomar decisiones
 - Sentimientos de desesperanza
- C. Durante el período de un año de alteración, el sujeto no ha estado asintomático más de 2 meses seguidos
- D. No ha habido ningún episodio depresivo mayor durante el primer año de la alteración; es decir, la alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor. Sin embargo, *antes* de la aparición del episodio distímico pudo haber un episodio depresivo mayor previo que ha remitido totalmente (ningún signo o síntoma significativos durante 2 meses). Además, si existe trastorno distímico, y trastorno depresivo mayor, cabe realizar ambos diagnósticos
- E. Nunca ha habido un episodio maníaco, hipomaníaco o un episodio mixto
- F. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico crónico, como una esquizofrenia
- G. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica
- H. Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo

* En adultos, este criterio son 2 años y sólo estado de ánimo deprimido (no irritable).

Aspectos clave de todos los diagnósticos, incluido el TDM, son la afectación y el malestar. El clínico debe reconocer que estos síntomas causan un considerable malestar al niño o que interfieren de forma directa en sus esfuerzos para funcionar. En la práctica, es muy raro ver un niño o adolescente que exhibe cinco síntomas de EDM durante 2 semanas y que no muestre signos claros de malestar o de estar afectado. Es interesante que esto no sucede en todos los trastornos mentales. Por ejemplo, no es infrecuente que los niños manifiesten síntomas del trastorno de ansiedad pero que su malestar o afectación no basten para justificar el diagnóstico. Si un niño exhibe síntomas depresivos problemáticos pero no se tiene la impresión de que aparezcan a diario o en todos y cada uno de los días durante un período de 2 semanas, esto no quiere decir que carezcan de significado. Más bien esto apunta a que el

niño cumple criterios de un síndrome diferenciado aparte del TDM. Sin embargo, tiene importancia, sobre todo porque la mayor parte de los datos sobre terapéutica, en particular en lo que se refiere a los fármacos, se refieren concretamente a niños con TDM.

La historia paralela es muy importante cuando se considera de manera específica el diagnóstico de depresión. Mediante una historia de este tipo, los clínicos pueden identificar la fluctuación temporal de los síntomas, incluyendo la presencia o ausencia de episodios afectivos diferenciados, que proporciona información vital respecto al diagnóstico más apropiado. Al menos según algunos expertos, la diferenciación del TDM de otros síndromes afectivos relacionados, como el TB, se basa en la identificación de períodos «diferenciados» o episódicos durante los cuales aparece de forma relativamente brusca un patrón característico

de alteración afectiva (véase más adelante una descripción completa de «episodio maníaco», tal y como sucede en el TB). La historia paralela suministra información vital cuando se intenta realizar esta diferenciación. Además, los trastornos mentales pediátricos en general, y el TDM en particular, están estrechamente vinculados a los acontecimientos vitales estresantes. Un suceso de este tipo puede catalizar el comienzo de un episodio, y la presencia de esta clase de acontecimientos es capaz de obstaculizar los esfuerzos por disminuir los síntomas de depresión. Los informadores paralelos pueden proporcionar información crucial de la que no disponen los padres en cuanto a posibles sucesos estresantes encubiertos que repercuten sobre los niños y adolescentes.

Persiste una considerable controversia respecto al síntoma de irritabilidad y su relación con el diagnóstico específico de depresión pediátrica. El DSM reconoce que la irritabilidad es un síntoma peculiar en el TDM pediátrico, a diferencia del adulto. Este síntoma «puntuá» como manifestación de un EDM en los niños y adolescentes, pero no en los adultos. La discrepancia se atribuye a diferencias en las manifestaciones de un EDM relacionadas con el desarrollo. Aunque este reconocimiento representa una observación importante, también ha generado notable confusión. También los episodios de manía comportan el síntoma de irritabilidad, tanto en niños y adolescentes como en adultos (véase más adelante). Además, el DSM proporciona relativamente poca orientación en cuanto a diferenciar si la irritabilidad constituye una manifestación de un EDM en un niño o se trata de un episodio maníaco. Dado que la irritabilidad puede ser una manifestación de cualquiera de estos dos episodios, complica el diagnóstico diferencial del TDM pediátrico.

Con frecuencia los clínicos evalúan la depresión pediátrica en relación con sucesos específicos. Por ejemplo, ante la muerte de un ser querido, es normal que los niños experimenten duelo. Aunque a menudo los síntomas, ya sean del estado de ánimo o neurovegetativos,

son iguales, es más apropiado el diagnóstico de TDM y no de duelo si se cumplen las siguientes condiciones: síntomas presentes durante más de 2 meses después de la pérdida, ideación suicida, experiencias perceptivas inapropiadas para la fase del desarrollo, compatibles con psicosis (p. ej., alucinaciones auditivas recurrentes o imperativas en las que el fallecido ordena al niño o la niña que se haga daño a sí mismo). Esta distinción es bastante complicada, y con frecuencia requiere consultar a un psiquiatra infantil. Otro ejemplo es cuando un factor estresante concreto tiene como consecuencia del desarrollo de síntomas, como un humor depresivo o irritable. Para describir este tipo de situaciones se utiliza el término de «trastorno de adaptación», y estos procesos pueden implicar alteraciones depresivas o ansiosas del estado de ánimo, modificaciones del comportamiento o la conducta, o combinaciones de ambos (Tabla 4-6). Lo mismo que sucede con el duelo,

► **TABLA 4-6 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO ADAPTATIVO***

- La aparición de síntomas emocionales o de comportamiento en respuesta a un estrés identificable tiene lugar dentro de los 3 meses siguientes a la presencia del factor estresante.
- Estos síntomas tienen importancia clínica con: 1) malestar mayor de lo esperable en respuesta al estrés o 2) deterioro significativo de la actividad social o laboral (o académica)
- No es compatible con un episodio depresivo previo u otro episodio depresivo mayor, episodio maníaco u otro trastorno del eje I.
- Los síntomas no responden a una reacción de duelo.
- Una vez ha cesado el factor estresante, los síntomas no persisten más de 6 meses.

* *Subtipos: Con estado de ánimo depresivo; con ansiedad; mixto, con ansiedad y estado de ánimo depresivo; con trastorno de comportamiento; con alteración mixta de las emociones y el comportamiento.*

la diferenciación diagnóstica entre los trastornos de adaptación y el TDM es bastante importante en cuanto al pronóstico y el tratamiento.

Dos poblaciones pediátricas especiales merecen una mención específica en cuanto a la valoración. Primero, los síntomas de depresión representan un problema frecuente en niños y adolescentes que sufren diversas discapacidades del desarrollo, como retraso mental, encefalopatía estática y discapacidades relacionadas con el aprendizaje o el lenguaje. En general, se considera que la valoración del TDM en estos individuos requiere procedimientos semejantes a los de los casos que no sufren este tipo de problemas. Sin embargo, en la práctica, a menudo no es clara la valoración del TDM en niños con retraso importante del desarrollo. Segundo, ha surgido un debate considerable respecto al grado en el cual los preescolares manifiestan síntomas de TDM. Aunque ha emergido un consenso respecto a que el TDM es un trastorno más propio de los adolescentes que de los niños, algunos han sugerido que es más frecuente en preescolares de lo que se creía. Lo mismo que con el diagnóstico de las discapacidades del desarrollo, el diagnóstico de TDM en los preescolares sigue siendo un campo en el que se precisa más información antes de poder proporcionar directrices sólidas. En ambos ámbitos, los médicos de atención primaria que se enfrentan a dudas diagnósticas respecto a los trastornos del estado de ánimo en niños y adolescentes de este tipo deben pedir ayuda a un experto en algunos de estos campos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la depresión en niños y adolescentes comprende una valoración cuidadosa del tipo de depresión, patología médica causante de síntomas de depresión, consumo de sustancias y otros diagnósticos psiquiátricos. La certidumbre diagnóstica mejora cuando se utiliza un enfoque sistemático y metódico para evaluar estas cuestiones. A su vez esto conduce a una terapia más apropiada, e idealmente a un pronóstico mejor. Lo mismo que con todos los diagnósticos médicos, se trata de

un proceso, que requiere el contraste continuo de hipótesis para ver si las opciones diagnósticas y terapéuticas son correctas y satisfacen de forma adecuada las necesidades del paciente. Si el niño no va bien, los profesionales deben reevaluar su diagnóstico o sus opciones terapéuticas y pedir consulta a otro profesional.

Cuando elabora una formulación diagnóstica en niños y adolescentes que se presentan con síntomas depresivos, el clínico ha de ser consciente de dos aspectos generales del diagnóstico diferencial. En primer lugar, diversas enfermedades médicas pueden causar síntomas semejantes a los de un EDM. Cuando esto sucede, no se debe formular el diagnóstico de TDM, dado que los síntomas depresivos se deben considerar una «fenocopia» o un «mimetismo médico». Desde la perspectiva técnica, en esta situación, la categoría diagnóstica del DSM más apropiada en la que ubicar los síntomas de este tipo es «trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica». Desde el punto de vista clínico, esta clasificación es importante al considerar algunos aspectos del tratamiento. Cuando los síntomas depresivos aparecen en el contexto de una enfermedad médica, la prioridad debe ser evaluar de forma integral la magnitud del problema médico y estabilizar la situación clínica de los pacientes. Esta intervención puede modificar de forma espectacular los síntomas del estado de ánimo existentes, hasta el punto de que no estén indicados otros tratamientos.

En segundo lugar, a veces los síntomas de depresión se complican por los de otros trastornos mentales. Cuando esto sucede, los clínicos y epidemiólogos consideran adecuadamente que el niño sufre tanto un EDM como otro síndrome mental «comórbido». Persiste cierta controversia respecto a la validez de este enfoque. Esta discusión es el reflejo de las elevadas tasas de comorbilidad que surgen en la epidemiología psiquiátrica, en comparación con otras ramas de la medicina. Es probable que esto sea el reflejo de diferencias fundamentales en la nosología de la patología psiquiátrica y de otros trastornos mentales.

Por ejemplo, en un niño que se presenta con otitis media, nadie consideraría que la «fiebre» es comórbida con «eritema» en el oído medio. La discusión en torno a la comorbilidad refleja el hecho de que las categorías nosológicas actuales en psiquiatría siguen relativamente alejadas de las perturbaciones fisiológicas que generan los síntomas. Hasta que sea posible integrar en la nosología el conocimiento fisiopatológico de la función cerebral, el diagnóstico de las enfermedades mentales implicará sistemas de clasificación con categorías imperfectas, tal y como se manifiesta en las tasas relativamente elevadas de «comorbilidad».

FENOCOPIAS Y MIMETISMOS MÉDICOS

Varias enfermedades pueden producir síntomas semejantes a los de la depresión primaria. La Tabla 4-7 enumera diversos procesos que aparecen en la niñez y que causan estado de ánimo depresivo y/o disfunción neurovegetativa; sin embargo, dadas las limitaciones de este capítulo, en modo alguno se trata de una lista exhaustiva. Esta tabla sugiere además la necesidad de colaboración entre los profesionales sanitarios, con independencia de su adiestramiento, en favor de la salud de sus pacientes pediátricos. Si un paciente tiene depresión más otros síntomas de uno o más de estos trastornos, se debe llevar a cabo la investigación pertinente incluyendo la exploración física, estudios de laboratorio y pruebas complementarias. Sin embargo, los médicos no precisan realizar pruebas o procedimientos innecesarios si no existen indicios de estos trastornos. Al igual que en la mayoría de los aspectos de las valoraciones psiquiátricas, la exploración del estado mental puede ser un componente clave para detectar signos de una fenocopia subyacente. Por ejemplo, los niños con EDM deben mostrar un sensorio intacto sin signos de desorientación. De manera semejante, aunque el EDM puede ir acompañado de un deterioro cognitivo sutil, el grado de afectación debe ser relativamente leve en relación con el punto de partida del niño. Por el contrario, la presencia de alteraciones espectaculares en el grado de

► **TABLA 4-7** PATOLOGÍA MÉDICA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEPRESIÓN

- Trastornos neurológicos: infecciones del SNC (meningitis, encefalitis), epilepsia/crisis convulsivas, neoplasias cerebrales, migraña, hidrocefalia, apnea del sueño.
- Enfermedad infecciosa: virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA).
- Trastornos metabólicos: enfermedad de Wilson, porfiria.
- Trastornos endocrinos: tiroideos (hipo- o hipertiroidismo), paratiroideos (hipo- o hiperparatiroidismo), suprarrenales (enfermedad de Addison o Cushing), hipoaldosteronismo, posparto.
- Déficit vitamínicos: folato, B₁₂, niacina, vitamina C, tiamina.
- Enfermedades reumatológicas: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, arteritis temporal, fibromialgia, síndrome de Sjögren.
- Fármacos: esteroides, tratamientos antineoplásicos, anticonceptivos orales, opiáceos, antibióticos.
- Otros: cáncer (de todos los tipos, de órganos sólidos y linfoma/leucemia), enfermedad cardiopulmonar, insuficiencia renal/fracaso/uremia.

alerta o la capacidad cognitiva debe poner sobre aviso al clínico de posibles factores médicos que podrían complicar el cuadro clínico, como una neoplasia intracraneal o un síndrome tóxico. Finalmente, si un niño en el que se sospecha inicialmente una depresión sin enfermedad física muestra una respuesta inadecuada o atípica al tratamiento, los médicos deben reconsiderar el diagnóstico y la posibilidad de una enfermedad médica primaria que tenga como síntoma una depresión.

CONSUMO DE SUSTANCIAS

Es necesario que los clínicos evalúen a todos los niños y adolescentes que se presentan con

síntomas psiquiátricos o conductuales buscando el consumo de sustancias. En primer lugar, se ha demostrado una tasa elevada de consumo de sustancias en niños y adolescentes con depresión.^{15,151} En segundo lugar, prácticamente cualquier sustancia de abuso puede producir un estado de ánimo deprimido como síntoma de intoxicación o de abstinencia. Esto incluye las sustancias de abuso tradicionales, como el alcohol, el cannabis, la cocaína y los sedantes, pero también las drogas novedosas, como el éxtasis o la ketamina, o productos domésticos como inhalantes (pintura o disolventes) o productos de higiene (es frecuente que los colutorios bucales tengan un elevado contenido de alcohol). Los estudios han demostrado una probabilidad mayor de suicidio en los jóvenes que tienen trastornos de consumo de sustancias y del estado de ánimo, como depresión.⁴²

La detección sistemática del uso de sustancias comienza por una anamnesis meticulosa. Es sorprendente que el mayor obstáculo para determinar si un paciente está abusando de sustancias es que los clínicos no lo preguntan.¹⁶⁹ Se discute mucho la utilidad añadida de los rastreos de tóxicos en orina; algunas sustancias no se detectan o se eliminan del cuerpo con tanta rapidez como para causar un resultado negativo falso.^{128,216,268} Los estudios han demostrado que una buena historia de uso de sustancias obtenida por un clínico puede proporcionar a menudo tantos indicios como un rastreo de tóxicos en orina para detectar el consumo de sustancias.

Al igual que en todos los aspectos de la valoración psiquiátrica de los niños, surgen complicaciones peculiares cuando se intentan evaluar síntomas que provocan vergüenza al niño o causan un importante malestar en un progenitor. En consecuencia, es necesario transmitir al niño o adolescente el grado en el que se mantendrá la confidencialidad en caso de que admitan consumir sustancias. Idealmente, el clínico considera con cuidado, antes de empezar la valoración, las consecuencias de revelar u ocultar al progenitor el consumo insospe-

chado de sustancias en un paciente. Además, el clínico debe preguntar directamente respecto al uso de sustancias ilegales, y tomar en serio cualquier notificación del mismo. Sin embargo, la negativa de consumo debe interpretarse al menos con un ligero escepticismo en niños o adolescentes en los que los rasgos de presentación suscitan sospechas. Entre estas características se encuentran la presencia de alteración de conducta, antecedentes de abuso de sustancias y pertenencia a grupos de compañeros en los que el consumo de sustancias es endémico.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD COMÓRBIDOS

El grupo más frecuente de diagnósticos psiquiátricos comórbidos con la depresión en niños y adolescentes son los trastornos de ansiedad. Numerosos estudios han demostrado que la frecuencia de trastornos de ansiedad en niños con depresión oscila entre el 25 y el 75%.^{9,16} Además, la combinación de depresión y ansiedad comórbida a menudo causa más afectación que cualquiera de ellas por separado.^{21,136} Cuando están presentes, los trastornos de ansiedad a menudo anteceden al desarrollo de depresión; además, es frecuente que la ansiedad persista después de la remisión de la depresión.¹⁴⁹

Dada la prevalencia y el impacto pronóstico, los profesionales deben buscar la ansiedad comórbida en niños y adolescentes que se presentan con depresión. Las intervenciones, tanto la farmacoterapia como la psicoterapia, deben considerar la presencia de ansiedad comórbida.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

También los trastornos de la conducta alimentaria, como los trastornos de consumo de sustancias, son capaces de producir síntomas de depresión, y existe una elevada frecuencia de comorbilidad con la depresión, sobre todo en las niñas.^{150,195} La detección de los trastornos de la conducta alimentaria empieza por una historia meticulosa de restricciones en la comida o atracones, preguntas respecto a la

autoimagen corporal, interrogar respecto a intentos de perder peso y la historia menstrual. Además, la exploración física tratará de detectar signos de trastornos alimentarios, como equimosis en los nudillos o erosiones dentarias por vómitos autoprovocados, alopecia o un índice de masa corporal (IMC) anormal.¹²¹⁻¹²³ Los niños y adolescentes que sufren un trastorno de la conducta alimentaria a menudo requieren tratamiento por un equipo integrado, multidisciplinario, o en una consulta que combine profesionales de salud mental y física junto con nutricionistas y terapeutas.

Fisiopatología

En general, el presente resumen se centra de forma más explícita en las cuestiones de diagnóstico y tratamiento, dado que este volumen hace hincapié en estas cuestiones en entornos de atención primaria. Sin embargo, como se ha señalado más arriba al analizar la comorbilidad y el diagnóstico diferencial, las limitaciones del enfoque diagnóstico actual de los trastornos mentales pediátricos general, y del TDM pediátrico en particular, son en gran medida reflejo de los conocimientos limitados de la fisiopatología de estos trastornos. De forma similar, las carencias del arsenal terapéutico son el espejo de la insuficiencia de los conocimientos fisiopatológicos. Como es probable que los futuros progresos en diagnóstico y tratamiento deriven de los avances en el conocimiento de la fisiopatología, la presente sección resume la investigación actual en este campo.

Los últimos 30 años han sido testigos de un notable desarrollo de los conocimientos fisiopatológicos sobre los trastornos mentales. Estos progresos han sido especialmente destacados en el TDM pediátrico, puesto que hace sólo 25 años muchos ponían incluso en duda que los niños fueran capaces de manifestar este síndrome. Además, a medida que se ha desarrollado el conocimiento de los trastornos mentales, los investigadores son cada vez más

conscientes de la provisionalidad de la nosología actual. Con el progreso de los conocimientos fisiopatológicos, los límites nosológicos actuales entre el TDM y otros trastornos pueden modificarse. Por analogía, a medida que se ha conocido la regulación de la presión arterial y los efectos a largo plazo de elevaciones incluso leves de la misma, se han modificado los límites de lo que se considera presión arterial «normal».

Se admite que el TDM es un trastorno «complejo» desde el punto de vista de la fisiopatología. El término «complejo» tiene varias acepciones. El trastorno es complejo en tanto en cuanto puede ser producido por múltiples factores de riesgo, cada uno de ellos con un efecto relativamente pequeño sobre el riesgo. Alternativamente, el trastorno se considera «complejo» porque es probable que incluya una familia de síndromes que en parte comparten y también tienen discrepancias en la fisiopatología subyacente, y comprenden un conjunto etiológicamente heterogéneo de entidades nosológicas específicas. En la medida en que el TDM implica una fisiopatología subyacente común, este núcleo se atribuye a una perturbación de un circuito cerebral subyacente común.

Desde el punto de vista de la genética, prácticamente toda la investigación sobre el TDM ha estudiado adultos. La información respecto a las contribuciones genéticas al TDM procede de estudios de conducta y de genética molecular. Los dos conjuntos de estudios apoyan el punto de vista de que el TDM es etiológicamente complejo. Los estudios genéticos de conducta han dividido la varianza del riesgo de TDM en factores genéticos y ambientales empleando los métodos clásicos de los estudios de gemelos y de adopción. Utilizando estos procedimientos, los estudios realizados en adultos demuestran que la fisiopatología del TDM implica efectos moderados de la genética y del ambiente no compartido, explicando los factores genéticos alrededor del 40% de la varianza y los factores ambientales una parte ligeramente mayor de esta varianza. Estos estu-

dios en adultos sugieren también que hay factores del desarrollo que tienen consecuencias sobre el riesgo de TDM, pues existen informes retrospectivos de que algunos síntomas de la infancia, como la ansiedad, muestran una correlación genética poderosa con la genética que subyace al TDM del adulto.

Son muchos menos los estudios que analizan niños y adolescentes. Los estudios de familias establecen con claridad el hecho de que el TDM es un trastorno familiar: la descendencia de progenitores con TDM tiene frecuencias más altas de TDM que la de progenitores sanos. Sin embargo, estos datos suscitan interrogantes importantes. Por ejemplo, la asociación se extiende más allá del propio TDM. Los niños de progenitores con TDM no sólo tienen frecuencias más altas de este trastorno, sino también índices elevados de trastornos de ansiedad. Lo mismo que sucede con los estudios de gemelos en adultos, estos hallazgos que vinculan la ansiedad en la niñez y el TDM suscitan interrogantes respecto a la naturaleza de la relación fisiopatológica entre ansiedad y TDM. Además, tampoco está claro en qué medida las asociaciones familiares están relacionadas con factores genéticos o ambientales. Los escasos estudios de gemelos sobre síntomas o diagnóstico de TDM en la infancia y la adolescencia implican tanto factores genéticos como ambientales no compartidos.

En cuanto a los estudios de genética molecular sobre el TDM, la investigación en los adultos está en una fase relativamente incipiente. Prácticamente no hay trabajos que estudien la genética molecular del TDM pediátrico. En general, algunos de los resultados más interesantes en niños y adultos intentan delimitar la forma de interacción entre los factores genéticos y ambientales. Los estudios que tratan de analizar esta cuestión se han basado tradicionalmente en diseños de asociación, a través de los cuales se trata de localizar genes candidatos específicos. Por ejemplo, un estudio reciente se centró en un gen transportador de la serotonina, dado que existe una considerable investigación, revisada más adelante, que estudia el

papel de la disfunción serotoninérgica en el TDM pediátrico y del adulto. Este estudio demostró que un determinado polimorfismo en este gen aumentaba el riesgo de que sucesos ambientales adversos sean capaces de provocar un EDM.

La investigación reciente sobre el ambiente y la genética molecular ha tratado de definir la interacción entre los genes y el ambiente del niño en la fisiopatología de la depresión. Este énfasis es un reflejo de la abundante evidencia procedente de estudios de orientación genética que implica factores ambientales, unido a las pruebas de estudios que examinan de forma directa el impacto del estrés sobre la susceptibilidad al TDM. Por ejemplo, los estudios realizados en una cohorte prospectiva desde el nacimiento demostró que un polimorfismo funcional de la región promotora del gen del transportador de la serotonina (5-HT T) moderaba la influencia de los acontecimientos vitales estresantes sobre la depresión. De forma específica, los individuos con una o dos copias del alelo corto de este gen tenían más síntomas depresivos, más depresión diagnosticable y más tendencia al suicidio asociados a acontecimientos vitales estresantes que los individuos homocigotos para el alelo largo del gen de 5-HT T.²⁸⁵ Una serie abrumadora de hallazgos documenta anomalías en la respuesta al estrés en niños y adultos con TDM. Se ha demostrado que los acontecimientos vitales estresantes representan desencadenantes especialmente potentes de un episodio de EDM, y existen algunos datos que sugieren que esta relación posee una fuerza especial en las fases tempranas de la vida o en el primer episodio del TDM.

Desde la perspectiva de la psicobiología, numerosos datos en adultos con TDM documentan perturbaciones relativamente serias en los sistemas de respuesta al estrés. Estas perturbaciones se manifiestan en medidas del sueño o la excitación, en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y en la disfunción neural. Algunos datos retrospectivos sugieren que estas deficiencias relacionadas

con el estrés son el reflejo del impacto a largo plazo de factores estresantes que actúan durante el desarrollo. Los estudios realizados directamente en niños y adolescentes proporcionan algunos datos que avalan estos puntos de vista, puesto que el TDM pediátrico también se asocia a perturbaciones de la fisiología del estrés. Sin embargo, la consistencia y la magnitud de estas anomalías parecen menos potentes en el TDM pediátrico que en el del adulto.

Se formula la hipótesis de que tanto los factores genéticos como ambientales producen TDM alterando aspectos funcionales de un circuito cerebral subyacente. Este circuito abarca un conjunto diverso de regiones cerebrales, si bien el circuito se centra en la corteza prefrontal (CPF) y el lóbulo temporal medial (LTM). Los datos que implican a este circuito en el TDM derivan de estudios llevados a cabo con metodologías diversas. Entre ellos se cuentan estudios moleculares o de fisiología básica en roedores y primates no humanos, estudios de autopsia en adultos humanos, y estudios de imagen cerebral tanto en niños como en adultos con TDM. En términos de las regiones cerebrales específicas, hay tres estructuras que han sido objeto de atención preferente en los estudios de neuroimagen en marcha: 1) la amígdala, 2) la CPF medial comprendiendo la circunvolución del cíngulo, y finalmente 3) la CPF ventrolateral que comprende corteza orbitofrontal (COF).

El efecto de los tratamientos del TDM se atribuye a alteraciones de la actividad de este circuito. Esto sería posible a través de medios farmacológicos o psicoterapéuticos. Se ha prestado atención preferente al papel de la serotonina (5HT) en el TDM, a través de efectos sobre los circuitos cerebrales subyacentes. Cinco conjuntos de estudios implican a la 5HT en el TDM. En primer lugar, la investigación en modelos animales involucra fuertemente a la 5HT en aspectos nucleares del TDM, incluida la regulación hedónica, la ansiedad y mecanismos de la respuesta antidepresiva.^{26,27,72,88,89,189} Segundo, estudios de autopsias documentan densidades anómalas de proteí-

nas relacionadas con la 5HT en suicidas consumados, de los cuales la mayoría tienen una historia de TDM.^{13,14,174,175} Tercero, los estudios de neuroimagen documentan anomalías semejantes de la 5HT en adultos con síntomas agudos de TDM.^{72,84,139,208} Cuarto, los tratamientos eficaces contra el TDM ejercen influencias reguladoras poderosas sobre el sistema de la 5HT humano.^{56,90} Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han emergido como el tratamiento farmacológico de primera línea del TDM en adultos y en pediatría.⁹⁶ Se piensa que estos agentes tratan el TDM mejorando la capacidad de la 5HT de las neuronas del rafe de regular la CPF, el hipotálamo y el LTM.^{28,56} Finalmente, los estudios de psicobiología clínica muestran que las manipulaciones agudas del sistema de la 5HT producen variaciones distintivas de los síntomas, la bioquímica, la cognición y la actividad de determinadas regiones cerebrales en personas con TDM, en comparación con individuos sin este trastorno.^{20,37,61,85,137,146} Se han empleado manipulaciones farmacológicas agudas de la 5HT para examinar las perturbaciones de la regulación de la 5HT de la CPF, el hipotálamo y el LTM. Algunos estudios han aumentado la actividad de la 5HT mediante agonistas de 5HT. Tras la administración de un agonista, los adultos con TDM exhiben anomalías de la función de la CPF y el LTM así como secreción anormal de hormonas hipotalámicas.^{84,174,208} Otros estudios han disminuido la actividad de la 5HT por manipulación dietética, utilizando el paradigma de depleción de triptófano.^{20,92,146} Esto reduce los niveles de triptófano sérico, disminuyendo su disponibilidad para la síntesis de 5HT en el sistema nervioso central (SNC). Como se ha revisado en otro lugar, en diez estudios de catorce, el procedimiento ha inducido un aumento significativo de los síntomas de TDM en adultos con antecedentes de depresión en remisión, tratados con medicación, en comparación con personas sin medicación que nunca han estado deprimidas.²⁵⁹

Tratamiento de la depresión

Farmacoterapia de la depresión

LA CONTROVERSIAS ACTUAL ANUNCIA LA NECESIDAD DE REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DE ASIGNACIÓN ALEATORIA

En la actualidad, se ha prestado mucha atención a la farmacoterapia de la depresión en niños y adolescentes basada en la evidencia. En especial, esta preocupación se ha centrado en los ISRS, un grupo de medicamentos empleado para tratar una amplia variedad de trastornos psiquiátricos, incluida la depresión y la ansiedad, en adultos, adolescentes y niños. La era de los ISRS empezó en Estados Unidos en la década de 1980 con la aprobación de la fluoxetina. Se han desarrollado muchos otros ISRS empleados en todo el mundo.

En verano del 2003, el gobierno británico anunció una investigación respecto al empleo de la paroxetina para tratar la depresión de la infancia. Posteriormente, se ha suscitado la preocupación de que los ISRS no sólo pueden ser ineficaces, sino también más peligrosos de lo que se creía.¹³² Algunos afirman que la confusión ha aumentado por el hecho de que la industria ha financiado tres cuartas partes de los grandes ensayos clínicos sobre ISRS en adolescentes. Esta afirmación se ha basado en un metaanálisis de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria (ECCAA) empleando ISRS en personas de 5 a 18 años realizado por el *British Committee on Safety of Medicines*, que mostró una discrepancia entre los perfiles de riesgo/beneficio publicados y no publicados de varios ISRS, incluidos la paroxetina, la sertralina, el citalopram y la venlafaxina.²⁷⁴ Este metaanálisis sugirió que los riesgos superaron globalmente a los beneficios en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes con ISRS.

En febrero del 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA) exigió un cambio del etiquetado de la medicación antidepresiva basado en su investigación respecto a la seguridad de estos medicamentos en niños y adolescentes. La denominada advertencia de recuadro negro con-

sistió en el siguiente aviso: «en estudios a corto plazo realizados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos, los antidepresivos aumentaron el riesgo de ideación y conducta suicidas. Cualquiera que considere el empleo de un antidepresivo en un niño o adolescente debe sopesar este riesgo con la necesidad clínica. En los pacientes que empiezan el tratamiento se debe vigilar estrechamente la aparición de empeoramiento clínico, tendencia suicida o alteraciones inusuales de la conducta. Se debe advertir a las familias y cuidadores sobre la necesidad de una vigilancia estrecha y de comunicación con quien realiza la prescripción» (fuente: www.fda.gov). La advertencia de la FDA resume brevemente los datos en los que se basó esta recomendación: «El análisis agrupado de ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo (4 a 16 semanas) de nueve fármacos antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 ensayos con la participación de más de 4400 pacientes) ha revelado un aumento del riesgo de sucesos adversos representados por ideación o conducta suicida durante los primeros meses de tratamiento de quienes reciben antidepresivos. El riesgo de estos sucesos en pacientes que reciben antidepresivos fue del 4%, frente a un riesgo del 2% con el placebo. En estos seis ensayos clínicos no se produjeron suicidios». Finalmente, la FDA añadió al prospecto, pero no en el «recuadro negro», una advertencia de que los clínicos deben tratar de detectar con cuidado los pacientes con TB, puesto que un «episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del TB». Después de esta acción, los clínicos deben: 1) aumentar la vigilancia de su evaluación de TDM y TB en los pacientes pediátricos; 2) comunicar más los riesgos, beneficios y alternativas potenciales a la medicación antidepresiva a sus pacientes pediátricos y sus familias, y 3) potenciar la vigilancia de los posibles efectos secundarios, de la segu-

ridad y los beneficios de todos los pacientes que toman medicación antidepressiva, lo cual significa un contacto de mayor calidad y cantidad. Dada la carga de la depresión en niños y adolescentes, son necesarios más estudios. Esto supone estudios de mayor tamaño, libres de los posibles sesgos de la industria farmacéutica, con el fin de determinar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos de todos los trastornos de la infancia, incluida la patología psiquiátrica.¹⁸⁰ Además, como consecuencia de la presión del público y legal, las compañías están revelando datos previamente no publicados. Finalmente, la hoja de ruta estratégica del Instituto estadounidense de Salud Mental (NIMH, *National Institute of Mental Health*) está implicada en crear grandes redes de investigación con el fin de llevar a cabo estudios de tamaño muestral suficiente para determinar qué tratamientos son eficaces y seguros en la psicopatología infantil.

EMBARAZO. NECESIDAD DE CONSIDERAR CUÁNDO TRATAR LA DEPRESIÓN O EL TRASTORNO BIPOLAR

En todos estos medicamentos analizados para tratar la depresión y el TB, los médicos deben ser conscientes de las implicaciones terapéuticas peculiares del embarazo. De forma específica, es fundamental la consulta y la colaboración con especialistas, incluidos psiquiatras infantojuveniles y obstetras/ginecólogos, para ayudar a que las mujeres con trastornos del estado de ánimo tomen decisiones informadas sobre la medicación. A menudo esto hace necesario sopesar la necesidad de suspender o disminuir los psicofármacos durante el embarazo, debido a la preocupación respecto a los efectos sobre el feto o el recién nacido, y los posibles daños de los cambios de tratamiento, incluido el riesgo de desencadenar un episodio depresivo mayor o maníaco. El impacto de este último no sólo afectaría al feto o el niño, sino también a la madre y a todos los cuidadores implicados. Idealmente, la discusión acerca del impacto del embarazo sobre el tratamiento se debería mantener antes de la concepción.^{43,280}

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Aunque existe controversia respecto al empleo de ISRS para tratar niños y adolescentes con depresión, tal y como se muestra en la Tabla 4-8, se han realizado varios ensayos clínicos controlados con placebo y de asignación aleatoria (ECCAA) para evaluar su seguridad y eficacia. Hasta la fecha se han publicado 9 ECCAA que evalúan los ISRS en la depresión pediátrica. De ellos, tres de cuatro ensayos han mostrado que la fluoxetina es más eficaz que el placebo en el tratamiento de niños y adolescentes con depresión.^{95,97,179,244} Merece la pena señalar que sólo uno de estos tres ensayos fue patrocinado por una compañía farmacéutica, mientras que los otros tres lo fueron por el NIMH. Los autores de dos ECCAA sobre paroxetina y sertralina publicaron que sus estudios demostraban seguridad y eficacia en el tratamiento de la depresión, aunque las investigaciones de la FDA y del gobierno británico han puesto en duda estos hallazgos.^{140,262} Un ECCAA de venlafaxina más psicoterapia no demostró beneficio respecto a placebo más psicoterapia.¹⁷⁰ Sin embargo, se han realizado otros estudios negativos de venlafaxina, aunque continúan sin publicar. En 2003 la compañía farmacéutica que comercializaba la venlafaxina aconsejaba a los médicos no emplear este fármaco en los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad pediátricos. El citalopram es otro ISRS en el cual un ECCAA reciente realizado en niños y adolescentes con depresión demostró la superioridad respecto a placebo, si bien otro estudio no publicado no demostraba este efecto.²⁸⁶ En la actualidad se comercializa en Estados Unidos con un nombre comercial diferente. Dada la discordancia de estos hallazgos y el potencial de que exista un importante número de estudios negativos no publicados, el consenso actual sugiere considerar exclusivamente la fluoxetina como un ISRS eficaz. Como tal, este fármaco debería considerarse en general el medicamento de primera línea en el TDM pediátrico. Sin embargo, puesto que los datos

► **TABLA 4-8** ENSAYOS CLÍNICOS CON ISRS EN JÓVENES DEPRIMIDOS

	Wagner y cols. (2004)	Emslie y cols. (2004)	March y cols. (2003)	Wagner y cols. (2002)	Emslie y cols. (2001)	Keller y cols. (1997)	Emslie y cols. (1997)	Mandoki y cols. (1990)	Simeon y cols. (2004)
Fuente de financiación	Forest Pharmaceuticals	Eli Lilly and Company	NIMH (medicación proporcionada por Eli Lilly)	Pfizer	Eli Lilly	Glaxo Smith Kline	NIMH y Eli Lilly	Desconocida	Desconocida
Muestra	Niños y adolescentes con TDM	Adolescentes con TDM estabilizado con fluoxetina. N = 20 siguieron con fluoxetina mientras que n = 20 cambiaron a placebo	N = 439 adolescentes con TDM. Distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos: 1) TCC + fluoxetina (n = 107); 2) fluoxetina sola (n = 109); 3) TCC sola (n = 111); 4) placebo (n = 112)	N = 376 TDM moderado; exclusión: intento previo de suicidio, importante riesgo de suicidio u homicidio o antecedente de trastorno bipolar	N = 119 TDM; excluido TB y casos de alto riesgo de suicidio	N = 275 adolescentes con TDM excluyendo antecedentes suicidas	N = 96 TDM sin psicosis; excluye cualquier caso con antecedente familiar de trastorno bipolar en parientes de primer grado	N = 40 TDM; excluyendo pacientes suicidas (n = 20 venlafaxina + TCC; n = 20 placebo más TCC	N = 40
Medicación	Citalopram 20-40 mg (dosis media en muestra 24 mg/día)	Fluoxetina: 20 a 60 mg	Fluoxetina 10-40 mg	Sertralina 50-200 mg	Fluoxetina 10-20 mg	Paroxetina 20-40 mg, imipramina 200-300 mg placebo	Fluoxetina 20 mg	Venlafaxina 12.5 mg 1 a 3 veces al día (de 8-12 años) o 25 mg 1 a 3 veces al día (de 13-17 años)	Fluoxetina
Duración	8 semanas	32 semanas la fase de prevención de recaídas en un estudio de 51 semanas doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo	12 semanas	10 semanas	9 semanas (1 semana 10 mg, después de 8 a 20 mg)	8 semanas	8 semanas	6 semanas	8 semanas
Medición del resultado	<i>Children's Depression Rating Scale Revised</i> ; el criterio de respuesta se definió como la puntuación ≤28	<i>Children's Depression Rating Scale Revised</i> ; puntuación revisada de >40	Puntuación total de la <i>Children's Depression Rating Scale</i> (CDRS)	>40% de cambio sobre la CDRS inicial	CDRS	Escala de depresión de Hamilton (Ham-D) <8. o reducción del Ham-D del 50%	Impresión clínica global (CGI), CDRS	CDRS, Ham-D, <i>Children's Depression Inventory (CDI)</i> , <i>child behavior checklist</i> (CBCL)	La fluoxetina es útil
Conclusión del autor	El citalopram redujo los síntomas depresivos en un grado significativamente mayor que el placebo y fue bien tolerado	La fluoxetina fue bien tolerada y puede disminuir de forma significativa la recidiva de los síntomas de trastorno depresivo mayor en niños y adolescentes	La combinación de fluoxetina más TCC obtuvo el resultado más favorable	La sertralina es un tratamiento eficaz y bien tolerado a corto plazo en el TDM	La fluoxetina a dosis de 20 mg al día se tolera bien y es un tratamiento agudo eficaz de la depresión	La paroxetina es segura y eficaz en el tratamiento de la depresión	La fluoxetina superior al placebo en el tratamiento agudo de la depresión	La venlafaxina no es significativamente superior al placebo cuando se combina con psicoterapia	

Resultado	Las puntuaciones medias en la <i>Children Depression Rating Score</i> revisada disminuyeron significativamente más respecto a los valores iniciales con el citalopram que con el placebo, comenzando a la semana 1 y continuado en cada momento de observación hasta el final del estudio (tamaño del efecto = 2.9). La diferencia de la tasa de respuesta a las 8 semanas entre el placebo (24%) y el citalopram (36%) también fue estadísticamente significativa	El tiempo medio hasta la recidiva fue más largo en los tratados con fluoxetina que en los que cambiaron a placebo. Se estimó que hubo recidiva del 34% de los que mantuvieron la fluoxetina y el 60% de los que cambiaron a placebo	Tasa de respuesta: 1) TCC + fluoxetina 71%; 2) fluoxetina 60.6% 3) TCC sola 43.2%; 4) placebo 34.8%	Se consideró que el 69% de los tratados con sertralina y el 59% de los receptores de placebo respondieron ($P = 0.05$)	El 41% de los tratados con fluoxetina y el 20% de los tratados con placebo cumplían los criterios finales de valoración ($P < 0.01$); el 65% de los de fluoxetina y el 53% con placebo descendieron $>30\%$ en el CDRS ($P = 0.09$)	La paroxetina fue superior al placebo en la respuesta del Ham-D; la imipramina no mejor que el placebo; no hubo diferencia en el informe propio o del progenitor de la reducción de síntomas	Respuesta aguda en el 56% de los tratados con fluoxetina y el 33% de los receptores de placebo; no diferencia significativa en remisión completa	6/40 abandonaron el estudio por propia voluntad; 1 del grupo de la venlafaxina fue hospitalizado por manía	$N = 30/40$ completar con el estudio. Dos tercios de cada grupo tuvieron mejoría marcada/moderada
Efectos adversos	Frecuencia de interrupción por efectos adversos comparable en el grupo de placebo y el de citalopram (5.9% frente a 35.6% respectivamente). Los únicos efectos adversos con frecuencia superior a 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron rinitis, náuseas y dolor abdominal	Sin «efectos adversos graves». 1/20 pacientes tratados con fluoxetina suspendieron el tratamiento por agitación. 2/20 tratados con placebo suspendieron por hiperinesia (uno) y por infección (uno)	7/439 pacientes intentaron el suicidio. No hubo suicidios consumados	17/189 de los tratados con sertralina y 9/187 de los tratados con placebo continuaron el estudio. Intentos de suicidio: 2 con sertralina, 1 con placebo; ideación suicida (3 sertralina), agresividad (1 sertralina); hospitalización médica (1 sertralina, 4 placebo)	No hubo diferencia significativa entre los grupos de efectos adversos; 5 (4.6%) con fluoxetina (erupción, agitación, estreñimiento, hiperinesias, manía) y 9 (8.2%) con placebo (erupción, dolor abdominal, alopecia, ansiedad, mareo, cefalea) suspendieron por efectos adversos	Paroxetina: 11 (1 cefalea, 2 depresión, 5 ideación suicida, 2 problemas de conducta, 1 síntomas maniacos); 2) imipramina: 5 (uno de cada: dolor torácico y disnea, erupción, labilidad emocional, hostilidad, alucinaciones); 2) placebo: 2	7 individuos tratados con fluoxetina abandonaron por falta de eficacia; 4 por efectos secundarios (1 = erupción, 3 = síntomas maniacos) 19 tratados con placebo abandonaron por falta de eficacia y uno por efectos secundarios no especificados		

en los adultos no documentan diferencias sistemáticas entre la fluoxetina y otros ISRS, este punto de vista genera numerosos interrogantes. Por ejemplo, esto podría sugerir que otros ISRS diferentes de la fluoxetina podrían ser realmente eficaces, pero que los estudios disponibles no han demostrado este efecto. Alternativamente, se podría pensar que la terapéutica del TDM pediátrico es claramente diferente de la del adulto.

MECANISMO PROPUESTO

Se cree que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tratan la depresión disminuyendo su transporte desde las sinapsis al interior de las neuronas, incrementando así los niveles sinápticos de serotonina. Aparte de la respuesta clínica, el papel de la serotonina en la fisiopatología de la depresión viene avalado por la inducción de depresión por agentes que provocan depleción de serotonina.^{204,246} También se han encontrado niveles bajos de serotonina en víctimas de suicidio.²²⁸ Aunque los ISRS aumentan rápidamente la serotonina sináptica, a menudo la respuesta clínica requiere varias semanas. Estudios recientes han sugerido que esto puede ser debido a que el efecto clínico de los ISRS sea consecuencia de un aumento de la neurogénesis por el aumento crónico de serotonina.²³⁹

VIGILANCIA/EFFECTOS SECUNDARIOS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se metabolizan en el hígado. La mayoría de ellos tienen una hemivida de 24 horas, por lo que la dosificación una vez al día es la norma. La fluoxetina tiene la hemivida más larga, de un promedio de 72-96 horas en los adultos, para no mencionar el metabolito activo norfluoxetina, que tiene una vida media similar. Por lo tanto, los clínicos deben examinar con cuidado en busca de interacciones farmacológicas todos los medicamentos que toman sus pacientes, incluyendo las hierbas medicinales, los fármacos de dispensación sin receta y los suplementos.

Entre los efectos secundarios comunes de los ISRS se encuentran las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento), cefalea y disfunción sexual.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Es necesario que los pacientes que toman medicamentos serotoninérgicos, incluidos los ISRS, sean conscientes de este síndrome, y vigilar en ellos su aparición (Tabla 4-9). El síndrome se atribuye a un exceso de serotonina sináptica. El cuadro clínico incluye los siguientes: alteración del estado mental (incluidos delirium y coma), disfunción vegetativa (p. ej., hipertermia, taquicardia, presión arterial lábil), sialorrea, diaforesis, pupilas dilatadas y anomalías neuromusculares (incluida la rigidez, temblor, mioclonía y crisis epilépticas). Dado que comparten los síntomas de inestabilidad vegetativa y disfunción neuromuscular, los clínicos deben diferenciar el síndrome serotoninérgico del síndrome maligno por neurolépticos (SMN) (en el que profundizamos al tratar el uso de neurolépticos atípicos en el TB pediátrico; Tabla 14-11) en pacientes tratados con neurolépticos atípicos, puesto que estos medicamentos tienen como diana los receptores de dopamina (SMN) y serotonina (síndrome serotoninérgico). El tratamiento del síndrome serotoninérgico comprende la suspensión de la sustancia causante, mantener la hidratación, y medidas de soporte para tratar la inestabilidad vegetativa, la alteración del estado mental y la seguridad del paciente. Es típico que, una vez identificado y

► TABLA 4-9 SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

- Alteración del estado mental (delirium y coma).
- Disfunción vegetativa (hipertermia, taquicardia, presión arterial lábil).
- Sialorrea.
- Diaforesis.
- Pupilas dilatadas.
- Anomalías neuromusculares (rigidez, temblor, mioclonía y convulsiones)

con tratamiento adecuado, el síndrome serotoninérgico se resuelve en 1-3 días.

CONTRAINDICACIONES

Nunca se deberían utilizar ISRS o inhibidores de la monoamino oxidasa separados entre sí menos de 2 semanas, debido al elevado riesgo de síndrome serotoninérgico. Por su metabolismo hepático, es necesario advertir a los pacientes contra el consumo de alcohol. Finalmente, se premia a examinar con cuidado las interacciones farmacológicas, puesto que los ISRS pueden modificar la farmacodinámica de otras sustancias metabolizadas en el hígado.

Antidepresivos tricíclicos

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son un grupo de medicamentos anteriores a los ISRS que reciben su nombre por su estructura química, que consiste en tres anillos conectados. Los pocos ECCAA realizados con tricíclicos han demostrado una eficacia variable en el tratamiento de niños y adolescentes con depresión.^{107,157,249,271}

MECANISMO PROPUESTO

La propiedad antidepressiva de los ATC se atribuye a su capacidad de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando así la concentración relativa de ambas en las sinapsis.

MONITORIZACIÓN/EFFECTOS SECUNDARIOS

Entre los efectos secundarios comunes de los ATC se encuentran la sequedad bucal, estreñimiento, somnolencia, hipotensión ortostática, ganancia de peso y disfunción sexual. Estos efectos son mediados porque los ATC antagonizan los receptores muscarínicos de acetilcolina y los receptores de histamina. Los ATC se metabolizan en el hígado, en consecuencia los clínicos han de tener cuidado con las interacciones farmacológicas. Se dispone de niveles séricos de los fármacos y se deben vigilar de manera sistemática.^{224,225}

Los clínicos han de ser conscientes del potencial cardiotoxico de los ATC, sobre todo en caso de sobredosis. Existen discrepancias entre los diferentes trabajos respecto a si los ATC provocan o no alteraciones significativas en el ECG a niveles terapéuticos, incluyendo taquicardia potencial, ondas T aplanadas, prolongación de los intervalos QT y depresión de los segmentos ST.^{129,275} En la sobredosis, estas alteraciones han llevado a algunos autores a no recomendar los ATC en niños y adolescentes con depresión.²⁷²

CONTRAINDICACIONES

Los pacientes pediátricos con arritmias cardíacas preexistentes no deben tomar ATC para la depresión, debido a que se exagera la prolongación del tiempo de conducción. Los pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales pueden tener niveles séricos más bajos de ATC por inducción enzimática hepática. Los pacientes que toman simultáneamente ISRS pueden mostrar aumento de los niveles séricos de ATC a causa de la inhibición del metabolismo hepático de los mismos.

Psicoterapia de la depresión

Aparte de la medicación, la psicoterapia constituye a menudo una parte importante del tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Aunque excede el propósito de este capítulo una discusión completa de la terapia, los médicos no psiquiatras deben conocer lo básico. Además, como se ha insistido a lo largo de este capítulo, la atención óptima del niño y el adolescente con problemas psiquiátricos requiere una colaboración estrecha entre todos los profesionales implicados. Aunque resulta difícil, esta cooperación es vital en quienes reciben «tratamiento dividido», que alude a quienes acuden a un médico en busca de medicación y a un psiquiatra, psicólogo o trabajador social para la terapia.

En el tratamiento de la depresión pediátrica se emplean numerosos tipos de terapia. Cada uno tiene su idea respecto a la etiología de la depresión y la teoría del cambio necesaria para

eliminarla. Resulta difícil el estudio sistemático de la terapia debido a la necesidad de crear una terapia placebo, que sería exactamente igual a la terapia del estudio excepto porque carecería del ingrediente activo.

Uno de los tratamientos más estudiados de la depresión en todas las etapas de la vida es la terapia cognitivo-conductual (TCC). La TCC se centra en las creencias disfuncionales, denominadas distorsiones cognitivas, que hacen que la gente se sienta deprimida.¹⁸ Además, las acciones y conductas de las personas a menudo provocan más depresión. En la TCC, el terapeuta trabaja para ayudar al paciente a que sea consciente de ellas y después modifique los patrones de pensamientos y conductas automáticas contraproducentes. Parte de este cambio se produce cuando el terapeuta desafía al paciente a examinar si sus actitudes, creencias y acciones resultan útiles o si, por el contrario, carecen de fundamento y contribuyen a exacerbar la depresión. Los datos que comparan la eficacia de la TCC con la permanencia de los pacientes en lista de espera han documentado con claridad sus beneficios respecto a la «ausencia de tratamiento». Esto representa un «listón relativamente bajo» para considerar eficaz un tratamiento, dados los posibles efectos aversivos de una situación de ausencia de tratamiento en un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria. Los efectos beneficiosos de la TCC pueden derivar más de aspectos inespecíficos del contacto con los terapeutas, en contraposición con características específicas de la TCC. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico reciente demostraron que el tratamiento de los adolescentes deprimidos con TCC combinada con fluoxetina fue superior al tratamiento con fluoxetina sola.¹⁷⁹ Otro tipo de terapia utilizado para tratar la depresión en todas las fases de la vida es la terapia interpersonal (TIP). La TIP se centra en el presente, sin hurgar en el pasado, y sostiene que a menudo la depresión es consecuencia de dificultades de relación entre el paciente y los demás. En la TIP, el terapeuta interviene ayudando al paciente a ser consciente de estos

problemas interpersonales que conducen a la depresión. Los cuatro aspectos en los que se centra son el duelo, las disputas de rol interpersonales, las transiciones de rol y los déficits interpersonales. Tres ECCAA sobre la TIP demostraron que es factible y eficaz en el tratamiento de adolescentes deprimidos.^{196,198,199}

A menudo se utiliza también la terapia de familia para tratar la depresión pediátrica. Existen numerosos modelos de terapia de familia, pero la mayoría implican reunir a las familias para examinar su contribución a la depresión. La terapia de familia no trata de culpar a nadie de provocar psicopatología. La evidencia que avala la terapia de familia para la depresión procede de estudios de seguimiento a largo plazo que demuestran la importancia del funcionamiento de la familia de un paciente deprimido en la prevención de la recaída.^{190,191} Sin embargo, los datos disponibles sugieren que este tratamiento no aporta muchas ventajas sobre la TCC tradicional.³⁹

► TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICO

Introducción

Nuestro conocimiento del TB pediátrico es mucho más limitado que el de la depresión unipolar. Igual que con el TDM, en el pasado había una extendida creencia de que los niños no podían tener episodios maníacos. Aunque algunos mantienen esta percepción, la investigación actual indica que el TB puede ocurrir y de hecho ocurre en niños. El TB pediátrico se encuentra entre los aspectos más activos y controvertidos de la investigación de la psiquiatría infantojuvenil, sobre todo en lo que respecta a los límites apropiados del diagnóstico.^{106,111,278} Esta sección del capítulo va a centrar la atención del clínico en los aspectos actuales del diagnóstico y la terapéutica en el TB pediátrico.

La investigación sobre el TB ha ido por detrás de la que aborda la depresión pediá-

trica, en parte por el desacuerdo respecto al diagnóstico. Aunque ha emergido un consenso sobre las modificaciones apropiadas de los criterios del DSM de depresión y sus subtipos en niños y adolescentes, persiste la discusión sobre los criterios diagnósticos de TB en estos grupos de edad. Algunos sugieren utilizar en los niños y adolescentes los mismos criterios que en los adultos. Otros indican que el TB pediátrico presenta un cuadro fundamentalmente diferente en los niños respecto al de los individuos de más edad. Sin consenso sobre los criterios diagnósticos, resulta difícil estudiar las características clínicas clave del trastorno. Por ejemplo, existen pocos datos respecto a la prevalencia de TB pediátrico en la comunidad. Aunque los estudios epidemiológicos iniciales sugerían que este trastorno es considerablemente más raro que el TDM o los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes, algunos investigadores sugieren que estas cifras son inexactas por aplicar a niños y adolescentes criterios más válidos para los adultos. Sin embargo, ha surgido un consenso generalizado de que el TB pediátrico es un cuadro muy grave con un efecto cuando menos tan disruptivo sobre las vidas de los niños y adolescentes como el TDM. De hecho, la mayoría de los clínicos que trabajan con trastornos mentales pediátricos reconocen el TB como el cuadro más grave.

Dilemas diagnósticos en el TB pediátrico: euforia frente a irritabilidad, duración del episodio maniaco y comorbilidad

Tres cuestiones contribuyen a la dificultad de diagnosticar la manía, y a su vez el TB, en los niños: 1) si es fundamental un estado de ánimo elevado frente a irritable para el diagnóstico y, en caso contrario, cómo diferenciar la irritabilidad de la manía de la de otras enfermedades; 2) duración mínima del episodio maniaco; 3) diagnósticos comórbidos. Los clínicos que conocen estas cuestiones están mejor preparados para un diagnóstico y tratamiento apropiado del TB pediátrico. El procedimiento

diagnóstico del TB es el mismo que se ha esbozado antes a propósito del TDM, aunque es evidente que los clínicos han de determinar si se ha producido un episodio maniaco o hipomaniaco.¹

¿ESTADO DE ÁNIMO ELEVADO, EXPANSIVO O IRRITABILIDAD?

Como se muestra en la Tabla 4-2, el criterio A de la definición de episodio maniaco del DSM-IV-TR requiere la presencia de un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable que se diferencia del estado inicial, de >7 días de duración para un episodio maniaco o > 4 días (pero <7 días) en el episodio hipomaniaco. El estado de ánimo elevado/expansivo rara vez se ve fuera de la manía, mientras que la irritabilidad es bastante ubicua en la psicopatología del niño. Los investigadores no están de acuerdo respecto a si el humor elevado debe exigirse para diagnosticar manía, pero se necesitan varios síntomas B basándose en cuál es el humor presente (>3 si el humor elevado/expansivo o >4 si sólo existe un humor irritable). Para diferenciar la irritabilidad debida a TB de la producida por depresión u otra psicopatología, se requiere que la irritabilidad esté acompañada de otras manifestaciones de un episodio maniaco o hipomaniaco. Es decir, que la irritabilidad debe seguir una evolución episódica e ir acompañada de otros síntomas neurovegetativos, como una disminución de la necesidad de sueño, grandiosidad, fuga de ideas, etc. Además, para establecer el diagnóstico de hipomanía, la irritabilidad debe ser perceptible por los demás, y ha de ser muy perturbadora para el diagnóstico de manía.

¿DURACIÓN DE LOS EPISODIOS?

La segunda cuestión relacionada es la duración mínima de los síntomas de un episodio o ciclo afectivo. El DSM-IV-TR define con claridad los episodios maniacos como períodos de humor aberrante, diferente del estado de ánimo normal de partida del individuo, con síntomas asociados que duran un mínimo de 4 días en el episodio de hipomanía o 7 días en el episodio

maníaco. El DSM-IV-TR afirma también que se puede utilizar el término de «ciclación rápida» para designar a alguien que experimenta al menos cuatro episodios afectivos por año. Sin embargo, algunos han difuminado estas definiciones de «ciclo» y «episodio» para permitir que los niños con alteraciones del humor extremadamente breves encajen en estas definiciones del DSM-IV-TR. Estos episodios truncados, que no se encuentran en el DSM-IV-TR, se conocen a menudo como: 1) «ciclación ultrarrápida» para describir los que experimentan cambios del humor cada pocos días, y 2) «ciclación ultradiana» aludiendo a los episodios de minutos de duración que aparecen 4 o más veces al día.¹⁵⁴ Sin embargo, sólo a aquellos niños y adolescentes que cumplen los criterios de duración del episodio del DSM-IV-TR, es decir 4 días o más (episodio hipomaníaco) o 7 días o más (episodio maníaco), puede diagnosticarse con confianza un TB.»

COMORBILIDAD: ¿FACTOR DE CONFUSIÓN DIAGNÓSTICA O TRASTORNO SIMULTÁNEO?

La tercera cuestión que contribuye de dos formas a la dificultad de diagnosticar TB es la comorbilidad. En primer lugar, es raro que un niño determinado tenga sólo TB; más bien, la mayoría de los niños con TB tienen trastornos psiquiátricos comórbidos, que quiere decir que los presentan simultáneamente. Estos trastornos comórbidos comprenden, pero no se limitan a, los trastornos de ansiedad, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta y trastornos de consumo de sustancias. Por lo tanto, el dilema diagnóstico a menudo no es «TB o uno de los otros trastornos comórbidos» sino ambos, TB más uno o más procesos comórbidos. Segundo, las definiciones del DSM-IV-TR de estos trastornos psiquiátricos comórbidos tienen una considerable superposición con la definición de TB. Este problema ha sido más evidente en el caso del TDAH, en el que la hiperactividad y la tendencia a distraerse de un niño irritable con TDAH se pueden considerar erróneamente como síntomas de manía. Sortear estas dificultades diag-

nósticas no es trivial, puesto que tienen graves implicaciones terapéuticas y pronósticas.

GUÍA PASO A PASO PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL TB

Habiendo formulado los tres dilemas del diagnóstico de TB en niños y adolescentes: 1) humor elevado, expansivo frente a irritabilidad, 2) duración del episodio y 3) comorbilidad, ¿cómo pueden los clínicos evaluar y diagnosticar adecuadamente a pacientes concretos?

El proceso de evaluar un TB en un niño o adolescente debe seguir el mismo enfoque esbozado en la sección sobre TDM. Debería comprender: 1) el empleo de múltiples informadores, incluyendo el paciente pediátrico, los progenitores y profesores (estos últimos una vez obtenida parte de la información); 2) entrevistar al paciente pediátrico y a sus progenitores juntos y por separado con el fin de obtener una descripción detallada de los antecedentes médicos y psiquiátricos y del cuadro actual; 3) revisar las evaluaciones relevantes que se hayan podido realizar antes de la consulta respecto a un posible diagnóstico de TB, incluidas las valoraciones escolares, psicológicas, educativas y médicas/neurológicas recientes.

De forma simultánea, el contenido de la evaluación de un TB en un niño o adolescente debe centrarse en determinar si los síntomas del paciente pediátrico son compatibles con un diagnóstico de TB. Por necesidad, los clínicos deben considerar la alternativa, por ejemplo, de que los síntomas del niño no se deban a TB, sino a otro proceso. El diagnóstico diferencial del TB pediátrico incluye: 1) procesos psiquiátricos que con frecuencia son comórbidos (simultáneos) con el TB o que presentan síntomas diagnósticos superpuestos; 2) patología médica no psiquiátrica que causa síntomas semejantes a los de la manía (Tabla 4-10); 3) trastornos por consumo de sustancias.

Antes de considerar cada uno de estos grupos de trastornos en el diagnóstico diferencial del TB, se deben formular algunas advertencias. Lo primero y principal es que los clínicos deben ser conscientes de que el diag-

► **TABLA 4-10** PATOLOGÍA MÉDICA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO BIPOLAR

- Trastornos neurológicos: infecciones del SNC (meningitis, encefalitis) epilepsia/crisis (epilepsia del lóbulo temporal), neoplasias cerebrales, accidente vascular cerebral/ictus, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral, síndrome de Klein-Levin
- Enfermedad infecciosa: virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA)
- Trastornos metabólicos: enfermedad de Wilson, porfiria, síndrome de Klinefelter
- Trastornos endocrinos: hipertiroidismo, síndrome carcinoide, posparto
- Déficit vitamínicos: B₁₂, niacina (pelagra)
- Reumatológico: lupus eritematoso sistémico
- Medicamentos: corticosteroides, ciclosporina, baclofeno, isoniazida, drogas de abuso (anfetaminas, cocaína, alucinógenos, opiáceos, fenciclidina), psicotropos (incluyendo ISRS, ATC, IMAO, carbamazepina, metilfenidato/psicoestimulantes)
- Otros: insuficiencia renal/fracaso/uremia

nóstico es un proceso, no simplemente una meta. Este proceso diagnóstico requiere un contraste de hipótesis constante para asegurar que, a medida que el niño se desarrolla, las variaciones de los síntomas y de la afectación funcional se incorporan a su diagnóstico. Dicho de otra manera, el que un niño no tenga un TB cuando se evalúa a los 7 años de edad no significa que no pueda tenerlo al ser valorado a los 12 años. Segundo, algunos niños y adolescentes no encajan con precisión en un único diagnóstico del DSM-IV-TR, sea TB u otros. En esta situación, los clínicos deben pedir consulta a un psiquiatra infantojuvenil, retroceder para considerar un diagnóstico diferencial más amplio de los síntomas de su paciente, y tratar aquellos procesos de los cuales se cumplen plenamente los criterios diagnósticos, por ejemplo TDAH, depresión.

Diagnóstico diferencial del TB pediátrico

OTROS PROCESOS PSIQUIÁTRICOS

Como se ha mencionado antes, varios procesos psiquiátricos se encuentran en el diagnóstico diferencial del TB en niños y adolescentes. Algunos de estos cuadros tienen criterios diagnósticos que se superponen a los del TB, en especial el TDAH. Otros comparten rasgos nucleares de disregulación afectiva, como los

trastornos de ansiedad, los trastornos con exteriorización (como el trastorno de conducta o trastorno oposicionista desafiante [TOD]) y los trastornos de consumo de sustancias. Para complicar aún más las cosas, todos ellos pueden coexistir con el TB.

Los clínicos deben determinar con cuidado si cualquiera de estos diagnósticos encaja con mayor precisión en un paciente concreto como el problema primario de presentación, o si un niño o adolescente con TB tiene comorbilidad con uno de estos trastornos. En lo que se refiere al TDAH, se ha trabajado mucho en su diferenciación del TB.^{24,47,109} Tanto el TDAH como la fase maníaca del TB comparten rasgos de falta de atención, actividad física y energía excesivas, rapidez en el habla y el trastorno de concentración. Sin embargo, el TB, tal y como figura en el DSM-IV-TR, requiere como rasgo principal un estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, fácil de diferenciar del humor normal del niño, que dura la mayor parte del día, durante al menos 4 días (episodio hipomaníaco) o 7 días (episodio maníaco). La tendencia a la distracción que sigue una evolución episódica, fluctuando a la vez que el humor, podría formar parte de un episodio maníaco de TB. Por el contrario, la tendencia a la distracción no episódica sería más probable en un TDAH. Los clínicos pueden derivar los pacien-

tes para la realización de tests psicopedagógicos, incluidas medidas de la atención y de la inteligencia, con el fin de evaluar de forma más completa a los niños en los que se sospechan tanto TDAH como TB, además de determinar si existen otros trastornos del aprendizaje que necesitan tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico de TDAH en el seno de un TB requiere una valoración psiquiátrica exhaustiva, y no sólo los resultados de estos tests. La información obtenida de la consulta del clínico con otras personas importantes en la vida del paciente, incluidos progenitores, profesores y personal de actividades extraescolares, a menudo ayuda a los clínicos a valorar la comorbilidad psiquiátrica en pacientes pediátricos que pueden tener un TB.

El término «trastornos de conducta con paso a la acción (*acting-out*)» se ha aplicado tanto al diagnóstico de TDAH como al trastorno oposicionista desafiante y al trastorno de conducta. Estos procesos a menudo complican el diagnóstico de TB en niños y adolescentes. Lo mismo que sucede con el TDAH, los clínicos deben evaluar con cuidado la presencia de criterios de episodio hipomaniaco/maníaco, es decir el período de 4-7 días de estado de ánimo aberrante elevado/expansivo o irritable, para diferenciar el trastorno bipolar del trastorno de conducta o el TOD.

Los clínicos deben considerar también la depresión unipolar en el diagnóstico diferencial del TB. De forma específica, los datos sugieren emplear con más precaución y juicio los fármacos antidepresivos en niños o adolescentes que se presentan con depresión muy grave, caracterizada por retardo psicomotor extremo o hipersomnía, si se acompaña de psicosis, o aparece en individuos con familiares de primer grado con TB. Es importante que esto no significa que los pacientes pediátricos con depresión y cualquiera de estas tres características sean necesariamente bipolares o que deban ser tratados como trastorno bipolar. Lo que está justificado más bien es una supervisión especialmente estrecha de este tipo de pacientes.

MIMETISMOS MÉDICOS

La Tabla 4-10 enumera la patología médica que se sabe provoca manía. Lo mismo que sucede con la depresión, no es necesario que los clínicos recurran al laboratorio para evaluar cada uno de estos procesos. Sin embargo, es de vital importancia que los clínicos consideren, basándose en su evaluación del paciente pediátrico, si uno de esos trastornos médicos podría estar causando síntomas de manía en un determinado paciente. Si así es, está justificado realizar la valoración pertinente, incluyendo la exploración física, pruebas de laboratorio u otras pruebas, o consulta a otros especialistas.

Numerosos medicamentos, hierbas medicinales y suplementos dietéticos pueden provocar síntomas semejantes a los de la manía. Los clínicos deben realizar una anamnesis cuidadosa de las sustancias empleadas recientemente por el niño. Esto comprende una historia abierta, apropiada a la fase de desarrollo, con el progenitor y el paciente juntos y por separado, que no sólo interroga acerca de los fármacos prescritos sino también sobre los medicamentos de libre dispensación, hierbas medicinales y suplementos. Es bien sabido que los psicotropos, incluidos los ISRS y los psicoestimulantes, así como medicamentos no psiquiátricos, por ejemplo los esteroides, pueden provocar manía.^{65,83,112,147,215}

Los clínicos deberían estar especialmente atentos a la aparición de irritabilidad extrema o manía después del inicio de medicamentos psiquiátricos, incluidos los antidepresivos (p. ej., ISRS) y estimulantes (p. ej., metilfenidato o dextroanfetamina). Además, como se ha analizado antes, la irritabilidad no constituye en los niños un síntoma específico de TB, sino que puede ser una característica diagnóstica de TDM o de trastornos de ansiedad en pacientes pediátricos. En estas circunstancias, el clínico debe pedir consulta inmediata a otro experto en patología mental pediátrica. A la espera de la consulta, se debería suspender el posible fármaco desencadenante, vigilando si disminuyen en el paciente los síntomas maníacos. La manía inducida por fármacos o sustancias no es la misma entidad diagnóstica

que el TB, cuyo diagnóstico exige de forma explícita que los síntomas no se deban a la ingestión de una sustancia, legal o ilegal.

CONSUMO DE SUSTANCIAS

Numerosas sustancias de abuso pueden provocar desinhibición o alteraciones del humor compatibles con manía. Los clínicos deben tener un elevado índice de sospecha de abuso de sustancias al evaluar trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos. Lo mismo que sucede con el TDM, esta valoración empieza por realizar una anamnesis abierta y no enjuiciadora con el paciente y los progenitores por separado. Los estudios han demostrado un aumento del riesgo de trastornos por consumo de sustancias en adolescentes con TB, en comparación con los niños con TB.²⁷⁶ El tratamiento de los jóvenes con TB y trastornos por consumo de sustancias requiere un enfoque de colaboración en equipo, puesto que los dos trastornos juntos provocan más morbilidad, mortalidad y consumo de recursos sanitarios que cualquiera de ellos por separado.¹²⁵

Fisiopatología del trastorno bipolar pediátrico

¿Qué es lo que causa el TB en niños y adolescentes? La respuesta simple es que los investigadores todavía no han identificado una causa única. Lo mismo que el TDM, el trastorno bipolar es un proceso patológico multifactorial. Además, como ya se ha comentado, las investigaciones sobre el TB son más complicadas que las del TDM por diversas razones, incluido el hecho de que este campo de investigación es más reciente y las discusiones respecto a los fenotipos diagnósticos considerando el desarrollo están menos resueltas en el TB.

Sin embargo, en algunos aspectos, la investigación de la causa del TB es más sencilla que la de la depresión unipolar, debido a que los episodios maníacos verdaderos son una entidad homogénea, fácil de reconocer, sobre todo en adultos. Esto no sucede en los EDM, que a

menudo se caracterizan, como se ha dicho, por síntomas menos claros y la frecuente comorbilidad con ansiedad.

Los estudios de TB en pacientes y sus familias a lo largo de todas las fases de la vida han hecho progresar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología del TB en niños y adolescentes, y siguen haciéndolo en la actualidad. Los polos de atención de esta investigación incluyen los circuitos neurales, los mecanismos intracelulares, la genética y la fisiología del sueño.

Circuitos cerebrales

CONEXIÓN DE LA CONDUCTA CON LA NEUROIMAGEN

El objetivo de la investigación neuropsiquiátrica del TB es identificar los circuitos cerebrales que muestran aberraciones específicas a través del estudio de los cerebros de personas con TB, de forma que sea posible diseñar tratamientos dirigidos para corregir estas alteraciones. Existen tres métodos de estudiar la función cerebral en personas con TB. Primero, los investigadores han evaluado personas cuyas lesiones cerebrales, por ejemplo las producidas tras la cirugía cerebral, causan síntomas conductuales semejantes a la manía. En segundo lugar, las técnicas de neuroimagen, que comprenden la imagen por resonancia magnética (RM) y la tomografía de emisión de positrones (PET; generalmente empleada sólo en adultos debido a la exposición a radiación), hacen posible evaluar alteraciones en pacientes con TB. Tercero, las medidas conductuales, como los tests neuropsicológicos, nos permiten examinar trastornos cognitivos en personas con TB. Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que en el núcleo del TB se encuentran trastornos en los lóbulos frontal y temporal.

Las estructuras del lóbulo temporal que participan en el TB son la corteza orbitofrontal (COF) y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL). Como su nombre indica, la corteza orbitofrontal es aquella parte de los lóbulos frontales situada inmediatamente por

encima de los ojos. Su papel en la regulación de las emociones se identificó en estudios de personas que sufrieron lesiones cerebrales mucho antes de la existencia de la tecnología de imagen cerebral. Quizá el caso más famoso es el de Phineas Gage, un trabajador del ferrocarril que sobrevivió después de que una barra de hierro atravesara su cráneo, desde debajo del ojo hasta la parte alta del cráneo, en un accidente acaecido en el siglo XIX. Después de ello, Gage perdió su serena manera de ser. Se volvió inestable, lábil y propenso a la cólera; en resumen, presentaba síntomas semejantes a los del TB. Científicos modernos han empleado técnicas de neuroimagen del cráneo de Gage para determinar que la barra de hierro lesionó su COF.⁶⁸ La RM funcional de adultos con TB ha demostrado alteraciones de la COF durante la realización de la tarea de interferencia cognitiva de Stroop.³⁰ Este y otros estudios han conducido a la hipótesis de que la COF desempeña un papel en la inflexibilidad cognitiva y emocional del TB.^{232,233}

La CPFDL es la segunda región de los lóbulos frontales con una hipotética participación en el TB. La CPFDL, como sugiere su nombre, está localizada en la zona rostral de los lóbulos frontales (hacia la parte alta del cráneo). Está implicada en diversas funciones, como es el desplazamiento de la atención de un estímulo al siguiente. Numerosos estudios, incluidos varios realizados en adultos y uno en niños y adolescentes, han demostrado un trastorno de la atención en el TB en todos los estados de ánimo, incluida la manía, la depresión y la eutimia.^{59,60,82,200,234,235} La evidencia que corrobora la disfunción de la CPFDL en el trastorno bipolar procede de estudios de imagen por RM que han demostrado una disminución de su volumen y densidad.^{81,86,168,240}

Estudios recientes han involucrado también al estriado en la fisiopatología del TB. Cuatro estudios de imagen funcional por RM, realizados en pacientes con TB (dos en adultos y dos en jóvenes), han informado acerca de un aumento de la activación neural en los pacien-

tes en comparación con los controles. Estos estudios utilizaron paradigmas con caras o imágenes emocionales,^{288,289} una tarea de interferencia,²⁹⁰ una tarea de memoria de trabajo espacial²⁸⁹ o una tarea diseñada para generar afecto.²⁹¹ Blumberg y cols.²⁹² han sugerido que las anomalías del estriado están presentes en adolescentes con TB, y que los déficit de la corteza frontal se desarrollan más tarde.

Las estructuras del lóbulo temporal cuya participación se ha demostrado en el TB pediátrico comprenden la amígdala y el hipocampo. Aunque su tamaño es pequeño, la amígdala es grande en cuanto a sus conexiones funcionales con otras regiones cerebrales, incluida la COF y el hipocampo, y se ha formulado la hipótesis de que está en el centro de la regulación emocional, incluido el aprendizaje en situaciones de recompensa y castigo.^{71,73,115,135,160} Los estudios de RM en adultos son discordantes y revelan un aumento de tamaño, disminución o ausencia de cambio. Los del TB pediátrico han detectado una disminución del volumen de la amígdala, lo cual sugiere que el TB pediátrico puede tener diferencias en el neurodesarrollo respecto al TB de comienzo en el adulto.^{5,6,29,36,79,214} El hipocampo es otra estructura del lóbulo temporal que participa en la memoria, que se supone involucrada en el TB. Aunque la mayor parte de los estudios de TB en adultos no han detectado diferencias del volumen del hipocampo en comparación con los controles sanos, un estudio realizado en adolescentes con TB sí detectó una disminución del volumen del hipocampo.^{5-7,29,36,120,240,251} Por lo tanto, los estudios de las estructuras del lóbulo temporal, incluidas la amígdala y el hipocampo, proporcionan evidencia de que el TB pediátrico puede ser diferente del TB de comienzo adulto más típico desde el punto de vista del neurodesarrollo.

En consecuencia, el trabajo actualmente en marcha que unifica las alteraciones cerebrales y conductuales características en niños y adolescentes tiene el potencial de identificar el núcleo fisiopatológico responsable del TB. En la actualidad, el mayor énfasis de la investigación recae en las estructuras frontotemporales.

INDICIOS INTRACELULARES

Hemos aprendido mucho respecto a la causa posible del TB a partir de la farmacología de los medicamentos empleados para tratar el trastorno. Los estudios han demostrado que el litio y el valproato, dos de los fármacos más comunes empleados en el tratamiento del TB, ejercen su efecto sobre las cascadas intracelulares de segundo mensajero, más que sobre la sinapsis neuronal. Los sistemas de segundo mensajero son responsables de la amplificación de las señales desde el exterior de la célula al interior de la misma, dando lugar a cascadas químicas que modifican la traducción del ADN y el ARN, y regulan la síntesis proteica. Por lo tanto, una pequeña variación en un mensajero químico puede dar lugar a grandes alteraciones de la función celular. Se formula la hipótesis de que el litio ejerce su efecto estabilizador del ánimo disminuyendo las concentraciones de mioinositol por inhibición de la inositol monofosfatasa.¹⁷⁴ A niveles relevantes en terapéutica, esto tiene como consecuencia una disminución de la concentración de mioinositol, cuyos efectos se prolongan hasta una disminución de la síntesis proteica.¹⁹³ Sin embargo, lo mismo que sucede con los anti-depresivos empleados para tratar la depresión, existe un intervalo de tiempo entre esta alteración bioquímica y el efecto clínico. El litio y el valproato actúan también inhibiendo la vía de la proteincinasa C, otra cascada de segundo mensajero.^{171,174} Estudiando los efectos intracelulares de los medicamentos utilizados en la actualidad para tratar el TB, los científicos confían en lograr dos objetivos. Primero, conoceremos posibles alteraciones biológicas responsables del TB. Segundo, seremos capaces de diseñar intervenciones específicas, incluidos fármacos novedosos, para tratar o incluso evitar la morbimortalidad por TB.

GENÉTICA

Es de esperar que en el futuro los científicos identifiquen el gen o los genes responsables del TB. Por desgracia, no existe en la actualidad un gen o prueba genética únicos disponibles para el TB. Se han identificado varios

genes candidatos, en gran parte por estudios realizados en adultos, que incluyen regiones de los siguientes cromosomas: 6p, 6q, 10p, 11p, 13q, 20p, 22p.^{58,184,242} Además, los estudios no han demostrado una herencia mitocondrial del TB.¹⁸⁸

Existen razones para el optimismo respecto a la identificación de los genes responsables del TB pediátrico. Por ejemplo, la evidencia sugiere que cuanto más precoz es el inicio de los síntomas de TB, mayor es la cantidad de «carga genética» que uno tiene.²⁵³ Varios estudios actualmente en marcha han utilizado análisis de ligamiento para evaluar tríadas (un hijo con TB más dos progenitores) en busca de marcadores genéticos de TB; esta técnica es más potente y eficiente que la simple búsqueda de marcadores genéticos en individuos afectados.²⁴³

SUEÑO/RITMOS CIRCADIANOS

Las alteraciones del ritmo del sueño son rasgos diagnósticos tanto en la depresión como en el TB. En el contexto del episodio maníaco, los pacientes con TB tienen insomnio sin el síntoma de fatiga que habitualmente le acompaña. Algunos estudios han demostrado que en adultos con TB los ritmos circadianos son anormales.²⁶⁷ Además, la privación del sueño puede desencadenar un episodio maníaco en personas con TB.²⁶⁶ La disminución de la duración del sueño en las noches previas puede predecir episodios maníacos incipientes.¹⁶¹ Los estudios del sueño en adultos jóvenes (de 18 a 35 años), han mostrado que, al compararlos con controles sanos, los adultos con TB o depresión tienen anomalías polisomnográficas semejantes, que sugieren que los dos grupos de pacientes comparten una alteración en la disfunción del sueño.¹²⁶ En lo que se refiere a niños con TB, la disminución de la necesidad de sueño es uno de los síntomas más útiles para diferenciar el TB de otros procesos, sobre todo el TDAH.¹¹⁰ Futuros estudios revelarán cuál es el mecanismo central responsable de las alteraciones del sueño características de la manía y, a su vez, qué es lo que revelan estos mecanismos sobre el proceso TB.

Tratamiento del TB

El tratamiento del TB en niños y adolescentes no sólo se complica por las cuestiones diagnósticas ya discutidas, sino también por la falta de ECCAA. Esto es válido tanto para las intervenciones farmacológicas como de psicoterapia. Sin embargo, están en marcha ensayos clínicos sobre ambas, y se confía en que proporcionarán información útil sobre la cual basar las decisiones clínicas. Mientras tanto, los clínicos de primera línea deben tomar decisiones informadas cuando intentan ayudar a los niños y a sus familias en la lucha contra el TB. Los clínicos deberían estar abiertos a consultar con psiquiatras infantojuveniles cuando consideran el tratamiento de pacientes pediátricos con TB, sobre todo si se trata de preadolescentes, puesto que estos pacientes requieren una planificación del tratamiento más compleja e integral.

¿Qué es un «estabilizador del ánimo»? El término «estabilizador del ánimo» se utiliza con frecuencia para describir fármacos empleados para tratar el TB. Lo han utilizado tanto los clínicos como la industria farmacéutica desde la década de 1980 aludiendo a medicamentos capaces de reducir la variabilidad del humor, disminuyendo los episodios tanto maníacos como depresivos.¹³⁸ Sin embargo, es necesario que los clínicos sean conscientes de que este término no tiene la connotación de una propiedad farmacológica específica o definición de un medicamento.²⁸² De hecho, las guías de práctica clínica sobre trastorno bipolar de la Asociación estadounidense de Psiquiatría (*American Psychiatric Association*) del 2002 se abstienen de manera específica de utilizar el término estabilizador del ánimo por su falta de precisión farmacológica.⁴ Estamos a la espera de más investigación farmacológica para determinar el mecanismo a través del cual los medicamentos actuales y futuros reducen la variabilidad del humor. Mientras tanto, los clínicos deben sopesar los riesgos y beneficios potenciales de iniciar o modificar las intervenciones terapéuticas, tanto farmacológicas como psicoterapéuticas, en niños y adolescentes con TB.

Dada la falta de datos referentes a pacientes pediátricos, a menudo los clínicos han de emplear tratamientos estudiados sólo o fundamentalmente en adultos con TB. En la actualidad, la lista siguiente representa los medicamentos e indicaciones aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA): 1) el litio está aprobado desde la edad de 12 años para la manía aguda y el tratamiento de mantenimiento del TB; 2) el valproato está aprobado en adultos con manía aguda; 3) la lamotrigina es un antiepiléptico atípico (AEA) novedoso aprobado para el tratamiento de mantenimiento; 4) la olanzapina, la risperidona y la quetiapina son neurolépticos atípicos aprobados para adultos con manía aguda; 5) la lamotrigina y la combinación de fluoxetina más olanzapina están aprobados para adultos deprimidos con TB.

A continuación se presenta una discusión basada en la evidencia sobre los agentes farmacológicos más importantes utilizados en el tratamiento del TB. Donde es posible, se hace referencia a estudios pediátricos; en caso contrario, se analizan los hallazgos importantes de pacientes adultos.²³ El tratamiento psicofarmacológico de un niño o adolescente con TB se complica porque es necesario considerar los siguientes factores: 1) tratamiento de la manía y/o del potencial de desarrollar manía; 2) tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica, incluida la depresión, ansiedad, TDAH, etc.; 3) educación de los pacientes y sus progenitores sobre los efectos secundarios y su vigilancia activa, incluidos los síntomas físicos, agitación, tendencia al suicidio, y los síndromes específicos de la medicación (p. ej., síndrome serotoninérgico [ISRS y antipsicóticos atípicos], síndrome metabólico, síndrome maligno por neurolépticos, y reacciones distónicas [antipsicóticos típicos y atípicos]). Los parámetros de práctica clínica de Kowatch y cols. sugieren que el tratamiento de primera línea del TB pediátrico debe comprender una sustancia contra la manía, incluyendo uno de los siguientes: litio, valproato, carbamazepina, o un antipsicótico atípico (p. ej., risperidona, olanzapina o quetiapina). Aunque el trata-

miento farmacológico empieza en forma de monoterapia, las necesidades de un paciente concreto, incluidos los factores mencionados más arriba, pueden hacer necesaria la utilización prudente de más de un psicotropo. En esta situación, los clínicos deben ser advertidos de *empezar con dosis bajas y avanzar lentamente* respecto a las dosis, evitar añadir/ajustar demasiados medicamentos de forma simultánea (obviando así la confusión respecto a cuál de las sustancias está mejorando o empeorando el funcionamiento del paciente) y finalmente pedir consulta con un psiquiatra infantojuvenil experimentado si se contempla la polifarmacia.²⁹⁵

Litio

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

El litio es una sal iónica utilizada para tratar la depresión y la manía desde finales del siglo XIX. Los estudios sobre TB en adultos han demostrado que quienes interrumpen el litio tienen un aumento al triple de las recaídas y un incremento de 7.5 veces en los intentos de suicidio.^{254,256} Es importante que el riesgo de recaída aumenta si el litio se suspende rápidamente, es decir, en 3 semanas o menos. Varias series de casos prospectivas abiertas así como revisiones retrospectivas de historias clínicas de niños y adolescentes con un trastorno de la regulación emocional grave y TB indican el beneficio terapéutico del litio.^{12,23,41,53,116,134,187,260,281}

Un estudio abierto determinó una frecuencia de respuesta del 38% en niños y adolescentes con TB.¹⁵³ Un gran estudio doble ciego controlado con placebo encontró que el litio era eficaz en adolescentes con TB y trastornos secundarios de consumo de sustancias.¹⁰⁹

MECANISMO PROPUESTO

El mecanismo de acción propuesto del litio es sobre las vías de segundo mensajero en el interior de las células. Esto es relativamente novedoso, puesto que la mayoría de los psicofármacos actúan a nivel de las sinapsis. Se ha demostrado que la vía del inositol fosfato es un importante sistema de segundo mensajero, que transmite

señales desde el exterior de las células a los orgánulos intracelulares, lo que a su vez activa una cascada de respuesta amplificada. Tanto los trabajos *in vivo* como *in vitro* sugieren que el litio puede disminuir la manía reduciendo el mioinositol anormalmente alto, un metabolito que forma parte de la cascada del inositol fosfato.^{171,192-194,229} Esto también se ha demostrado en niños con TB.⁶⁹ Además, varios estudios han demostrado que la administración crónica del litio aumenta los niveles de la proteína neuroprotectora BCL-2.¹⁷³ Por tanto, el papel del litio de disminuir la manía y tratar la depresión puede ser consecuencia de sus acciones neuroprotectoras.

MONITORIZACIÓN/EFFECTOS SECUNDARIOS

A pesar de los numerosos estudios que demuestran su eficacia y tolerabilidad, la preocupación respecto a los efectos secundarios ha suscitado en los clínicos desconfianza hacia el empleo del litio en el TB juvenil. Sin embargo, la conciencia de los efectos secundarios y su vigilancia hace que el litio sea un tratamiento seguro y eficaz en niños y adolescentes con TB. Los dos sistemas principales que pueden resultar afectados por el tratamiento con litio a largo plazo son el riñón y la función tiroidea, y por lo tanto requieren una monitorización antes y durante el tratamiento. El litio se excreta por riñón, de ahí la necesidad de asegurar una función renal adecuada antes de emplearlo. Además, el tratamiento crónico con litio puede provocar disfunción renal, y posiblemente insuficiencia, en algunos individuos. En consecuencia, los clínicos deben vigilar sistemáticamente la función renal, incluidos el BUN y la creatinina séricos, en niños sometidos a tratamiento con litio. Vitiello y cols. demostraron que los niños que toman litio tienen una hemivida de eliminación más corta y un aclaramiento total del litio mayor que en los adultos.²⁶¹ Igual que con la función renal, los clínicos deben vigilar la función tiroidea, incluida la tirotropina (TSH) y la tiroxina libre (T₄ libre), tanto antes como durante el tratamiento con litio. Se ignora el mecanismo de la disfunción tiroidea del litio, aunque algunos han sugerido

que un posible mecanismo es el aumento de los anticuerpos antitiroideos.¹⁵⁹ Los clínicos deben solicitar consulta si sus pacientes pediátricos muestran anomalías de la función renal o tiroidea, determinada por las pruebas de detección mencionadas, utilizando los valores de referencia pediátricos apropiados.

Además de vigilar la función renal y tiroidea, es necesario monitorizar los niveles séricos de litio por dos razones. Primero, algunos han sugerido que la reducción óptima de los episodios maníacos se obtiene con un nivel del litio sérico entre 0.6 y 1.0 mEq/L. Segundo, los estudios han demostrado que los efectos secundarios son más probables a concentraciones séricas superiores a 1.5 mEq/L. Esto adquiere una trascendencia especial en niños y adolescentes, debido a su mayor superficie corporal y a la vulnerabilidad a la deshidratación en comparación con los adultos.

Los estudios han demostrado que los niveles séricos de litio en los adultos están estrechamente relacionados con los complejos sintomáticos de efectos secundarios. A niveles terapéuticos inferiores a 1.2 mEq/L, los pacientes pueden experimentar efectos secundarios, como síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, sequedad bucal), astenia, somnolencia, temblor y visión borrosa. Con cifras entre 1.5 y 2.0 mEq/L, los pacientes pueden sufrir sequedad bucal, temblor fino de las extremidades superiores, irritación gástrica, disminución de la concentración o la memoria, leucocitosis, debilidad muscular, poliuria y polidipsia. Los niveles entre 2.0 y 2.5 son tóxicos y representan una urgencia médica, capaces de provocar además rigidez en rueda dentada, acné, psoriasis, alopecia, erupción cutánea, ganancia de peso, sabor metálico, alteraciones inespecíficas de la onda T, disminución de la libido e hipotiroidismo. Los niveles superiores a 2.5 mEq/L pueden provocar los siguientes síntomas incapacitantes: ataxia, temblor grosero de las extremidades superiores, irritación gástrica intensa (náuseas/vómitos), nefrotoxicidad, debilidad muscular, convulsiones o sacudidas musculares, disartría, letargia, coma o confusión, hiperreflexia y nistagmo. Las cifras muy altas de los niveles de litio, por ejemplo por

retraso en la búsqueda de atención médica después de una sobredosis, pueden hacer necesaria la hemodiálisis cuando los niveles séricos son superiores a 4.0 mEq/L o en cualquiera que tenga signos y síntomas graves de toxicidad por litio.

CONTRAINDICACIONES

Se recomienda tener precaución con el empleo del litio durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, por las anomalías fetales, incluida la anomalía de Ebstein (válvula tricúspide cardíaca malformada; riesgo de 1/1000 por exposición a litio). El litio se excreta por la leche materna.

ANTIEPILÉPTICOS

Los medicamentos utilizados para tratar las crisis epilépticas se emplean con frecuencia en el tratamiento del TB en adultos y niños. Esto se basa en la sugerencia de que los episodios de manía-depresión se asemejan a las crisis del lóbulo temporal.²²³

Aunque no se dispone de datos que demuestren un aumento de la actividad epiléptica en el TB, los médicos han estudiado eficacia de los antiepilépticos en el tratamiento del TB. Los dos primeros empleados fueron el valproato y la carbamazepina. Dadas las diferencias de mecanismo de acción y del perfil de efectos secundarios, clasificamos los antiepilépticos en tres grupos: valproato, carbamazepina y nuevos antiepilépticos.

Valproato

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

El valproato se emplea a menudo en el tratamiento del TB en personas de todas las edades. En adultos ha demostrado su superioridad frente a placebo y ser tan eficaz como el litio en el tratamiento de los adultos hospitalizados con manía.^{33,34} Como sucede con la mayoría de los fármacos, hay menos estudios en niños y adolescentes. Varios casos publicados y ensayos clínicos abiertos con valproato han demostrado una disminución de la manía en niños y adolescentes.^{197,210,211,273} Estudios más estructurados, abiertos, han demostrado la seguridad en

el tratamiento de adolescentes con TB.²⁶³ Un ensayo clínico abierto de asignación aleatoria en que se compararon litio, valproato y carbamazepina en adolescentes con TB demostró un gran tamaño del efecto por las tres sustancias, que fue superior con valproato que con las otras dos.¹⁵³ Muchos pacientes pediátricos con TB requieren dos o más psicotropos, y un estudio abierto de la combinación de valproato y litio mostró una reducción significativa de los síntomas en una muestra de adolescentes con TB.⁹⁹ En la actualidad, no existen ensayos clínicos de asignación aleatoria controlados con placebo de tratamiento del TB pediátrico con valproato.

MECANISMO PROPUESTO

Al igual que con otros antiepilépticos, el empleo del valproato en el TB se basa en su eficacia en el tratamiento de diversos tipos de trastornos epilépticos. A nivel neuroquímico, el fundamento teórico en el que se basa su utilización es que aumenta los niveles de ácido γ -aminobutírico (GABA) el principal neurotransmisor inhibitorio. Se piensa que a su vez, la mayor inhibición da lugar a menor excitación, puesta de manifiesto por una disminución de la manía, como si se frenara un coche.^{33,94}

VIGILANCIA/EFFECTOS SECUNDARIOS

Es fácil obtener niveles séricos de valproato, y la bibliografía avala un rango terapéutico de 50-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$.^{31,35} El valproato se metaboliza en el hígado. Entre los efectos secundarios frecuentes se encuentran náuseas, vómitos, diarrea, sedación, ataxia y temblor. El empleo regular de valproato se ha relacionado con alopecia, ganancia de peso e irregularidades menstruales.^{186,205} En lo que respecta a estas últimas, la evidencia respecto a la asociación entre valproato y el síndrome del ovario poliquístico (SOP) es objeto de controversia. El SOP se refiere a un hiperandrogenismo y ciclos anovulatorios crónicos en ausencia de patología hipofisaria o suprarrenal. Estudios abiertos han mostrado cifras más altas de irregularidades menstruales en mujeres tratadas de TB con valproato que con litio; el mismo estudio encontró que el valproato se

asocia a una concentración de andrógeno en la fase folicular significativamente mayor.^{43,185}

Dos efectos secundarios que amenazan la vida de forma aguda son el fracaso hepático y la pancreatitis. En la bibliografía se han publicado casos en niños y adolescentes.¹¹⁷ Los clínicos deben monitorizar los niveles de valproato y la función hepática tanto antes del tratamiento como durante el mismo. Además, la aparición repentina de síntomas gastrointestinales, incluidos náuseas, vómitos y dolor abdominal, en un niño o adolescente en tratamiento con valproato, debe propiciar una valoración médica cuidadosa, comprendiendo la determinación de transaminasas hepáticas y de la función pancreática. Dado su metabolismo hepático, es necesario que los clínicos tengan presentes las interacciones farmacológicas con otras sustancias metabolizadas en el hígado, incluidos los antidepresivos y antipsicóticos.

CONTRAINDICACIONES

Las embarazadas no deben tomar valproato debido al aumento del riesgo de defectos del tubo neural, incluida la espina bífida. Este riesgo se sitúa entre 1-2% cuando se toma durante el primer trimestre, y puede ser algo menor, en caso de tener que mantener el valproato debido a la falta de alternativas, si se toman 1-4 mg de folato diarios. El valproato se excreta por la leche materna. Finalmente, los pacientes con fracaso hepático preexistente no deben tomar valproato.

Carbamazepina

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

La carbamazepina es el segundo antiepiléptico empleado para tratar el TB. En adolescentes con TB, los estudios abiertos han demostrado una reducción sintomática y una mejoría funcional con la carbamazepina.^{66,153,277}

MECANISMO PROPUESTO

Como se ha descrito más arriba, la carbamazepina fue el primer antiepiléptico que se propuso para disminuir la manía.²²³ Químicamente, su estructura es semejante a la de la imipramina,

un ATC. A nivel neuronal, la carbamazepina se fija a los canales de sodio dependientes del voltaje, inactivándolos, lo cual a su vez reduce la activación del canal del calcio dependiente del voltaje, lo que termina por reducir la transmisión sináptica. También inactiva a los inhibidores del *N*-metil-D-aspartato glutamato (NMDA-glutamato). Dado que estos receptores normalmente son excitadores, su inhibición reduce la excitación, disminuyendo teóricamente la manía.

MONITORIZACIÓN/EFFECTOS SECUNDARIOS

Los niveles séricos de carbamazepina se deben mantener entre 4 y 12 µg/mL. Los efectos secundarios frecuentes comprenden una leucopenia benigna/transitoria (los recuentos leucocitarios suelen mantenerse >3000), hiponatremia (a través de una acción semejante a la de la vasopresina sobre el receptor de vasopresina) y erupción cutánea. Efectos secundarios más graves son la agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica, una reacción alérgica semejante al lupus, y aumento del bloqueo auriculoventricular (AV). Además, se han publicado varios casos de niños con síntomas maníformes al ser tratados con carbamazepina.^{201,220}

La carbamazepina se metaboliza en el hígado. Con el empleo diario, induce la función enzimática hepática. Esto significa que otros fármacos de metabolismo hepático, como los ISRS o los anticonceptivos orales, se metabolizan más rápidamente, lo cual tiene como consecuencia una disminución de la concentración sérica eficaz; por ejemplo si se añade carbamazepina a un anticonceptivo oral, la dosis de éste puede necesitar un incremento. Dado que la carbamazepina induce su propio metabolismo, los clínicos deben monitorizar regularmente los niveles de carbamazepina, sobre todo al principio del tratamiento, puesto que los niveles séricos caerán con la exposición prolongada a la misma dosis de carbamazepina.

CONTRAINDICACIONES

Dados los efectos sobre la conducción AV, los pacientes con bloqueo AV preexistente no deben tomar carbamazepina.

Nuevos antiepilépticos

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

En los últimos años, se han desarrollado con rapidez nuevos antiepilépticos y se ha aprobado su utilización en la epilepsia. El uso del valproato y de la carbamazepina ha allanado el camino del empleo de estos nuevos antiepilépticos para tratar el TB en adultos, adolescentes y niños. En la actualidad, entre estos medicamentos se incluyen el topiramato, la gabapentina, la oxcarbamazepina, la lamotrigina y la tiagabina. Una discusión completa de la farmacología de todas estas sustancias excede el ámbito de este capítulo.

En la actualidad, no se dispone de ensayos clínicos controlados con placebo y de asignación aleatoria de estos nuevos antiepilépticos como farmacoterapia primaria del TB pediátrico. Una valoración retrospectiva del topiramato ha demostrado cierto éxito en un ensayo clínico abierto como tratamiento adyuvante, disminuyendo los síntomas de manía y causando mejoría funcional.⁷⁶ Se dispone de descripciones de casos que documentan el beneficio de los nuevos antiepilépticos en el tratamiento del TB pediátrico. Por ejemplo, el uso del topiramato como potenciador puede disminuir el aumento de peso inducido por risperidona en pacientes pediátricos.²¹³ Existen varios informes de tratamiento con gabapentina y lamotrigina del TB en adolescentes.^{46,119,247} En la actualidad no hay publicaciones de casos (búsqueda en PUBMED) de niños o adolescentes con TB tratados con gabatril, oxcarbamazepina o tiagabina.

La bibliografía sobre TB del adulto ofrece más datos sobre los nuevos antiepilépticos. Tres estudios de utilización de gabapentina como adyuvante no encontraron eficacia en el tratamiento del estado mixto/maníaco del TB en adultos.^{209,217,264} Se ha demostrado que la lamotrigina es eficaz en el tratamiento de adultos con TB, posiblemente sólo para la fase depresiva de la enfermedad, tanto en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo como en ensayos abiertos.^{32,45,113,183} Varios estudios realizados con topiramato han demostrado su eficacia como adyuvante en el TB del adulto.¹⁸⁶

El topiramato parece tener además el efecto secundario beneficioso potencial de disminuir el peso, dado el aumento de peso asociado a otros psicofármacos.^{118,163} También la oxcarbamazepina se ha revelado prometedora como tratamiento adyuvante de la manía en adultos con TB.^{19,127}

MECANISMO PROPUESTO

Lo mismo que con otros antiepilépticos, la justificación propuesta de su empleo en el TB pediátrico es la disminución de la excitación neural como medio de reducir las fluctuaciones del estado de ánimo. Sin embargo, no se han realizado estudios que demuestren este efecto *in vivo*.

Antipsicóticos

REVISIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Los fármacos antipsicóticos se han utilizado en el tratamiento del TB de adultos durante bastante tiempo. Desde finales de la década de 1980, se inició una nueva era de la medicación antipsicótica con la introducción de la clozapina, el primero de los denominados antipsicóticos atípicos. A diferencia de los fármacos que le precedieron, como la clorpromazina o el haloperidol, cuya potencia se basaba en el antagonismo del receptor de la dopamina, los antipsicóticos atípicos son antagonistas de dopamina y de serotonina-2A. Esta acción dual tiene como consecuencia una reducción de los efectos secundarios observados con los antipsicóticos «típicos» anteriores, incluidos los efectos secundarios extrapiramidales, como la acatisia (una sensación desagradable de intranquilidad interior) o reacciones distónicas (contracciones musculares dolorosas o molestas prolongadas, p. ej., de la lengua o el cuello). Además, los fabricantes sugieren también que tienen un menor riesgo de discinesia tardía, un cuadro sistémico debido al tratamiento neuroléptico prolongado con movimientos repetitivos, involuntarios y carentes de finalidad, como chasquear los labios o parpadeo rápido. Sin embargo, sigue siendo escasa la evidencia que apoya esta pretensión.

Desde la clozapina, se dispone de varios antipsicóticos atípicos en los Estados Unidos, como son la risperidona, la olanzapina, la ziprasidona y el aripiprazol. Se han publicado varios casos de empleo de antipsicóticos atípicos, como clozapina, olanzapina y risperidona para tratar a adolescentes con TB.^{80,104,143,248} Una revisión retrospectiva de historias clínicas demostró la eficacia de la risperidona en el tratamiento de preadolescentes con TB.¹⁰¹ Ensayos clínicos abiertos que utilizaron olanzapina como sustancia primaria o potenciadora en preadolescentes y adolescentes con patología psiquiátrica grave, incluido el TB, han demostrado una reducción sintomática.^{55,155} La potenciación del litio con antipsicóticos en adolescentes con manía psicótica obtuvo una tasa de respuestas de dos tercios, sin embargo, una vez suspendidos los antipsicóticos, muchos experimentaron la reaparición de los síntomas.¹³³ En la actualidad sólo se dispone de un único estudio doble ciego, de asignación aleatoria y controlado con placebo, sobre el empleo de fármacos antipsicóticos atípicos en el TB pediátrico. En ese estudio, se encontró que la quetiapina resultaba más eficaz que el placebo como tratamiento adyuvante de un estabilizador del ánimo primario en adolescentes maníacos.⁷⁷

MECANISMO PROPUESTO

En la actualidad no se ha determinado el mecanismo exacto de los antipsicóticos atípicos en el TB. Sin embargo, se especula que se debe a su acción dual de bloqueo de los receptores de dopamina (asociados a agresividad y psicosis) y de serotonina (relacionados con la depresión y la ansiedad).

MONITORIZACIÓN/EFFECTOS SECUNDARIOS

Los neurolépticos atípicos se metabolizan en el hígado; por lo tanto está justificada la precaución respecto a las interacciones con psicotropos y otros fármacos de metabolismo hepático. No es preciso monitorizar los niveles séricos al utilizarlos. Los efectos secundarios de este tipo de medicamentos comprenden sedación, estre-

ñimiento y otras alteraciones gastrointestinales, y aumento de peso.

Ha surgido preocupación respecto al aumento de peso extremo con estas sustancias que causa el denominado «síndrome metabólico» con incremento de peso y diabetes mellitus.⁴⁴ Un ensayo clínico abierto con olanzapina avala el potencial de que esto suceda en niños y adolescentes, con un aumento medio de peso de 5 kg en 8 semanas.¹⁰⁰ Se aconseja medir sistemáticamente el peso y la talla con el fin de asegurar que los niños se desarrollan dentro de las curvas normales de las gráficas de crecimiento en función del sexo y la edad.

SÍNDROME METABÓLICO

Con los antipsicóticos atípicos preocupa la posibilidad de aumento de peso extremo y alteraciones endocrinas, como la diabetes mellitus.⁴⁴ Los conocimientos respecto a la fisiopatología, el tratamiento y la vigilancia del síndrome metabólico cambian con rapidez, y se urge a los clínicos a que permanezcan atentos a los estudios que surgen en este ámbito. Un ensayo clínico abierto de olanzapina encontró datos a favor de un síndrome metabólico potencial en niños y adolescentes, con un aumento medio de 5 kg de peso en 8 semanas.¹⁰⁰ Se aconseja vivamente la medición sistemática del peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) para asegurar que los niños se desarrollan dentro de las curvas de crecimiento específicas para su edad y sexo.

SÍNDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS

El síndrome maligno por neurolépticos es un efecto secundario agudo de los neurolépticos atípicos capaz de poner en peligro la vida (Tabla 4-11). Según el DSM-IV, los síntomas de SMN comprenden el desarrollo de rigidez muscular grave y elevación de la temperatura corporal, mientras se está tomando un neuroléptico, aparte de más dos de los siguientes: diaforesis, disfagia, temblor, incontinencia, alteración del estado mental, mutismo, taquicardia, presión arterial elevada/lábil, leucocitosis o datos de laboratorio de lesión muscular

(aumento de la creatina fosfocinasa [CPK]).² Se calcula que la mortalidad del SMN es del 20%. Se ha descrito en adolescentes tratados con risperidona y olanzapina.^{22,230} El tratamiento del SMN requiere, como medida primera y principal, que los clínicos sean conscientes del mismo como un posible efecto secundario de los neurolépticos. Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento supone suspender el neuroléptico, medidas de soporte para restablecer la presión arterial normal y la hidratación, una vigilancia estrecha de las alteraciones del estado mental y de la seguridad del paciente, y el posible tratamiento con dantroleno o bromocriptina.

Es importante la vigilancia estrecha de las variaciones de los síntomas psiquiátricos, buscando la eficacia o la falta de la misma. Aunque se trata de que los neurolépticos atípicos ayuden en el tratamiento del TB, existen publicaciones de casos de manía inducida en niños tratados con estas sustancias.¹⁶⁷

CONTRAINDICACIONES

Aunque no existen contraindicaciones generales de los antipsicóticos atípicos, los clínicos deben ser prudentes en pacientes pediátricos con dis-

► **TABLA 4-11** SÍNDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS

- A. Desarrollo de rigidez muscular grave y elevación de la temperatura corporal, mientras se toma un medicamento neuroléptico.
- B. Más de dos de los siguientes:
 - Diaforesis
 - Disfagia
 - Temblor
 - Incontinencia
 - Alteración del estado mental
 - Mutismo
 - Taquicardia
 - Presión arterial elevada/lábil
 - Evidencia analítica de lesión muscular (aumento de la CPK)

función hepática preexistente, dado que estos fármacos se metabolizan en el hígado, o con obesidad/diabetes, debido al riesgo del síndrome metabólico con estos medicamentos. Sin embargo, el tratamiento con clozapina requiere participar en el registro nacional de clozapina, con extracciones sanguíneas semanales por el efecto secundario potencialmente mortal de la agranulocitosis. Otros efectos secundarios de la clozapina son crisis epilépticas (5% de los adultos que toman más de 600 mg/día; 1-2% de los adultos con menos de 300 mg/día) y efectos cardiovasculares (alteraciones del ECG, taquicardia, hipotensión, síncope).

Tratamiento de los procesos comórbidos

TDAH Y ESTIMULANTES

Existen dos cuestiones importantes y relacionadas entre sí en el tratamiento del TDAH con estimulantes. Primero, ¿cómo se trata a un niño con TB que tiene además TDAH comórbido? Segundo, ¿es seguro tratar a un niño con TDAH, acompañado de irritabilidad, con un estimulante? Existe controversia respecto al potencial de los estimulantes de inducir irritabilidad y manía franca en pacientes pediátricos ya diagnosticados como bipolares o con riesgo de desarrollar un TB.^{51,75,78} Es escasa la evidencia que avala la noción de que los niños con TDAH que se vuelven irritables al tomar psicoestimulantes sean por definición bipolares.⁴⁹ Además, los datos del estudio multimodal de tratamiento del TDAH, quizá el mayor estudio sobre estimulantes en niños con TDAH, encontró que los niños con TDAH y síntomas pseudomaniacos, como una intensa irritabilidad acompañada de un estado de mayor alegría, excitación, energía y confianza de lo habitual, mostraban una respuesta enérgica al metilfenidato, sin un aumento de los sucesos adversos.¹⁰⁵ Al final, los clínicos han de tener en mente que el TDAH tiene un alto grado de comorbilidad con el TB pediátrico, y que a menudo requiere el empleo de psicoestimulantes, empleando primero fármacos para los síntomas principales del estado de ánimo, como el litio, el valproato o la car-

bamazepina.²²¹ Si un niño parece presentar efectos secundarios no pretendidos al iniciar un fármaco, conviene considerar la consulta a un experto.

ANSIEDAD/DEPRESIÓN E ISRS

La manía no es el único proceso o estado de ánimo de los niños que origina perturbaciones, como se ha tratado anteriormente. Los estudios en adolescentes y adultos han demostrado que se pasa más tiempo y con más morbilidad funcional como consecuencia de la fase depresiva de la enfermedad que por la manía franca.^{108,131} Sin embargo, esto no se ha visto en niños con TB. La ansiedad es una comorbilidad frecuente en niños, adolescentes y adultos con TB (Dickstein, en prensa).^{181,245} Además, la respuesta al tratamiento farmacológico está muy disminuida en individuos con ansiedad asociada.^{98,102,182}

No existen ECCAA que investiguen el tratamiento de la ansiedad o la depresión en niños o adolescentes con TB. Los clínicos que contemplan emplear medicación antidepresiva/ansiolítica en pacientes pediátricos con TB se pueden ver atrapados entre dos opciones poco apetecibles: utilizar estos medicamentos para tratar la ansiedad o la depresión y correr el riesgo de inducir manía, o no emplearlos y arriesgarse al aumento de la morbilidad en un niño con TB más ansiedad o depresión asociadas y no tratadas.

Por tipos de fármacos, se han descrito las siguientes tasas de manía inducida por medicación en adultos con TB: ATC (desipramina, imipramina) 25-50%; ISRS (paroxetina) 0-3.7%;^{202,215,283} IMAO (tranilcipromina) 7%;¹²⁴ bupropion 11%²³⁷ y venlafaxina 33%.²²² Sin embargo, estos resultados varían según la duración de seguimiento y el rigor científico.⁸ Para colocar estos resultados en su contexto, las ramas de placebo de estos estudios detectaron tasas de manía del 2.3 al 4.2%.^{202,215} En conjunto, los investigadores han demostrado que los serotoninérgicos, sobre todo los ISRS, se pueden utilizar con seguridad y eficacia en adultos con TB combinados con un «estabilizador del ánimo». Sin embargo, la seguridad

de los psicotropos en niños y adolescentes es un tema que cambia rápidamente, como se muestra por las advertencias de recuadro negro de la FDA sobre los ISRS, y los clínicos deben permanecer al corriente.

Los pocos estudios que existen en niños y adolescentes con TB apoyan el empleo cuidadoso y juicioso de ISRS en el TB pediátrico. Por ejemplo, los niños hospitalizados con TDM con rasgos psicóticos tratados con antidepresivos experimentaron 4 veces menos manía e hipomanía al cabo de 1-2 años de seguimiento que niños similares no tratados con antidepresivos.⁷⁴ Además, la combinación de la farmacoterapia con «estabilizadores del ánimo» más fármacos adicionales, incluyendo antidepresivos serotoninérgicos, puede reducir de forma significativa la afectación funcional en el TB pediátrico.¹⁵² Finalmente, a la vista de los conocimientos actuales, no está claro qué es lo que revelan respecto al diagnóstico de un niño determinado los efectos secundarios emergentes del tratamiento, como por ejemplo la manía inducida por ISRS.⁵² Sin embargo, para reiterar un punto importante de este capítulo, la manía inducida por medicación no basta para diagnosticar de TB a un niño.

En resumen, los clínicos que tratan niños y adolescentes con TB deben considerar la consulta a un psiquiatra infantojuvenil al tratar la depresión o la ansiedad comórbida en niños con TB. Esto es especialmente cierto dada la preocupación actual respecto al uso de ISRS en niños y adolescentes con depresión unipolar. Además, las guías de práctica clínica sugieren tratar inicialmente los síntomas maníacos y después progresar a los síntomas de depresión.

Psicoterapia del TB

Los principales tipos de terapia empleados en el TB son los mismos que en el caso del TDM. En la actualidad, sólo hay tres estudios publicados sobre psicoterapia específica en TB pediátrico. En el primero, Fristad y cols. han demostrado en datos piloto que la psicoeducación de la familia mejora el funcionamiento global en el TB pediátrico.¹⁰³ El segundo estudio tenía una perspectiva

de terapia de familia, y demostró que la autovaloración subjetiva del funcionamiento familiar en adolescentes en interepisodios de TB no era diferente de la de los adolescentes de control.²³¹ Finalmente, Pavuluri y cols. encontraron que la TCC combinada con el tratamiento farmacológico ocasionaba una mejoría significativa en comparación con el funcionamiento previo a la terapia.²¹²

Medicina complementaria y alternativa en el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar

Según la definición del *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM), uno de los *National Institutes of Health*, los términos «medicina complementaria y alternativa» aluden a los sistemas, prácticas y productos médicos y de atención sanitaria que no se consideran en la actualidad parte de la medicina convencional. Este grupo de prácticas es bastante diverso, y consiste en tratamientos utilizados además de (complementarios) o en lugar de (alternativos) la medicina convencional. Una lista parcial de estos tipos de tratamiento son: sistemas de salud alternativos (p. ej., la medicina tradicional china o la homeopatía); intervenciones mente-cuerpo (p. ej., yoga, hipnosis); terapias de base biológica (p. ej., hierbas medicinales o suplementos); manipulaciones (p. ej., masaje o manipulaciones de quiropráctica); terapias energéticas (p. ej., tacto terapéutico).

Excede el ámbito de este capítulo una discusión completa de estas posibles intervenciones, su fundamento teórico de acción y la investigación sobre su eficacia en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, es necesario que los clínicos sean conscientes de que es probable que sus pacientes utilicen estas terapias complementarias y/o alternativas. Por ejemplo, un estudio grande encontró que era probable que más de la mitad de los adultos que sufren depresión o ansiedad recurrieran a la medicina complementaria o alternativa.¹⁴² Estas terapias son utilizadas por pacientes con procesos muy variados.^{70,236}

Los pacientes y los médicos comparten la responsabilidad de comunicar el empleo de estas terapias. Por desgracia, ambas partes adoptan una actitud de «no me preguntes, no me cuentes». Sin embargo, esto es una oportunidad perdida por los clínicos de comenzar un diálogo abierto sobre algo que se está convirtiendo en una práctica sanitaria estándar en todo el mundo. Además, no se debe dar por supuesto que los remedios naturales están exentos de efectos secundarios, como se demostró con la efedra, que al principio se hizo popular porque era un supresor «natural» del apetito, detectándose más tarde su asociación con efectos secundarios que ponen en peligro la vida, incluyendo un aumento peligroso del riesgo de ictus y de ataque cardíaco.⁵⁷ A través de un diálogo abierto y no enjuiciador con los pacientes, los clínicos pueden investigar los tratamientos complementarios y alternativos para procesos psiquiátricos o no psiquiátricos, compartir la investigación actual respecto a este tipo de tratamientos y comprobar posibles interacciones adversas entre los tratamientos alternativos y los tradicionales.

En la actualidad se están estudiando numerosos tratamientos complementarios y alternativos de la depresión y el TB. Fuentes útiles de información respecto a estos estudios en marcha son el NCCAM (<http://nccam.nih.gov>), la *Office of Dietary Supplements* de los NIH (<http://ods.od.nih.gov>), y el *Center for Food Safety and Applied Nutrition* de la FDA (<http://cfsan.fda.gov>). Con el tiempo, más tratamientos de este tipo serán evaluados con el mismo rigor científico no sesgado que otros tratamientos tradicionales.

Una de estas terapias alternativas son los ácidos grasos omega-3. Estos ácidos grasos esenciales derivan de aceites de pescado naturales y son utilizados por muchas personas en el tratamiento de los trastornos afectivos. Varios estudios han mostrado que los suplementos de omega-3 pueden ayudar a potenciar la terapia farmacológica antidepressiva primaria de la depresión mayor cuando se compara con la potenciación con placebo.^{177,203,255} Sin embargo, los

estudios del empleo de ácidos grasos omega-3 como tratamiento primario de la depresión no encontraron mejoría alguna en comparación con el placebo.¹⁷⁸ En lo que se refiere al TB, los estudios no han mostrado un beneficio claro de su utilización.²⁵⁰

Interacciones mente/cuerpo: papel del ejercicio físico en el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar

Las interacciones mente/cuerpo son un aspecto importante de la atención clínica y de la investigación en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión y el TB. Como se ha descrito anteriormente, los criterios diagnósticos de ambos trastornos implican alteraciones de las funciones neurovegetativas. Numerosos estudios han documentado que los pacientes que sufren trastornos psiquiátricos no son invulnerables a enfermedades físicas. De hecho, lo contrario es bastante cierto, y existe un desafortunado aumento de la morbilidad por patología médica en las personas con trastornos psiquiátricos.²⁹⁴⁻²⁹⁷

La etiología de la morbilidad de las enfermedades físicas en quienes sufren trastornos psiquiátricos es multifactorial. Los estudios han demostrado la asociación entre depresión, TB y otros trastornos psiquiátricos y numerosos procesos físicos, incluidas las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, infarto de miocardio), neurológicas (ictus) e inmunológicas (aumento de las enfermedades autoinmunitarias e infecciosas).^{144,265,279} Esto puede ser resultado del sesgo del proveedor de atención sanitaria, por ejemplo, que las quejas físicas de los pacientes psiquiátricos se rechacen con demasiada facilidad.⁸⁷ Otra razón puede ser un aumento de los factores de riesgo en los pacientes psiquiátricos, como el aumento del consumo de tabaco o el abuso o dependencia de sustancias. La investigación está empezando a detectar alteraciones metabólicas subyacentes, como los receptores de serotonina aberrantes, que pueden desempeñar un papel en los trastornos afectivos y en patología médica.²⁴¹ Finalmente, parte del aumento de la morbilidad puede

ser yatrógeno, por las consecuencias de la medicación psicotrópica, como el aumento de peso por antidepresivos o neurolépticos atípicos.

Aparte de la morbimortalidad física en pacientes con trastornos psiquiátricos, los clínicos de todas las disciplinas deben ser conscientes de los posibles beneficios del ejercicio físico regular para mejorar globalmente la salud de sus pacientes, incluidos aquéllos con depresión y TB. Varios estudios en adultos han evaluado el papel del ejercicio físico en el tratamiento integral de los pacientes con trastornos psiquiátricos. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico regular combinado con el tratamiento farmacológico mejora la función ejecutiva en adultos deprimidos.¹⁵⁶ Esto tiene importancia, dados los trastornos cognitivos de la depresión y el TB. Además, el seguimiento a largo plazo demuestra que los individuos deprimidos que mantienen una sistemática de ejercicio tienen una probabilidad más baja de recidiva de la depresión.¹⁷⁷ Más aún, los niños y adolescentes, con independencia de la presencia o ausencia de trastornos psiquiátricos, tienen un aumento de la autoestima, la autovaloración y la creatividad si participan en actividad física aeróbica regular.^{91,252} Como con cualquier tratamiento, los profesionales deben considerar los posibles efectos secundarios del ejercicio. Es necesario tener presente el estado de salud antes de prescribir ejercicio físico. Esto es especialmente cierto en niños y adolescentes, que pueden ser más vulnerables a las lesiones. Esto incluye la posibilidad de deshidratación por la mayor superficie corporal, y también las lesiones ligamentarias en las articulaciones en desarrollo. Sin embargo, cuando se controla adecuadamente por el equipo sanitario, el ejercicio es importante para todo el mundo, tal y como se evidencia en la declaración de la máxima autoridad sanitaria estadounidense (*Surgeon General*) de 2001 «*Call to Action Prevent and Decrease Overweight and Obesity*» (Llamada a la acción para prevenir y disminuir el sobrepeso y la obesidad).²⁵⁸

En resumen, existe abundante evidencia de que los clínicos de todas las disciplinas deben alentar la realización de actividad física aeróbica

regular en todos los pacientes, sobre todo aquéllos con cuadros psiquiátricos, para mejorar el estado de ánimo y la autoestima y disminuir la morbimortalidad médica y psiquiátrica.

► CONCLUSIÓN: DEPRESIÓN Y TRASTORNO BIPOLAR PEDIÁTRICOS

Los clínicos que tratan a niños y adolescentes deben evaluar la salud y el desarrollo emocional de sus pacientes, lo mismo que lo hacen con su desarrollo físico. Aunque en los pacientes pediátricos es más frecuente la depresión que el TB, cuando estos trastornos no son identificados, se cobran un alto precio en morbilidad y mortalidad. El diagnóstico y tratamiento eficaz de ambos trastornos con frecuencia requiere que el médico de atención primaria encabece un enfoque de colaboración con el fin de tratar de detectar episodios diferenciados de depresión o manía que afecten al funcionamiento. No se debe reservar la consulta al psiquiatra infantojuvenil para las fases tardías del tratamiento. Finalmente, una atención integral con fármacos y psicoterapia ofrece un tratamiento efectivo en niños y adolescentes que sufren depresión y TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. AACAP official action. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:138–157. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. *Neuropsychopharmacology* 2005 Feb;30(2):401–4.
2. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
3. National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40: 871–878.
4. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159:1–50.
5. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men

- with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:147–162.
6. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: An MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:663–664.
 7. Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, et al. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: A preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48: 482–483.
 8. Altshuler LL, Frye MA, Gitlin MJ. Acceleration and augmentation strategies for treating bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:691–700.
 9. Angold A, Costello EJ. Depressive comorbidity in children and adolescents: Empirical, theoretical, and methodological issues. *Am J Psychiatry* 1993;150:1779–1791.
 10. Angold A, Costello EJ, Erkanli A, et al. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychol Med* 1999;29:1043–1053.
 11. Angst J, Merikangas K, Scheidegger P, et al. Recurrent brief depression: A new subtype of affective disorder. *J Affect Disord* 1990;19: 87–98.
 12. Ansell AL. Manic–depressive illness in children and effect of treatment with lithium carbonate. *Acta Paedopsychiatr* 1969;36:292–301.
 13. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:892–903.
 14. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res* 2002;136:443–453.
 15. Armstrong TD, Costello EJ. Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1224–1239.
 16. Axelson DA, Birmaher B. Relation between anxiety and depressive disorders in childhood and adolescence. *Depress Anxiety* 2001;14:67–78.
 17. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62:633–638.
 18. Beck AT. Cognition, affect, and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:495–500.
 19. Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, et al. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord* 2004;79:273–277.
 20. Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, et al. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:687–697.
 21. Bernstein GA. Comorbidity and severity of anxiety and depressive disorders in a clinic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:43–50.
 22. Berry N, Pradhan S, Sagar R, et al. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23:255–259.
 23. Bhangoo RK, Lowe CH, Myers FS, et al. Medication use in children and adolescents treated in the community for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:515–522.
 24. Biederman J, Klein RG, Pine DS, et al. Resolved: Mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:1091–1096.
 25. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1427–1439.
 26. Blanchard CD, Hynd AL, Minke KA, et al. Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear- and anxiety-related defense patterns of non-human mammals. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:761–770.
 27. Blanchard C, Blanchard R, Fellous JM, et al. The brain decade in debate: III. Neurobiology of emotion. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:283–293.
 28. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:57–66.
 29. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1201–1208.
 30. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: Preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 2003;160:1345–1347.
 31. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5: 189–202.
 32. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004;27:173–184.

33. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918–924.
34. Bowden CL, Davis J, Morris D, et al. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depress Anxiety* 1997;6:26–30.
35. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765–770.
36. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:287–295.
37. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:364–374.
38. Brent DA. Assessment and treatment of the youthful suicidal patient. *Ann NY Acad Sci* 2001;932:106–128.
39. Brent DA, Kolko DJ, Birmaher B, et al. Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:906–914.
40. Brent DA, Perper JA, Moritz G, et al. Suicide in affectively ill adolescents: A case-control study. *J Affect Disord* 1994;31:193–202.
41. Brumback RA, Weiberg WA. Mania in childhood. II. Therapeutic trial of lithium carbonate and further description of manic-depressive illness in children. *Am J Dis Child* 1977;131: 1122–1126.
42. Bukstein O. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:140S–156S.
43. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004;6:2–13.
44. Caballero E. Obesity, diabetes, and the metabolic syndrome: New challenges in antipsychotic drug therapy. *CNS Spectr* 2003;8:19–22.
45. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841–850.
46. Carandang CG, Maxwell DJ, Robbins DR, et al. Lamotrigine in adolescent mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:750–751.
47. Carlson GA. Mania and ADHD: Comorbidity or confusion. *J Affect Disord* 1998;51:177–187.
48. Carlson GA. The challenge of diagnosing depression in childhood and adolescence. *J Affect Disord* 2000;61(Suppl 1):3–8.
49. Carlson GA. The bottom line. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:115–118.
50. Carlson GA, Cantwell DP. A survey of depressive symptoms in a child and adolescent psychiatric population: Interview data. *J Am Acad Child Psychiatry* 1979;18:587–599.
51. Carlson GA, Kelly KL. Stimulant rebound: How common is it and what does it mean? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:137–142.
52. Carlson GA, Mick E. Drug-induced disinhibition in psychiatrically hospitalized children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:153–163.
53. Carlson GA, Rappaport MD, Pataki CS, et al. Lithium in hospitalized children at 4 and 8 weeks: Mood, behavior and cognitive effects. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:411–425.
54. Carlson GA, Strober M. Affective disorder in adolescence: Issues in misdiagnosis. *J Clin Psychiatry* 1978;39:59–66.
55. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:45–49.
56. Charney DS, Grothe DR, Smith SL, et al. Overview of psychiatric disorders and the role of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 1):3–9.
57. Chen C, Biller J, Willing SJ, et al. Ischemic stroke after using over the counter products containing ephedra. *J Neurol Sci* 2004;217:55–60.
58. Chen YS, Akula N, Detera-Wadleigh SD, et al. Findings in an independent sample support an association between bipolar affective disorder and the G72/G30 locus on chromosome 13q33. *Mol Psychiatry* 2004;9:87–92.
59. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001;158:1605–1611.
60. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002;180:313–319.
61. Coccaro EF, Silverman JM, Klar HM, et al. Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51: 318–324.

62. Cohen P, Cohen J, Kasen S, et al. An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence. I. Age- and gender-specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34: 851–867.
63. Costello EJ. Child psychiatric disorders and their correlates: A primary care pediatric sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28: 851–855.
64. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:529–542.
65. Couturier J, Steele M, Hussey L, et al. Steroid-induced mania in an adolescent: Risk factors and management. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8: 109–112.
66. Craven C, Murphy M. Carbamazepine treatment of bipolar disorder in an adolescent with cerebral palsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:680–681.
67. Crow TJ. Secular changes in affective disorder and variations in the psychosis gene. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1013–1014.
68. Damasio H, Grabowski T, Frank R, et al. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994;264:1102–1105.
69. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, et al. Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:359–369.
70. Davidson JR, Morrison RM, Shore J, et al. Homeopathic treatment of depression and anxiety. *Altern Ther Health Med* 1997;3:46–49.
71. Davidson RJ. Anxiety and affective style: Role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002;51:68–80.
72. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002;52:478–502.
73. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: Vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001;6:13–34.
74. DelBello MP, Carlson GA, Tohen M, et al. Rates and predictors of developing a manic or hypomanic episode 1 to 2 years following a first hospitalization for major depression with psychotic features. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:173–185.
75. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001;3:325–334.
76. DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, et al. Adjunctive topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: A retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:323–330.
77. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1216–1223.
78. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, et al. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: Association with age at onset. *Bipolar Disord* 2001;3:53–57.
79. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP, et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:43–52.
80. Dicker R, Solis S. Risperidone treatment of a psychotic adolescent. *Am J Psychiatry* 1996;153: 441–442.
81. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:734–741.
82. Dickstein DP, Treland JE, Snow J, et al. Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:32–39.
83. Diler RS, Avci A. SSRI-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:6–7.
84. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:813–829.
85. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240–249.
86. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824–827.
87. Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, et al. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:565–572.
88. Duman RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 1998;44:324–335.
89. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S29–S34.

90. Duman RS. Windows on the human brain and the neurobiology of psychiatric illness. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:141–142.
91. Ekeland E, Heian F, Hagen KB, et al. Exercise to improve self-esteem in children and young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003683.
92. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, et al. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychol Med* 1999;29:35–46.
93. Emrich HM, Altmann H, Dose M, et al. Therapeutic effects of GABA-ergic drugs in affective disorders. A preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:369–372.
94. Emrich HM, Von Zerssen D, Kissling W, et al. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980;229:1–16.
95. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205–1215.
96. Emslie GJ, Mayes TL. Mood disorders in children and adolescents: Psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:1082–1090.
97. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031–1037.
98. Feske U, Frank E, Mallinger AG, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157: 956–962.
99. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:895–901.
Frayne SM, Seaver MR, Loveland S, Christiansen SL, Spiro A III, Parker VA, Skinner KM. Burden of medical illness in women with depression and posttraumatic stress disorder. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164(12): 1306–1312.
100. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:239–250.
101. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: A retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:960–965.
102. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: Prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord* 2002;68:1–23.
103. Fristad MA, Gavazzi SM, Mackinaw-Koons B. Family psychoeducation: An adjunctive intervention for children with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:1000–1008.
104. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:1299–1302.
105. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, et al. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:123–136.
106. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, et al. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002;159:927–933.
107. Geller B, Reising D, Leonard HL, et al. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:513–516.
108. Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459–467.
109. Geller B, Williams M, Zimmerman B, et al. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998;51:81–91.
110. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12: 11–25.
111. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: Examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:3–9.

112. Ghaziuddin M. Mania induced by sertraline in a prepubertal child. *Am J Psychiatry* 1994;151:944.
113. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 432–441.
114. Goodwin R, Gould MS, Blanco C, et al. Prescription of psychotropic medications to youths in office-based practice. *Psychiatr Serv* 2001;52: 1081–1087.
115. Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* 2003;301:1104–1107.
116. Gram LF, Rafaelsen OJ. Lithium treatment of psychotic children and adolescents. A controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 1972;48: 253–260.
117. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, et al. Acute pancreatitis in children from Valproic acid: Case series and review. *Pediatr Neurol* 2003;28:145–148.
118. Gupta S, Masand PS, Frank BL, et al. Topiramate in bipolar and schizoaffective disorders: Weight loss and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2:96–100.
119. Hamrin V, Bailey K. Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescent with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:301–309.
120. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, et al. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2000;60: 25–32.
121. Herzog DB, Dorer DJ, Keel PK, et al. Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: A 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:829–837.
122. Herzog DB, Keller MB, Sacks NR, et al. Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:810–818.
123. Herzog DB, Nussbaum KM, Marmor AK. Comorbidity and outcome in eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:843–859.
124. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, et al. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991;148: 910–916.
125. Hoff RA, Rosenheck RA. The cost of treating substance abuse patients with and without comorbid psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 1999;50: 1309–1315.
126. Hudson JI, Lipinski JF, Keck PE Jr. et al. Polysomnographic characteristics of young manic patients. Comparison with unipolar depressed patients and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:378–383.
127. Hummel B, Walden J, Stampfer R, et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disord* 2002;4:412–417.
128. Jain R, Tripathi BM, Singh R. Comparison of reported drug use and urinalysis in the assessment of drug use. *Natl Med J India* 2001;14: 315–316.
129. Johnson A, Giuffre RM, O'Malley K. ECG changes in pediatric patients on tricyclic antidepressants, desipramine, and imipramine. *Can J Psychiatry* 1996;41:102–106.
130. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: A community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry* 2000;157:1679–1681.
131. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530–537.
132. Jureidini JN, Doেকে CJ, Mansfield PR, et al. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *Br Med J* 2004;328:879–883.
133. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, et al. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1448–1456.
134. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: A large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1038–1045.
135. Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ, et al. The primate amygdala mediates acute fear but not the behavioral and physiological components of anxious temperament. *J Neurosci* 2001;21:2067–2074.
136. Kashani JH, Carlson GA, Beck NC, et al. Depression, depressive symptoms, and depressed mood among a community sample of adolescents. *Am J Psychiatry* 1987;144:931–934.
137. Kaufman J, Martin A, King RA, et al. Are child, adolescent-, and adult-onset depression one

- and the same disorder? *Biol Psychiatry* 2001;49: 980–1001.
138. Keck PE Jr., McElroy SL, Richtand N, et al. What makes a drug a primary mood stabilizer? *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S8–S14.
 139. Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, et al. Response of cortical metabolic deficits to serotonergic challenge in familial mood disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:76–82.
 140. Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762–772.
 141. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.
 142. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2001;158:289–294.
 143. Khouzam HR, El Gabalawi F. Treatment of bipolar I disorder in an adolescent with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:147–151.
 144. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002;53:873–876.
 145. King RA. Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:4S–20S.
 146. Klaassen T, Riedel WJ, Van Someren A, et al. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:489–497.
 147. Koehler-Troy C, Strober M, Malenbaum R. Methylphenidate-induced mania in a prepubertal child. *J Clin Psychiatry* 1986;47:566–567.
 148. Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, et al. Childhood-onset dysthymic disorder. Clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:365–374.
 149. Kovacs M, Gatsonis C, Paulauskas SL, et al. Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46: 776–782.
 150. Kovacs M, Obrosky DS, Sherrill J. Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. *J Affect Disord* 2003;74:33–48.
 151. Kovacs M, Obrosky DS, Sherrill J. Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. *J Affect Disord* 2003;74:33–48.
 152. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, et al. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:978–984.
 153. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713–720.
 - Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6: 368–373.
 154. Kramlinger KG, Post RM. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry* 1996;168:314–323.
 155. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:107–113.
 156. Kubesch S, Bretschneider V, Freudenmann R, et al. Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1005–1012.
 - Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*. 2005 May 25;293(20): 2528–30.
 157. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND, et al. A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35: 1139–1144.
 158. Lavori PW, Klerman GL, Keller MB, et al. Age-period-cohort analysis of secular trends in onset of major depression: Findings in siblings of patients with major affective disorder. *J Psychiatry Res* 1987;21:23–35.
 159. Lazarus JH, John R, Bennie EH, et al. Lithium therapy and thyroid function: A long-term study. *Psychol Med* 1981;11:85–92.
 160. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23:727–738.
 161. Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, et al. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1996;63:161–168.
 162. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:430–437.

163. Levy E, Margolese HC, Chouinard G. Topiramate produced weight loss following olanzapine-induced weight gain in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1045.
164. Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR, et al. Major depression in community adolescents: Age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:809–818.
165. Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, et al. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. *J Abnorm Psychol* 1993;102:133–144.
166. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, et al. Age-cohort changes in the lifetime occurrence of depression and other mental disorders. *J Abnorm Psychol* 1993;102:110–120.
167. London JA. Mania associated with olanzapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:135–136.
168. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:648–651.
169. Mallin R, Slott K, Tumblin M, et al. Detection of substance use disorders in patients presenting with depression. *Subst Abus* 2002;23:115–120.
170. Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, et al. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:149–154.
171. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1): S46–S56.
172. Manji HK, Hsiao JK, Risby ED, et al. The mechanisms of action of lithium. I. Effects on serotonergic and noradrenergic systems in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:505–512.
173. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: A role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 9):82–96.
174. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: Leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry* 2001;41:s107–s119.
175. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:467–477.
176. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:729–738.
177. Marangell LB, Martínez JM, Zboyan HA, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: Negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* 2004;19:20–23.
178. Marangell LB, Martínez JM, Zboyan HA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:996–998.
179. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807–820.
180. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807–820.
181. Masi G, Toni C, Perugi G, et al. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: A neglected comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46:797–802.
182. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420–426.
183. McElroy SL, Zárate CA, Cookson J, et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:204–210.
184. McInnis MG, Dick DM, Willour VL, et al. Genome-wide scan and conditional analysis in bipolar disorder: Evidence for genomic interaction in the National Institute of Mental Health genetics initiative bipolar pedigrees. *Biol Psychiatry* 2003;54:1265–1273.
185. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003;5:28–35.
186. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase

- of bipolar disorder: A preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 2002;4: 207–213.
187. McKnew DH, Cytryn L, Buchsbaum MS, et al. Lithium in children of lithium-responding parents. *Psychiatry Res* 1981;4:171–180.
 188. McMahon FJ, Chen YS, Patel S, et al. Mitochondrial DNA sequence diversity in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:1058–1064.
 189. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1161–1192.
 190. Miller IW, Kabacoff RI, Epstein NB, et al. The development of a clinical rating scale for the McMaster model of family functioning. *Fam Process* 1994;33:53–69.
 191. Miller IW, McDermt W, Gordon KC, et al. Personality and family functioning in families of depressed patients. *J Abnorm Psychol* 2000;109: 539–545.
 192. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: In vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000;48:1–8.
 193. Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999;156:1902–1908.
 194. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000;356:1241–1242.
 195. Moorhead DJ, Stashwick CK, Reinherz HZ, et al. Child and adolescent predictors for eating disorders in a community population of young adult women. *Int J Eat Disord* 2003;33:1–9.
 196. Moreau D, Mufson L, Weissman MM, et al. Interpersonal psychotherapy for adolescent depression: Description of modification and preliminary application. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:642–651.
 197. Mota-Castillo M, Torruella A, Engels B, et al. Valproate in very young children: An open case series with a brief follow-up. *J Affect Disord* 2001;67:193–197.
 198. Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P, et al. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:577–584.
 199. Mufson L, Weissman MM, Moreau D, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:573–579.
 200. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001;41: s120–s127.
 201. Myers WC, Carrera F III. Carbamazepine-induced mania with hypersexuality in a 9-year-old boy. *Am J Psychiatry* 1989;146:400.
 202. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:906–912.
 203. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477–479.
 204. Neumeister A. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: Where do we stand? *Psychopharmacol Bull* 2003;37:99–115.
 205. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, et al. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:322–330.
 206. Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, et al. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:514–521.
 207. Olson AL, Kelleher KJ, Kemper KJ, et al. Primary care pediatricians' roles and perceived responsibilities in the identification and management of depression in children and adolescents. *Ambul Pediatr* 2001;1:91–98.
 208. Oquendo MA, Placidi GP, Malone KM, et al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:14–22.
 209. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al. Gabapentin in bipolar disorder: A placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disord* 2000;2:249–255.
 210. Papatheodorou G, Kutcher SP. Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:213–219.
 211. Papatheodorou G, Kutcher SP, Katic M, et al. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents

- and young adults: An open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:110–116.
212. Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, et al. Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: Development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:528–537.
 213. Pavuluri MN, Janicak PG, Carbray J. Topiramate plus risperidone for controlling weight gain and symptoms in preschool mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:271–273.
 214. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41:1–14.
 215. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549–550.
 216. Perrone J, De Roos F, Jayaraman S, et al. Drug screening versus history in detection of substance use in ED psychiatric patients. *Am J Emerg Med* 2001;19:49–51.
 217. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, et al. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:136–141.
 218. Pine DS, Cohen E, Cohen P, et al. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: Moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry* 1999;156:133–135.
 219. Pine DS, Cooke EH, Costello EJ, et al. Advances in developmental science and DSM-V. In: Kupfer DJ, Regier DA (eds.), *A Research Agenda for DSM-V*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 2002.
 220. Pleak RR, Birmaher B, Gavrilescu A, et al. Mania and neuropsychiatric excitation following carbamazepine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988;27:500–503.
 221. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: An overview. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 7): 50–58.
 222. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001;3:259–265.
 223. Post RM, Uhde TW, Putnam FW, et al. Kindling and carbamazepine in affective illness. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:717–731.
 224. Preskorn SH, Weller E, Hughes C, et al. Plasma monitoring of tricyclic antidepressants: Defining the therapeutic range for imipramine in depressed children. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(Suppl 4): 265–267.
 225. Preskorn SH, Weller E, Jerkovich G, et al. Depression in children: Concentration-dependent CNS toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:140–142.
 226. Puig-Antich J, Blau S, Marx N, et al. Prepubertal major depressive disorder: A pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978;17: 695–707.
 227. Rao U, Ryan ND, Birmaher B, et al. Unipolar depression in adolescents: Clinical outcome in adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:566–578.
 228. Rilke O, Safar C, Israel M, et al. Differences in whole blood serotonin levels based on a typology of parasuicide. *Neuropsychobiology* 1998;38:70–72.
 229. Risby ED, Hsiao JK, Manji HK, et al. The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylyl cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:513–524.
 230. Robb AS, Chang W, Lee HK, et al. Case study. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:327–330.
 231. Robertson HA, Kutcher SP, Bird D, et al. Impact of early onset bipolar disorder on family functioning: Adolescents' perceptions of family dynamics, communication, and problems. *J Affect Disord* 2001;66: 25–37.
 232. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, et al. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 1999;19: 9029–9038.
 233. Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, et al. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry* 2004;55: 594–602.
 234. Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, et al. Decision-making in mania: A PET study. *Brain* 2001;124:2550–2563.
 235. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, et al. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;30:1025–1036.

236. Russinova Z, Wewiorski NJ, Cash D. Use of alternative health care practices by persons with serious mental illness: Perceived benefits. *Am J Public Health* 2002;92:1600–1603.
237. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55: 391–393.
238. Safer DJ. Changing patterns of psychotropic medications prescribed by child psychiatrists in the 1990s. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:267–274.
239. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301: 805–809.
240. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, et al. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:139–141.
241. Schins A, Honig A, Crijns H, et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003;65:729–737.
242. Schulze TG, Buervenich S, Badner JA, et al. Loci on chromosomes 6q and 6p interact to increase susceptibility to bipolar affective disorder in the national institute of mental health genetics initiative pedigrees. *Biol Psychiatry* 2004;56:18–23.
243. Schulze TG, McMahon FJ. Genetic linkage and association studies in bipolar affective disorder: A time for optimism. *Am J Med Genet* 2003; 123C:36–47.
244. Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, et al. Adolescent depression: A placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14: 791–795.
245. Simon NM, Smoller JW, Fava M, et al. Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2003;37:187–192.
246. Smith SE, Pihl RO, Young SN, et al. A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;91:451–457.
247. Soutullo CA, Casuto LS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of adolescent mania: A case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:81–85.
248. Soutullo CA, Sorter MT, Foster KD, et al. Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: A report of seven cases. *J Affect Disord* 1999;53:279–283.
249. Staton RD, Wilson H, Brumback RA. Cognitive improvement associated with tricyclic antidepressant treatment of childhood major depressive illness. *Percept Mot Skills* 1981;53:219–234.
250. Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, et al. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: A review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60:329–337.
251. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:254–260.
252. Strauss RS, Rodzilsky D, Burack G, et al. Psychosocial correlates of physical activity in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:897–902.
253. Strober M. Relevance of early age-of-onset in genetic studies of bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:606–610.
254. Strober M, Morrell W, Lampert C, et al. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: A naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990;147:457–461.
255. Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:267–271.
256. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:405–414.
257. U.S. Department of Health & Human Services. Mental Health: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, 1999.
258. U.S. Department of Health & Human Services. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2001.
259. Van der Does AJ. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *J Affect Disord* 2001;64:107–119.

260. Varanka TM, Weller RA, Weller EB, et al. Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1988;145:1557–1559.
261. Vitiello B, Behar D, Malone R, et al. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:355–359.
262. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290: 1033–1041.
263. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1224–1230.
264. Wang PW, Santosa C, Schumacher M, et al. Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2002;4:296–301.
265. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164:289–298.
266. Wehr TA. Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA* 1992;267:548–551.
267. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, et al. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979;206:710–713.
268. Weiss RD, Greenfield SF, Griffin ML, et al. The use of collateral reports for patients with bipolar and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26:369–378.
269. Weissman MM, Myers JK. Affective disorders in a US urban community: The use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1304–1311.
270. Weissman MM, Wolk S, Wickramaratne P, et al. Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:794–801.
271. Weller RA, Weller EB. Tricyclic antidepressants in prepubertal depressed children: Review of the literature. *Hillside J Clin Psychiatry* 1986;8:46–55.
272. Werry JS, Biederman J, Thisted R, et al. Resolved: Cardiac arrhythmias make desipramine an unacceptable choice in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1239–1245.
273. Whittier MC, West SA, Galli VB, et al. Valproic acid for dysphoric mania in a mentally retarded adolescent. *J Clin Psychiatry* 1995;56:590–591.
274. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–1345.
275. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, et al. Electrocardiographic effects of desipramine and 2-hydroxydesipramine in children, adolescents, and adults treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:798–804.
276. Wilens TE, Biederman J, Millstein RB, et al. Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:680–685.
277. Woolston JL. Case study: Carbamazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 335–338.
278. Wozniak J, Biederman J. Childhood mania: Insights into diagnostic and treatment issues. *J Assoc Acad Minor Phys* 1997;8:78–84.
279. Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord* 1987;12: 129–134.
280. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161:608–620.
281. Younes RP, DeLong GR, Neiman G, et al. Manic-depressive illness in children: Treatment with lithium carbonate. *J Child Neurol* 1986;1:364–368.
282. Young LT. What exactly is a mood stabilizer? *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:87–88.
283. Young LT, Joffe RT, Robb JC, et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000;157: 124–126.
284. Zito JM, Safer DJ, DosReis S, et al. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000;283:1025–1030.
285. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–389.
286. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutiérrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1079–1083.

287. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, Nilsson ME, Jacobson JG. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1397–1405.
288. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, Frangou S, Ecker C, Phillips ML. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 2004;55:578–587.
289. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:781–792.
290. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie C, Fulbright RK, Gore JC, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 2003;160:1345–1347.
291. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord* 2004;6:271–285.
292. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:376–383.
293. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Mar;44(3): 213– 35.
294. Frayne SM, Seaver MR, Loveland S, Christiansen SL, Spiro A III, Parker VA, Skinner KM. Burden of medical illness in women with depression and posttraumatic stress disorder. *Archives of Internal Medicine* 2004;164(12):1306–1312.
295. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005 May 25;293(20): 2528–30.
296. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:368–373.
297. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. *Neuropsychopharmacology* 2005 Feb;30(2): 401–4.

CAPÍTULO 5

Capacitación de los pacientes y sus familias para lograr un bienestar duradero

LIDIA LEWIS Y LAURA HOOFNAGLE

Para desplazar el centro de atención del sistema sanitario de los proveedores a los consumidores, los futuros sistemas sanitarios y los instrumentos de calidad necesitarán reflejar valores centrados en la persona

SURGEON GENERAL'S REPORT ON MENTAL HEALTH – 2000

Un objetivo [importante] de un sistema de salud mental transformado es el tratamiento impulsado por el consumidor y las familias.

FINAL REPORT, PRESIDENT'S NEW FREEDOM COMMISSION ON
MENTAL HEALTH – 2003

Para lograr la adherencia, la eficacia del tratamiento y la recuperación de los pacientes con depresión, trastorno bipolar y otras enfermedades mentales, la capacitación —en el sentido de otorgar poderes— es un factor crucial. A pesar de las limitaciones impuestas por la atención sanitaria gestionada, los médicos pueden desempeñar un papel importante en capacitar a los pacientes educándolos, a ellos y a sus familias, sobre los trastornos afectivos y las opciones terapéuticas, implicándolos en la planificación del tratamiento, poniéndolos en contacto con compañeros que los comprendan, alentándolos a tratarse mutuamente y a establecer objetivos vitales, y devolviéndoles la fe en la propia capacidad para alcanzar el bienestar.

Aumentar el bienestar del paciente supone disminuir la devastación y la muerte causada por los trastornos del estado de ánimo. La depresión y el trastorno bipolar siguen cobrando un precio altísimo a los pacientes y sus familias. En los Estados Unidos el suicidio cuesta la vida a más de 30 000 personas cada año.¹ Los trastornos del humor no tratados, o tratados de manera insuficiente o incorrecta, tienen también graves consecuencias sobre la calidad de vida. Al capacitar a los pacientes y las familias, los médicos llevan a cabo un ataque preventivo contra las hospitalizaciones costosas y traumáticas, los años de sufrimiento con tratamientos fallidos y, lo que es más importante, el suicidio.

► EL PACIENTE CAPACITADO: UN SOCIO EN EL TRATAMIENTO

Doy gracias a Dios por el día en que acudí a un psiquiatra y un terapeuta que me escucharon y observaron mis acciones. Probé diversos medicamentos durante un largo período de tiempo, tratando de encontrar lo que me iba mejor. A medida que pasó el tiempo, encontramos la combinación adecuada de medicamentos y empecé a sentirme mejor, con una perspectiva vital nueva y más clara.

UN VISITANTE DE LA PÁGINA WEB DE LA DEPRESSION AND BIPOLAR SUPPORT ALLIANCE (DBSA)

Los pacientes capacitados pueden hacer aportaciones importantes a sus planes de tratamiento y se convierten en algo más que meros receptores pasivos de servicios. Es más probable que describan el espectro completo de sus síntomas, proporcionen historias médicas familiares completas y ofrezcan información adicional crucial para un diagnóstico correcto. Los pacientes capacitados están informados sobre los tratamientos disponibles y se encuentran en condiciones de discutir con sus médicos sus opciones y preferencias.

Es más probable que los enfermos capaces de hablar de manera abierta y sincera con sus médicos y pedirles lo que precisan encuentren antes los tratamientos eficaces. También resulta más fácil que los pacientes capacitados superen la desconfianza hacia el sistema sanitario. Es posible que se acerquen a la atención de salud mental sabiendo que existen opciones y tienen menor probabilidad de sentirse víctimas. Es más verosímil que perseveren en el tratamiento a largo plazo si creen que los profesionales a su cargo toman en consideración sus intereses. En consecuencia, trabajar con pacientes capacitados aumenta las posibilidades de resultar gratificante para los médicos.

Los pacientes capacitados saben qué esperar del tratamiento y son capaces de evaluar su progreso y bienestar en colaboración con el

personal sanitario. Trabajando con sus médicos, perseveran más allá de la remisión de los síntomas hasta el bienestar pleno.

► CAPACITACIÓN POR LA EDUCACIÓN: MÁS ALLÁ DE LOS ESTEREOTIPOS

Supone un gran alivio saber que no estoy roto o simplemente loco... Sé que tengo un largo camino por recorrer pero ahora estoy más informado, y no tengo tanto miedo.

CORREO ELECTRÓNICO RECIBIDO EN LA DBSA

Dos de los mayores obstáculos para la capacitación de los pacientes son el temor y la incompreensión, que impiden que muchas personas con trastornos afectivos busquen y reciban la ayuda que necesitan. Es necesaria la educación de los pacientes, las familias y el público en general con el fin de aumentar la aceptación y disminuir el estigma y los conceptos erróneos referentes a la depresión y el trastorno bipolar.

Uno de los retos fundamentales en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo es ayudar a los pacientes a entender que se trata de enfermedades reales, no debilidades de carácter ni intentos de llamar la atención. En una fecha tan reciente como el año 2002, casi la cuarta parte de los norteamericanos creían que las personas con trastornos del estado de ánimo eran débiles o vagas, y el 25% los consideraban peligrosas.² Estas creencias pueden tener un grave impacto sobre el éxito del tratamiento. La clave de corregirlas es la educación del paciente y la familia.

Otro desafío es la ignorancia y el estigma que rodea a los psicofármacos, que pueden desempeñar un gran papel en la reticencia de los pacientes a tratarse. Casi tres cuartas partes del público encuestado por la Depression and Bipolar Support Alliance (DBSA) en el año 2002 creían que los fármacos para los trastornos afectivos modifican la personalidad del paciente, y

más de dos tercios consideraban que este tipo de fármacos crean hábito.³ Los médicos deben grabar en los pacientes la idea de que la medicación es segura y muy diferente de las drogas. Los pacientes han de saber que la medicación trata la enfermedad, pero no cambia la personalidad. También es fundamental que los pacientes con diagnósticos duales que reciben tratamiento contra la depresión o el trastorno bipolar no crean que por ello han perdido su categoría de abstinentes y sobrios.

Los médicos pueden mejorar la comprensión de la enfermedad mental de sus pacientes ofreciendo a todos ellos información fiable sobre los trastornos afectivos. En las consultas de los médicos puede haber bibliografía explicando diversas enfermedades «físicas», pero resulta más difícil encontrar información sobre los trastornos mentales. Si se colocan libros y folletos en las salas de espera, se pregunta acerca de la salud mental en los cuestionarios de historia clínica y se averiguan datos sobre la salud mental en las consultas sistemáticas, se puede hacer que la gente esté más dispuesta a hablar de sus propios síntomas y es posible que con el paso del tiempo se modifiquen las actitudes respecto a la enfermedad mental.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DEL RECONOCIMIENTO DE LOS SÍNTOMAS: DIAGNÓSTICO CORRECTO Y A TIEMPO

En 1992 fui diagnosticado finalmente de trastorno bipolar II. Puedo rastrear los orígenes de mi enfermedad hasta 1974.

Después de tomar casi cualquier antidepresivo existente, terminé por encontrar alivio con una combinación de estabilizadores del ánimo. Un diagnóstico correcto y el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento me han ayudado a mantener una calidad de vida razonable desde entonces.

DIRIGENTE DEL GRUPO DE APOYO DE LA DBSA

Cuando los pacientes son capaces de identificar y describir con precisión sus síntomas —y son conscientes de los factores externos que los exacerban— es más probable que pidan antes ayuda médica, sin esperar a que sus síntomas empeoren o sucedan acontecimientos inesperados.

Un mejor reconocimiento de los síntomas puede llevar a un diagnóstico preciso y a tiempo, una necesidad urgente a la vista del hecho de la alarmante frecuencia con que las personas con trastornos del estado de ánimo, sobre todo con trastorno bipolar, reciben diagnósticos equivocados. Una encuesta del año 2000 de la DBSA realizada a pacientes con trastorno bipolar encontró que 7 de cada 10 de ellos habían sido erróneamente diagnosticados un promedio de 3.5 veces. El 35% aguardaron 10 años o más hasta que se les hizo un diagnóstico correcto, y casi la mitad fueron diagnosticados de forma incorrecta por un profesional de atención primaria.⁴

La detección sistemática de los trastornos del estado de ánimo debería formar parte de las valoraciones médicas sistemáticas. Deben ser objeto de una atención especial los pacientes que se presentan con síntomas del sueño, dolor o desarreglos gastrointestinales, puesto que éstos pueden ser los primeros síntomas perceptibles de un trastorno afectivo. También resulta especialmente importante que los médicos realicen un sondeo activo de síntomas de manía en pacientes que se presentan con depresión, para evitar un diagnóstico equivocado de depresión unipolar y posibles episodios maníacos posteriores. Los médicos de atención primaria informan que resulta más difícil diagnosticar la manía que la depresión; mientras que el 74% de ellos afirmaban que la depresión es «algo muy fácil» de diagnosticar, la manía es «algo muy difícil» de diagnosticar.⁵

Quizá la dificultad diagnóstica radique en parte en el hecho de que las personas con trastorno bipolar pueden tener dificultades en reconocer su propia manía o hipomanía. Es mucho más probable que los pacientes consulten con un médico cuando experimentan síntomas de depresión. Esto hace todavía más importante el que los médicos interroguen respecto a los síntomas de manía. Preguntas directas como «¿Ha habido ocasiones

en las que ha gastado mucho más dinero de lo habitual?», «¿Ha habido veces en las que se interesaba mucho más por el sexo?» o «¿Ha tenido alguna vez problemas de sueño o de concentración?» pueden descubrir la necesidad de derivar al paciente a un psiquiatra para una valoración plena del espectro del trastorno bipolar.

Además de ayudar a los pacientes a familiarizarse con sus propios síntomas y desencadenantes, los médicos deben alentar a sus pacientes a llevar un control de su adherencia al tratamiento, del estado de ánimo y del estilo de vida, registrar a diario su evolución y buscar patrones. Realizar un registro del estado de ánimo ayuda a los pacientes a ser conscientes de sus acciones y motivaciones, y de la forma en que reaccionan al mundo que les rodea. Un sistema de puntuación sencillo de palabras y números (incluido el nivel del estado de ánimo, las horas de sueño, las comidas, etc.) funciona en muchas personas y es fácil de mantener a largo plazo. Los pacientes deben hacer también un seguimiento del consumo excesivo de alcohol, de drogas ilegales y de las conductas que les resultan destructivas a ellos o a quienes les rodean. Además, se debe fomentar que practiquen un mantenimiento preventivo acudiendo regularmente a las consultas, y perseverando en aprender sobre su enfermedad y en acudir a reuniones de grupos de apoyo.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA PARTICIPACIÓN: LA IMPORTANCIA DE LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Es más probable que el consumidor y el [médico] cooperen en la toma de decisiones cuando los consumidores tienen más conocimientos y son capaces de adoptar un papel participativo en las decisiones referentes a la evolución del tratamiento.

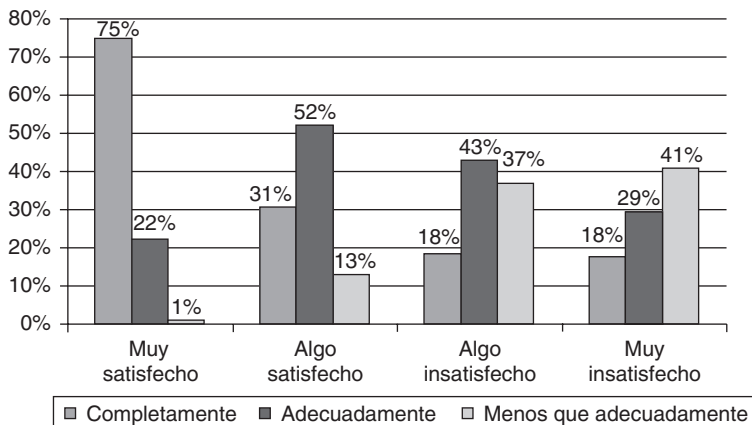
DÍALOGO ENTRE CONSUMIDORES Y PROVEEDORES DIRIGIDO POR EL U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, CENTER FOR MENTAL HEALTH SERVICES (CMHS) EN 1997

Los pacientes y el personal sanitario comparten el objetivo de tratar los síntomas, evitar las recaídas y, en último término, lograr el bienestar. Los pacientes necesitan escuchar a sus médicos que es posible que se encuentren mejor, y han de recibir la oportunidad de colaborar con sus médicos en tomar medidas orientadas hacia el bienestar.

Es crucial que los médicos entiendan el punto de vista del paciente, y que los médicos se comuniquen de manera que sus pacientes con trastornos afectivos puedan entenderles. Un doctor verdaderamente eficaz no sólo conoce los aspectos médicos de la depresión o el trastorno bipolar, sino que también es capaz de empatizar con los sentimientos del paciente respecto a la enfermedad, y adaptar en función de ellos las interacciones.

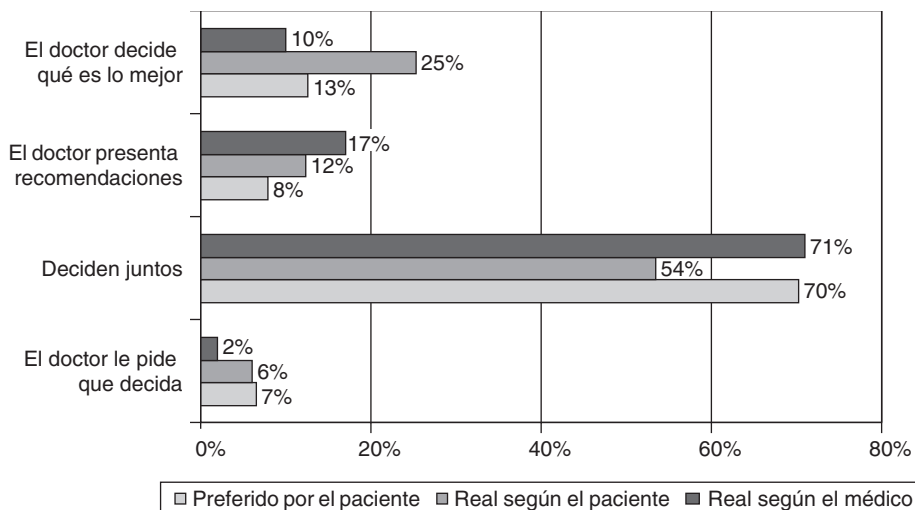
Dado el estigma social y el autoestigma que a menudo los acompaña, el tratamiento óptimo de los trastornos afectivos debe ir más allá de un enfoque médico estricto. Un médico que se limita a entregar al paciente una receta y a indicarle que vuelva dentro de unas pocas semanas ha de entender que 2 semanas pueden parecer una eternidad a alguien con una depresión. Es mucho menos probable que un paciente escéptico respecto a la utilidad de la medicación, o que, debido a sus síntomas, es incapaz de ver la diferencia entre «un par de semanas» y «para siempre», haga caso de las instrucciones de su médico. Es más verosímil que un paciente a quien el médico explica que esos sentimientos de desesperanza forman parte de su enfermedad y que la medicación le puede ayudar a afrontar estos síntomas, cumpla el tratamiento y experimente una mejoría del estado de ánimo.

La Figura 5-1⁶ ilustra que la satisfacción con el tratamiento crecía a medida que lo hacía el conocimiento de los problemas del tratamiento. La DBSA ha encontrado que muchos pacientes preferirían estar más involucrados en su tratamiento. Por ejemplo, mientras el 71% de los médicos informaba que sus pacientes participaban en la planificación del tratamiento, sólo el 54% de los pacientes estaba de acuerdo con esta afirmación (Fig. 5-2).⁷ Esto sugiere que, aunque



1. En conjunto ¿cómo de satisfecho está por el tratamiento que ha recibido de su médico de atención primaria actual (o el más reciente) para su depresión?
2. Cuando ha estado con su médico de atención primaria, ¿tiene la sensación de haber entendido los temas importantes discutidos sobre el tratamiento de su depresión: completamente, adecuadamente, menos que adecuadamente?

Figura 5-1. La satisfacción con el tratamiento puede aumentar a medida que aumenta la comprensión de las cuestiones del tratamiento.



1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor la forma en que se toman realmente las decisiones sobre el tratamiento de (los pacientes con/su) depresión?
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones le parece la mejor manera de tomar decisiones sobre el tratamiento de la depresión?

Figura 5-2. Existe una desconexión de la comunicación entre el personal sanitario y los pacientes en cuanto a si el paciente es un colaborador activo en la planificación del tratamiento.

los médicos pueden hablar a sus pacientes de sus opciones terapéuticas, éstos no tienen la sensación de poder elegir. Es posible que los pacientes no escuchen o no entiendan una información importante, debido a barreras en la comunicación, diferencias culturales o síntomas no tratados. Los médicos han de alentarlos a hablar sobre sus necesidades y preferencias terapéuticas, y a que manifiesten sus preocupaciones e ideas sobre aquello que podría ayudarles.

Menos del 25% de los pacientes de la encuesta anterior, con un grado de comunicación y comprensión inferior a lo suficiente, tenía la sensación de que su depresión había estado totalmente controlada en los 2 meses previos. Cuando se capacita a los pacientes, pueden contribuir de manera sustancial a su propio bienestar, y es más probable que tengan la sensación de controlar su enfermedad. Los pacientes que conocen los hechos sobre los trastornos afectivos son capaces de plantear sus preocupaciones basándose en sus conocimientos. Pueden recibir antes el tratamiento que necesitan, lo cual mejora significativamente la posibilidad de una recuperación plena. La educación y la capacitación pueden conducir al éxito en el tratamiento de los síntomas, la adherencia al mismo y la mejora en todos los aspectos de la vida. Todo paciente es capaz de desempeñar un papel activo en su tratamiento, con independencia de su formación y su nivel socioeconómico, edad, sexo o la gravedad de sus síntomas.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA CONCIENCIA CULTURAL: SABER DE DÓNDE VIENEN LOS PACIENTES

Los médicos deben tener en cuenta la identidad cultural del individuo, las explicaciones culturales de la enfermedad del mismo, los factores culturales relacionados con el ambiente, el funcionamiento y los elementos culturales de la relación médico-enfermo.

DSM-IV⁸

Los médicos deben ser conscientes del medio cultural, de las creencias y experiencias de sus pacientes, y de qué manera influyen sobre las reacciones del paciente al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad mental. Por ejemplo, en algunas culturas, las personas pueden creer que oyen espíritus, no voces; en otras, pueden atribuir su sufrimiento al karma, en vez de a la enfermedad.

Los pacientes procedentes de culturas en las que la enfermedad mental es considerada una flaqueza de la voluntad, algo debido a la falta de fe o a una incapacidad para estar a la altura de las expectativas de su género, necesitan formación adicional respecto a la naturaleza biológica de su trastorno. También se les debe mostrar la manera en que la determinación, la espiritualidad y la identidad de género pueden desempeñar papeles positivos en su tratamiento. Los pacientes han de ser capaces de conciliar sus propias creencias mantenidas desde hace mucho tiempo con el tratamiento que reciben, y saber que el tratamiento de salud mental no les va a arrebatar ni inutilizar la fuerza de voluntad. Los médicos deben comunicarles que el tratamiento no va a cambiar quiénes son, sino que les ayudará a ser ellos mismos.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA COMUNICACIÓN: PREGUNTAR, ESCUCHAR Y OÍR

La confianza se refuerza cuando el proceso de escuchar se formaliza a través de la participación planificada obligatoria de los consumidores en todos los niveles del sistema.

DIÁLOGO ENTRE CONSUMIDORES Y PROVEEDORES
AUSPICIAO POR EL U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES, CENTER FOR MENTAL
HEALTH SERVICES (CMHS) EN 1997

Los pacientes con enfermedades que afectan a su pensamiento y percepción necesitan tanta

empatía o más que los pacientes que sufren otras enfermedades. Una encuesta reciente realizada a pacientes por la DBSA reveló que el 67% de ellos, tratados de trastornos afectivos por su médico de atención primaria, deseaban que los médicos les escucharan más y al 65% le gustaría que les hablaran en un lenguaje que fueran capaces de entender.⁹

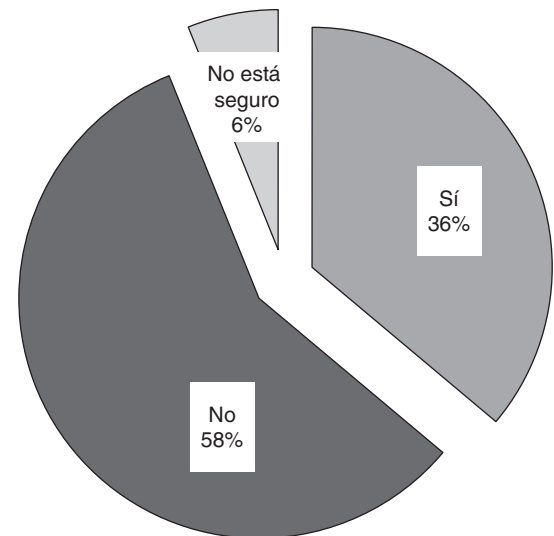
Para determinar los síntomas, las experiencias y el estado mental de sus pacientes, los médicos deben hacer preguntas directas. Los trastornos afectivos pueden no ser fáciles de detectar durante las consultas sistemáticas, con el tiempo limitado. En lugar de preguntar simplemente «¿cómo se siente?» (a lo que casi siempre se responde «bien») los médicos podrían preguntar «¿qué tal duerme?»; «¿ha tenido los pensamientos acelerados últimamente?» o «¿ha llorado mucho últimamente?». Es probable que los pacientes den la bienvenida a esta oportunidad si se sienten incómodos al hablar sobre sus preocupaciones o cuando no son conscientes de sus propios síntomas.

Cuando los pacientes con depresión consultaron a sus médicos de atención primaria por otros temas de salud, sólo el 42% informó que su médico siempre les preguntaba acerca de su depresión.¹⁰ En todas las consultas se deben formular preguntas específicas y directas sobre el cumplimiento del tratamiento. En lugar de preguntar «¿se toma la medicación?» el médico puede preguntar «¿ha tenido problemas para acordarse de tomar sus medicinas?» o bien «¿ha tenido problemas con los efectos secundarios?». Si los pacientes no cumplen el tratamiento, los médicos deben identificar las razones de esta falta de adherencia.

Es necesario abordar el tema de los efectos secundarios de la medicación en una fase precoz del tratamiento. Se debe tranquilizar a los pacientes respecto a que existen muchas opciones terapéuticas, es posible aliviar los efectos secundarios y que los médicos están dispuestos a colaborar con ellos a lo largo del proceso. Efectos secundarios como la disfunción sexual, el aumento de peso, el cansancio o las cefaleas a menudo son causa de reticencia por parte de

los pacientes para cumplir el tratamiento. Aunque el médico puede considerar evidente que el aumento de peso es preferible a la ideación suicida o a la conducta de alto riesgo, es posible que los pacientes no sientan lo mismo. Los efectos secundarios como engordar o la disfunción sexual pueden ser capaces de socavar todavía más la incierta imagen de sí mismo de un paciente. Esto puede hacer que el paciente prefiera arriesgarse a tener síntomas en lugar de tener un aspecto socialmente no deseable o no rendir en el plano sexual.

Cuando se les prescribió la medicación, sólo se preguntó al 36% de los pacientes de atención primaria de la encuesta de la DBSA¹¹ qué efectos secundarios estarían dispuestos a tolerar (Fig. 5-3). El 34% afirmó que su médico no habló en absoluto de efectos secundarios al recetar antidepresivos.



¿Le preguntó su médico de atención primaria acerca de sus preferencias o disposición a tolerar determinados efectos secundarios relacionados con los fármacos antidepresivos antes de tomar una decisión sobre cuál prescribir?

Figura 5-3. Sólo el 36% de los pacientes de la encuesta de atención primaria de la DBSA fueron interrogados acerca de qué efectos secundarios estarían dispuestos a tolerar al prescribir medicación.

También es importante asegurarse de que los pacientes oyan y entienden todas las instrucciones del tratamiento, con independencia de la meticulosidad con que se les haya explicado. A veces los pacientes con un diagnóstico nuevo o atrapados por síntomas maníacos o depresivos agudos se encuentran con dificultades para entender o recordar lo que se les ha dicho. Es preferible facilitar información por escrito a todos los pacientes. Los médicos pueden alentar a los pacientes a que tomen notas de las instrucciones del tratamiento para consultarlas más adelante.

► **CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA PARTICIPACIÓN DE LA FAMILIA: EL BIENESTAR PUEDE EMPEZAR EN CASA**

Probablemente te preguntas si todo el asunto fue culpa tuya. Si planteártelo te ayuda a corregir errores y comunicarte mejor con tu familia, está bien. Pero no te culpes a ti misma. La mejor forma de ayudar a tu familiar es mantenerte bien y pedir la ayuda que necesites.

MADRE DE UNA MUJER JOVEN
CON TRASTORNO BIPOLAR¹²

Cuando alguien tiene depresión o trastorno bipolar, toda la familia puede resultar afectada. Es posible que los pacientes deseen que su familia se involucre en su recuperación o no, pero a todos los pacientes se les ha de ofrecer esta opción. Sin embargo, la encuesta por Internet de la DBSA de 2003 encontró que, aunque el 65% de los pacientes deseaba que sus familias se involucraran en el tratamiento, sólo el 27% de ellos contestó que los médicos de atención primaria habían sugerido o facilitado la implicación de la familia.¹³ Los médicos deben dar el primer paso recomendando la implicación de la familia, puesto que los pacientes con trastornos afectivos pueden mostrarse remisos a sugerirlo.

Es posible que el trastorno afectivo de un familiar cause miedo, vergüenza o frustración. Las familias, con independencia de que se impliquen o no en el tratamiento del paciente, deben tener un lugar al que acudir para recibir apoyo ellas mismas. Se puede ayudar a las familias de personas con trastornos afectivos y a las que han perdido a alguien como consecuencia de un suicidio prestando y recibiendo mutuamente ayuda, conocimiento y orientación. Los médicos pueden colaborar remitiendo a todas las familias a grupos de apoyo locales y colocando información sobre grupos de apoyo en las salas de espera en lugares en los que es probable que las familias la vean.

Es de la máxima importancia educar a las familias respecto a los síntomas y los tratamientos de los trastornos afectivos. Cuando hablan con las familias, los médicos deben tener presente los mismos factores que cuando se dirigen a los enfermos: asegurarse de que oyan y entiendan las instrucciones, proporcionar materiales escritos, prestar atención a los factores culturales y tener en cuenta los sentimientos y puntos de vista de los pacientes y las familias.

► **CAPACITACIÓN A TRAVÉS DEL APOYO POR COMPAÑEROS: «A NOSOTROS NOS HA PASADO, PODEMOS AYUDARTE»**

Las personas del grupo de apoyo de la DBSA fueron a buscarme y me hicieron ver que no estaba solo. Si no fuera por su apoyo, probablemente no estaría aquí.

PACIENTE DE UN GRUPO DE APOYO DE LA DBSA

Los grupos de autoayuda ponen en relación a los pacientes con otros que viven con depresión y trastorno bipolar. Estos grupos pueden contribuir de manera sustancial a que los pacientes crean en su propia resistencia y se involucren en el tratamiento. Sin embargo, la encuesta de

Participación en los grupos de apoyo de la DBSA realizada a personas que habían acudido a estos grupos al menos durante un año encontró que sólo un tercio de ellos había recibido información de los mismos a través del personal sanitario. Casi 6 de cada 10 personas que contestaron a la encuesta llevaban diagnosticadas más de un año antes de haber oído hablar de los grupos de apoyo de la DBSA.¹⁴

Es imprescindible que los médicos se familiaricen ellos mismos con los grupos de apoyo a los pacientes y los recursos existentes en la comunidad. Los grupos de autoayuda pueden proporcionar numerosos beneficios, el mayor de los cuales es que hay un número mayor de pacientes capaces de mantener su bienestar. En la DBSA figuran afiliados más de 1000 grupos de autoayuda. También puede colaborar con los profesionales sanitarios para establecer nuevos grupos donde sean necesarios.

Muchos pacientes tienen una lista de cuestiones dolorosas demasiado larga y compleja para ser abordada en una consulta habitual. Algunas de estas cuestiones se pueden plantear mejor en un grupo de compañeros afectados que «han pasado por ello». Los grupos de apoyo pueden contribuir notablemente a la recuperación de los pacientes ayudándoles a atravesar las épocas difíciles. La investigación de la DBSA muestra que la participación en grupos de apoyo aumenta la probabilidad de que los pacientes cumplan el tratamiento, disminuye la de que sean hospitalizados y hace que sean más capaces de mejorar la comunicación con sus médicos.¹⁵

Los pacientes con depresión o trastorno bipolar que han sufrido crisis vitales importantes o períodos de bajo rendimiento pueden sentirse más desalentados que nunca, sobre todo en la fase de adaptación a la vida normal después del ingreso hospitalario, mientras prueban nuevos fármacos, afrontan los efectos secundarios, dejan de beber o abandonan el abuso de sustancias u otras conductas destructivas. Les puede quedar poca confianza o esperanza y tienen la sensación de no saber a dónde ir. Pueden poner en duda sus propios instintos, su cordura o su capacidad de enfrentarse a la vida. Incluso cuando

sus familias muestran simpatía, siguen necesitando personas con las que poder compartir de forma abierta sus frustraciones, temores, preguntas y, finalmente, sus victorias y éxitos. Los compañeros que han atravesado por experiencias desgarradoras semejantes y están en camino hacia el bienestar duradero pueden ayudar a los recién diagnosticados a encontrarse verdaderamente a sí mismos y a recuperar con certeza la confianza. Hablando con compañeros experimentados, los pacientes pueden ganar comprensión y aceptación de su enfermedad y aprender que tienen la capacidad de intervenir de igual a igual en la consecución de sus objetivos de bienestar, y no son simplemente receptores pasivos de un tratamiento.

Los grupos de autoayuda eficaces no se centran sólo en la enfermedad, sino también en estrategias de lograr el bienestar y la recuperación y una vida gratificante. También fomentan el compañerismo y las oportunidades de construir amistades para toda la vida basadas en la sinceridad y la comprensión. Los participantes encuentran intereses compartidos más allá de su salud mental y, al hacerlo, llegan a entender que su enfermedad no les define y que sus capacidades, talentos, recursos y personalidades únicas no se han perdido.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DEL DESARROLLO DE HABILIDADES PARA LA VIDA: COMPAÑEROS ESPECIALISTAS TITULADOS

*Los compañeros están perfectamente adaptados para transmitir un mensaje de esperanza y servir de modelos de rol para la recuperación, puesto que es un camino que ellos ya han recorrido. Cuando ayudo a alguien a recuperarse, mi propia recuperación se fortalece. Esto da sentido a la desesperanza que sentí en el pasado.*¹⁶

LARRY FRICKS, DIRECTOR, OFFICE OF CONSUMER RELATIONS. GEORGIA DIVISION OF MENTAL HEALTH, DEVELOPMENTAL DISABILITIES AND ADDICTIVE DISEASE

A la vez que un médico es capaz de infundir esperanza educando a los pacientes y ayudándoles a desarrollar planes de tratamiento, y que la familia puede transmitir esperanza mostrándose comprensiva y dando apoyo, los compañeros pueden proporcionar un tipo diferente y a menudo más poderoso de esperanza compartiendo sus propias historias y mostrando con su ejemplo que el bienestar es posible. Un añadido fascinante y prometedor al modelo de tratamiento es el adiestramiento por compañeros especialistas titulados (*certified peer specialists*), que son pacientes, para ayudar a otros en su recuperación y en el desarrollo de habilidades para la vida diaria. En este momento, los compañeros especialistas trabajan fundamentalmente en el sector público, ayudando a los pacientes a tomar la mayoría de sus decisiones terapéuticas y aumentando sus posibilidades de volver a tener vidas productivas. A pesar de que está en pañales, este enfoque ha obtenido resultados alentadores,¹⁷ y están en marcha planes para incorporarlo a la atención prestada en el sector privado.

Las personas que se recuperan de episodios maníacos o depresivos con frecuencia necesitan ser reeducadas para la vida. A veces precisan aprender conjuntos totalmente nuevos de habilidades de afrontamiento y reemplazar a los antiguos que han dejado de funcionar. Depender solo y de forma continua del tratamiento médico, sin reeducación para la vida, puede impedir que los pacientes se recuperen más allá del alivio de los síntomas. Sin una base y ayuda para reconstruir una vida plena, los pacientes no tienen razones para dejar de creer que están indefensos y carecen de valor, y piensan que nunca valdrán mucho. Si el personal sanitario, la familia y el paciente tienen expectativas bajas, esto puede acabar por minar la recuperación del paciente.

Para tener las mayores posibilidades de seguir por la senda de la recuperación, los pacientes han de creer que son miembros útiles de sus comunidades. Los compañeros especialistas ayudan a los pacientes a ser conscientes de su propio potencial a través de una recu-

peración autodirigida. Ayudan a los pacientes a descubrir que tienen un poder para superar sus limitaciones. Los compañeros especialistas pueden enseñar a los pacientes que están al cargo de su recuperación. Contribuyen a que los pacientes identifiquen sus fortalezas, se centren en ellas y exploren vías para lograr una recuperación duradera y crear la vida que desean.

La autodeterminación, con la ayuda de un compañero especialista, se produce por etapas. Un paciente debe estar decidido en primer lugar a aceptar ayuda y trabajar por la estabilización del estado de ánimo. La siguiente fase tiene lugar cuando el paciente empieza a aceptar que tiene una enfermedad que afecta a todos los aspectos de su vida. Durante esta fase, el compañero especialista le presta ayuda transmitiendo esperanza y colaborando en la reconstrucción de una imagen positiva de sí mismo. En la siguiente fase el paciente se da cuenta de que, a pesar de que la enfermedad puede modificar el curso de su vida, no tiene por qué marginarse o incapacitarse de manera permanente. Los compañeros especialistas siguen alentando a los pacientes mostrándoles de qué forma pueden participar en su propia recuperación y recordándoles que su existencia puede ser diferente. Después, los pacientes empiezan a explorar las maneras de la posible modificación de sus vidas. Con ayuda de los compañeros especialistas, identifican sus puntos fuertes y localizan los recursos que precisan para cumplir sus objetivos. En la última fase de la recuperación, los pacientes emprenden acciones concretas en pos de los objetivos que se han fijado. Los compañeros especialistas les animan a lo largo de este camino y les ayudan a emplear las fortalezas identificadas.

A veces los compañeros especialistas ayudan también en la planificación de las crisis. Cuando los pacientes se encuentran bien, se les aconseja que elaboren o redacten voluntades anticipadas respecto a sus cuidados en previsión de que lleguen a estar demasiado enfermos para cuidar de sí mismos. Puede resultar muy tranquilizador para los pacientes el saber que,

si sus síntomas empeoran, se cumplirán sus deseos, y que es posible actuar antes de la aparición de una crisis.

Aunque los compañeros especialistas no proporcionan psicoterapia, pueden rellenar el hueco que queda si un paciente no puede permitirse una terapia o tiene un terapeuta que se centra en el pasado del paciente. Los compañeros especialistas pueden ser también educadores eficaces, por ser capaces de hablar con los pacientes en términos fáciles de entender.

A través del trabajo con compañeros especialistas, los pacientes pueden desarrollar habilidades de autocuidado. Un paciente que es capaz de cuidar de sí mismo ha realizado un cambio importante y duradero. El autocuidado no sólo permite a las personas vivir de forma autónoma y con éxito, sino que también les da el control sobre su enfermedad. Están preparadas para variaciones inesperadas del humor; pueden identificarlas y saber qué esperar. También tienen un plan para abordar las variaciones del humor y los episodios cuando ocurren, y a veces antes de que aparezcan.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA FIJACIÓN DE OBJETIVOS: EL PODER DE LA POSIBILIDAD

Si hubiera dos puertas, una la medicación y la reducción de síntomas y la otra la recuperación y una vida en la comunidad provista de significado y de calidad, ¿qué puerta cree que elegirían las personas? Desean atravesar la segunda puerta, la recuperación y una vida dotada de sentido.¹⁸

LARRY FRICKS

Cuando los pacientes creen que sus vidas pueden cambiar y cambiarán, están dispuestos a fijar objetivos vitales y programar las acciones destinadas para alcanzarlos. Durante este proceso los compañeros especialistas pueden

ayudarles señalando las fortalezas y mejoras y proporcionando recursos y apoyo. A medida que los pacientes progresan, los objetivos se vuelven más específicos y concretos.

Los objetivos de bienestar del individuo deben ser desarrollados por cada paciente y su médico en una colaboración que comienza en el momento del diagnóstico. Es necesario revisar periódicamente estos objetivos a lo largo de todo el tratamiento. Resulta útil dividirlos en objetivos a corto plazo (p. ej., levantarse y acostarse a la misma hora cada día, ser capaces de terminar de leer un libro o un artículo de prensa, persistir en los estudios) y objetivos a largo plazo (como encontrar un trabajo o reanudar las relaciones familiares). Los médicos pueden ayudar a los pacientes a desarrollar objetivos de bienestar realistas y contribuir a hacerles creer que son alcanzables.

Por ejemplo, es posible que un paciente cuya depresión le ha impedido trabajar durante varios años crea que no tiene habilidades y que nunca tendrá trabajo. En primer lugar tiene que desear cambiar esta creencia y estar dispuesto a trabajar con su médico, psicoterapeuta o compañero especialista en pos de un estado mental positivo en el que sea capaz de imaginarse a sí mismo trabajando. Es posible que no sepa qué hacer, o cómo hacerlo, pero cree que tiene un futuro. Cuando se familiariza con esta convicción, la esperanza se fortalece. Ahora ya es capaz de mirar sus habilidades. ¿En qué es bueno? ¿Tiene habilidades verbales, mecánicas, sociales? ¿Dónde se encuentra más cómodo? ¿Qué puede ofrecer a un empresario? A través de este proceso se prepara para buscar trabajo. Puede seguir el mismo proceder en lo referente a su alojamiento, sus relaciones y otros objetivos vitales.

El conjunto del proceso de capacitación del paciente aumentará la calidad de su bienestar y de su vida. Convertirse en un miembro seguro y trabajador activo de la comunidad puede tener poderosos efectos sobre su bienestar. Es capaz de volver a las consultas con más experiencia vital, más habilidades de afrontamiento, y una actitud más entusiasta hacia el tratamiento.

► CAPACITACIÓN A TRAVÉS DE LA ESPERANZA: LA RECUPERACIÓN PUEDE SER UNA REALIDAD

¿Cómo hacía cuando nadie me cuidaba? ¿Me sentía débil? Sí. ¿Estaba asustado? Sí. ¿Me echaron del trabajo porque era incapaz de hacerlo? Haga su apuesta. Pero insistí e insistí hasta encontrar algo que podía hacer. Incluso después de todo este tiempo tengo episodios en los que sé que necesito ayuda. Pero estuvo bien cuando me dijeron que tenía trastorno bipolar. Y ahora estoy bien.

VISITANTE DE LA PÁGINA WEB DE LA DBSA

Cuando una persona gravemente enferma con una depresión o trastorno bipolar recupera la esperanza, alcanza un punto de inflexión en su recuperación. Dado que los síntomas del trastorno afectivo pueden hacer creer a los pacientes que nunca volverán a encontrarse bien, es necesario alentar a los pacientes respecto a que la recuperación es posible en cada uno de los pasos del camino. El objetivo de *todos* los pacientes debe ser el bienestar, no la mera remisión de los síntomas.

Los pacientes capacitados, convencidos de que se recuperarán tienen una autoestima mejor y participan en sus comunidades. Se involucran en actividades que les proporcionan satisfacción y una sensación de tener un objetivo, como trabajar, participar en actividades de voluntariado, cuidar de una familia, formar parte de un grupo social o perseguir otros intereses. Recuperan la sensación de dignidad. Son conscientes de sus fortalezas peculiares y dejan de sentirse incapacitados o marcados por su enfermedad, y son capaces de transmitir a otros esperanza.

Los pacientes capacitados conocen sus objetivos de reducción de síntomas, bienestar y recuperación plena. Informan al personal sanitario que les atiende si creen que podrían estar mejor. Buscan un tratamiento óptimo y están

dispuestos a probar nuevas opciones en caso necesario. La capacitación de los pacientes mejora y fortalece también sus relaciones, sobre todo con sus familias, y les ayuda a tomar decisiones informadas respecto a la participación de los seres queridos en su tratamiento. Muchos seres queridos son capaces de proporcionar un valioso apoyo y comprensión a los pacientes con trastornos afectivos cuando también ellos están informados. Los pacientes capacitados son capaces de prepararse para el futuro y decidir de qué manera los seres queridos les pueden ayudar en caso de que estén demasiado enfermos para cuidar de sí mismos. Su enfermedad no es dueña de ellos ni les dicta sus acciones. Los sentimientos de abandono y desesperanza no les paralizan. Confían en sus instintos y opciones y pueden inspirar a otros esta misma confianza.

► CONCLUSIÓN

La capacitación de los pacientes es una fuerza poderosa para la recuperación. No es posible exagerar el papel del médico en la capacitación del paciente. Los médicos deben ser la mejor fuente de información de los pacientes respecto a su enfermedad. Cuanto más información recibe un paciente, y más se le alienta a implicarse en la toma de decisiones terapéuticas, más probable es que tenga la sensación de poder superar los obstáculos que plantea la enfermedad. Los pacientes deben confiar en el personal sanitario que los atiende, en sus conocimientos y su interés por ayudarles. Esta confianza se fomenta por el desarrollo de relaciones de cooperación y constructivas con los médicos. La participación en la planificación del tratamiento puede ayudar a que los pacientes recuperen la fe en sí mismos, lo cual a su vez refuerza su recuperación. Cuando los médicos reconocen los sentimientos de los pacientes y muestran empatía, aumenta la satisfacción de éstos con el tratamiento.

Si los pacientes son educados y capacitados, se incrementa la probabilidad de que cumplan

el tratamiento y estén dispuestos a seguir probando tratamientos hasta dar con el óptimo. Los conocimientos respecto a sus síntomas y desencadenantes les capacitan para pedir ayuda antes de que los síntomas empeoren y que surja una crisis. La mejoría de la confianza en su capacidad de mejorar define su propio bienestar, y les hace estar mejor equipados para alcanzarlo.

Los médicos deben prestar atención a sus propios estilos de comunicación y estar seguros de que los pacientes entienden y utilizan la información proporcionada. Las preguntas directas en las revisiones sistemáticas pueden revelar síntomas ocultos de trastorno afectivo y las reticencias del paciente respecto al tratamiento, lo cual permite a los médicos tratarlos de manera más eficaz. Se debe tener en cuenta el trasfondo cultural de los pacientes, de manera que los planes del tratamiento sean compatibles con él.

Los médicos deberían ayudar a los pacientes a establecer objetivos terapéuticos y vitales. Las familias deben ser educadas y, cuando es apropiado, participar en el tratamiento. Se debe alentar a los pacientes a que formen parte de grupos de apoyo en donde compartir sus experiencias. Los grupos de apoyo pueden restaurar la sensación de pertenencia de los pacientes y capacitarlos para perseguir objetivos vitales.

Las escasas expectativas erosionan la recuperación. Los médicos deben proyectar una actitud esperanzada a cada paciente, con independencia de lo enfermo que esté. Los compañeros especialistas titulados pueden ayudar a los pacientes a desarrollar y mantener la esperanza orientándoles en la fijación de objetivos concretos y poniéndoles en contacto con los recursos que precisan.

La depresión y el trastorno bipolar son devastadores y mortales, pero es posible la recuperación plena. La mejor recuperación se obtiene cuando los médicos prestan atención a las necesidades individuales de sus pacientes, se comunican de forma clara y eficaz y capacitan a los pacientes para el retorno a unas vidas plenas de bienestar y productividad en el seno de sus comunidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Foundation for Suicide Prevention, www.afsp.org, Facts about Suicide, accessed 10/6/04.
2. Depression and Bipolar Support Alliance. *General Public Survey Findings*. Chicago, IL: Lipman Hearne, 2002, sin publicar.
3. *Ibid.*
4. Depression and Bipolar Support Alliance. *Living with Bipolar Disorder: How Far Have We Really Come?* Chicago, IL: Depression and Bipolar Support Alliance, 2001.
5. Depression and Bipolar Support Alliance. *Beyond Diagnosis: A Landmark Survey of Patients, Partners and Health Professionals on Depression and Treatment*. Chicago, IL: Depression and Bipolar Support Alliance, 2000.
6. *Ibid.*, *Executive Summary, Graphs, Figure 14*, Chicago, IL.
7. *Ibid.*, Figura 12.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: Outline for Cultural Formulation and Glossary of Culture-Bound Syndromes, 1994, p. 843.
9. Depression and Bipolar Support Alliance. *Treatment Satisfaction Online Survey*, 2002, sin publicar.
10. Véase Ref. 5.
11. *Ibid.*
12. Depression and Bipolar Support Alliance. *Psychiatric Hospitalization, A Guide for Families*, 2004.
13. Véase Ref. 9.
14. Depression and Bipolar Support Alliance. National DMDA Support Group Survey of 2,049 people from 190 cities in 38 states. Presentado en el American Psychiatric Association Annual Meeting, 1999.
15. *Ibid.*
16. Depression and Bipolar Support Alliance. *Outreach* 2004.
17. Emerging New Practices in Organized Peer Support: Report from NTAC's National Experts Meeting on Emerging New Practices in Organized Peer Support, March 17-18, 2003, Alexandria, VA, 25 www.nasmhpd.org/publications.cfm, acceso del 6/oct/04.
18. Véase Ref. 16.

SECCIÓN II

*Trastornos endocrinos
y metabólicos*

CAPÍTULO 6

Depresión y diabetes

JEFFREY P. STAAB, DWIGHT L. EVANS Y DOMINIQUE L. MUSSELMAN

► INTRODUCCIÓN

La diabetes y la depresión son enfermedades crónicas de alta prevalencia que causan considerable sufrimiento emocional y físico, provocan muerte prematura y consumen considerables recursos sanitarios.¹⁻⁴ A lo largo de los últimos 25 años, los investigadores clínicos han descrito elevadas tasas de comorbilidad entre la diabetes y la depresión.⁵⁻⁸ Otros estudios han investigado factores biológicos⁹⁻²⁵ y psicosociales^{8,26-35} que podrían explicar la interrelación entre estas enfermedades.³⁶ La investigación sobre el tratamiento ha ido por detrás, pero empiezan a aparecer ensayos clínicos de intervención bien controlados diseñados para mejorar tanto los síntomas depresivos como el control glucémico.³⁷⁻⁴¹ Este capítulo revisa la epidemiología de la coexistencia de diabetes y depresión, los múltiples efectos que cada una de estas enfermedades tiene sobre la otra, los posibles mecanismos fisiopatológicos y psicosociales que las vinculan entre sí, así como los datos actuales respecto a la eficacia de diversas intervenciones terapéuticas.

► EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la diabetes aumenta rápidamente en todo el mundo. Empleando datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Wild y cols.⁷ estimaron que la prevalencia de la diabetes en todo el mundo eran 171 millones de personas en el año 2000 y que el número aumentará a más del doble hacia el año 2030 como

consecuencia de los estilos de vida sedentarios, la urbanización, los índices crecientes de obesidad y los efectos del envejecimiento de la población. La diabetes es una de las primeras causas de muerte en todo el mundo,⁴² y contribuye a la morbimortalidad cardiovascular y por enfermedades vasculares cerebrales, debido a que es un factor de riesgo de esta patología.⁴³ Entre las complicaciones relacionadas con la diabetes se encuentran las úlceras en el pie,⁴⁴ la pérdida de extremidades,⁴⁵ la neuropatía periférica,⁴⁶ la insuficiencia renal terminal⁴⁷ y la ceguera.⁴⁸

La diabetes y la depresión causan una discapacidad considerable, pérdida de productividad laboral y carga económica.^{2,49} De las 30 000 personas entrevistadas en la *National Health Interview Survey*, los pacientes con diabetes o depresión tenían una probabilidad entre 2.5 y 3 veces de tener afectación funcional, mientras el índice de discapacidad de las que sufrían ambos procesos estaba multiplicado por 7.³ Los costes económicos de la atención sanitaria de los pacientes con diabetes son elevados, y la depresión incrementa todavía más estos gastos. En un estudio realizado sobre 1694 adultos, el coste medio durante 3 años de una diabetes no complicada fue de 14 223 dólares. La depresión comórbida acrecienta estos gastos un 50%.⁴ Una investigación independiente de ancianos receptores de ayuda de Medicare encontró que los costes totales de la atención hospitalaria y ambulatoria fueron significativamente más elevados en los casos con depresión y diabetes que en los diabéticos exclusivamente.¹

A lo largo de los últimos 25 años, un gran número de estudios ha investigado la prevalencia de depresión en pacientes con diabetes, empleando entrevistas diagnósticas realizadas por los clínicos e instrumentos autoaplicados por los pacientes. Dos metaanálisis resumieron estos esfuerzos y encontraron que la prevalencia de trastorno depresivo mayor en pacientes con diabetes era de 9-14% en estudios que utilizaban entrevistas diagnósticas administradas por los clínicos,^{5,6} lo cual es el doble de la prevalencia de depresión en la población general. Las investigaciones que utilizaban cuestionarios autoaplicados revelaron cifras más altas de síntomas depresivos moderados a graves, con promedios del 26 y el 32% en los dos metaanálisis, respectivamente. Un estudio de salud pública terminado recientemente en 10 000 residentes de la ciudad de Nueva York confirmó un aumento al doble de la depresión en los pacientes con diabetes.⁸ Además, los pacientes con diabetes y depresión tenían una probabilidad más elevada de vivir en la pobreza, de describir un mal estado de salud, de no tener acceso a la asistencia sanitaria y de haber perdido una pareja. Es frecuente no reconocer en los pacientes diabéticos los niveles elevados de depresión y los factores estresantes socioeconómicos.^{50,51} Por ejemplo, en consultas de atención primaria asociadas a una gran organización de mantenimiento de la salud (HMO, del Inglés *Health Maintenance Organization*) de alto volumen de pacientes, se halló que sólo se detectó la depresión en el 51% de los pacientes con diabetes. De aquellos individuos en los que se diagnosticó depresión, sólo el 43% recibió una prescripción de antidepresivos y solamente el 7% participó en más de tres sesiones de psicoterapia.⁵¹

► FISIOPATOLOGÍA

Efectos de la diabetes sobre el desarrollo de depresión

La diabetes puede contribuir al desarrollo de trastornos depresivos como consecuencia de la carga de la enfermedad.

Carga de la enfermedad

Varios investigadores han estudiado la relación entre la gravedad de los síntomas depresivos y la diabetes en un esfuerzo por comprender los factores médicos que pueden causar la morbilidad psiquiátrica. Lustman y cols.²⁸ realizaron un metaanálisis de estudios bien controlados, transversales, de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2. Encontraron una discreta correlación entre la gravedad de los síntomas depresivos y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ($r = 0.28$, intervalo de confianza del 95%: 0.2-0.36), lo cual sugiere que el mal control de la glucemia puede contribuir a los síntomas depresivos. Otros investigadores en todo el mundo encontraron que los pacientes con complicaciones diabéticas tenían tasas más elevadas de depresión³⁰⁻³³ y que los pacientes con depresión percibían una mayor carga de la enfermedad, notificando hasta el doble de síntomas físicos que los pacientes sin depresión.³⁴ También la calidad de vida es peor en los pacientes en los que coexisten diabetes y depresión que en los que tienen cualquiera de las dos enfermedades de forma aislada.³⁵ Estudios prospectivos han investigado las relaciones temporales entre los síntomas depresivos y el control glucémico. Un estudio amplio de 569 pacientes con diabetes de tipo 2 sugirió que la mejoría del control glucémico puede disminuir la comorbilidad psiquiátrica.⁵² En este ensayo clínico sobre glipizida, de asignación aleatoria y controlado con placebo, los pacientes que lograron un mejor control glucémico describían niveles más bajos de depresión y una mejor calidad de vida. Sin embargo, ninguna de estas variaciones alcanzó significación estadística, quizás como consecuencia de que la breve duración del estudio (3 meses) pudiera no dar tiempo a que el mejor control metabólico de los pacientes produjera los beneficios psiquiátricos plenos.

No todos los estudios han encontrado una asociación entre diabetes y depresión. En un estudio holandés, se realizó un seguimiento prospectivo de 2280 pacientes de edades com-

prendidas entre 55 y 85 años a lo largo de 6 años valorando de manera regular su salud física y mental.⁵³ Se encontró que la patología pulmonar, la artritis, la cardiopatía y el cáncer se asocian a niveles más altos de depresión, no así la diabetes y la aterosclerosis. Otro estudio realizado en 305 negros, en un entorno de atención primaria de los Estados Unidos, no encontró un exceso de prevalencia de depresión en los que tenían diabetes.⁵⁴ Sin embargo, los pacientes diabéticos con depresión consultaron 3 veces más a menudo en urgencias y el número total de días de hospitalización fue triple que el de los que no estaban deprimidos.

Factores sociales

Los factores socioeconómicos afectan a la relación entre depresión y diabetes. Los pacientes con diabetes solteros, con bajo nivel educativo, ingresos económicos más bajos, soporte social limitado o que experimentan acontecimientos vitales negativos tienen mayor riesgo de desarrollar depresión.^{8,27,30,55} La probabilidad de que las mujeres con diabetes experimenten malestar psicológico es mayor que en el caso de los varones. Las diferencias de género y sociales pueden interaccionar para aumentar todavía más la vulnerabilidad psicológica de las mujeres con diabetes en situación social desventajosa.^{26,30,56} Estos factores sociales de riesgo no son privativos de los pacientes con diabetes. También aumentan el riesgo de depresión en pacientes sin patología médica. No obstante, en los pacientes con diabetes, los factores sociales parecen constituir el mayor riesgo de morbilidad psiquiátrica en las fases tempranas de la enfermedad, mientras que los factores médicos (p. ej., las complicaciones diabéticas) ejercen una influencia más poderosa en los años tardíos.⁵⁵

Factores biológicos específicos de la enfermedad

Desde la década de 1930 se han descrito alteraciones de la regulación de la glucosa en

pacientes con depresión mayor.⁵⁷⁻⁶¹ Los estudios pioneros mostraron que los pacientes deprimidos tenían una respuesta hipoglucémica aplanada durante el test de tolerancia a la insulina (TTI).^{55,62,63} En una onda semejante, los pacientes no diabéticos con depresión mayor tenían una utilización más baja de la glucosa y unos niveles plasmáticos de insulina más elevados durante las pruebas de tolerancia a la glucosa (PTG) que los controles normales.^{59,60,64}

Estudios más recientes han expandido esta línea de investigación. En una serie de experimentos, Amsterdam y cols. describieron un aplanamiento del descenso de la glucosa en respuesta al TTI en varones con depresión unipolar y bipolar, pero no en mujeres, así como una tendencia a la resistencia a la insulina en varones con depresión melancólica.⁹⁻¹¹ También encontraron niveles más elevados de glucosa basal, un aumento mayor de la glucosa sérica y una respuesta más potente a la insulina, al igual que mayores modificaciones del glucagón durante la PTG en 28 pacientes con depresión mayor sin patología médica y sin tratamiento farmacológico, comparados con 21 controles. Las curvas de utilización de glucosa e insulina en los pacientes deprimidos eran semejantes a las de los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Los pacientes con rasgos melancólicos eran aquellos que mostraban las anomalías más acusadas. Estos hallazgos sugieren que la depresión mayor produce un estado de resistencia relativa a la insulina, incluso en pacientes sin diabetes. En los diabéticos, los niveles de glucosa sérica pueden aumentar durante los episodios depresivos mayores,⁶⁵⁻⁶⁷ y el éxito del tratamiento de la depresión puede mejorar el control glucémico.⁶⁷⁻⁶⁹

El estado de resistencia a la insulina que se observa en pacientes con depresión mayor puede obedecer a varias causas. Además de la evidencia de que existe un aumento de la liberación de hormonas de la contrarregulación en los estudios de PTG, existe una abundante bibliografía que muestra que los pacientes con

depresión mayor producen cantidades excesivas de corticosteroides, que se pueden aproximar a las observadas en el síndrome de Cushing.⁷⁰ La actividad excesiva del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) puede añadir otro nivel de anomalía metabólica al estado alterado de utilización de insulina y glucagón.

La serotonina puede ser importante en el control de la glucemia. En estudios animales, el precursor de la serotonina, 5-HTP, disminuye los niveles de glucosa de forma independiente de la secreción de insulina. Este efecto resultaba bloqueado por la ciproheptadina, un antagonista de la serotonina.⁷¹ Otros estudios en animales demostraron que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) podían disminuir de forma significativa los niveles de glucosa plasmática.⁷² En seres humanos, la fluoxetina mejora el control glucémico en pacientes obesos no insulino-dependientes sin depresión, disminuyendo los niveles de HbA_{1c} y reduciendo las necesidades diarias de insulina en comparación con individuos tratados con placebo.^{73,74} La fluoxetina puede aumentar también el aclaramiento de glucosa.⁷⁵

Otro vínculo entre la depresión y la diabetes puede ser el sistema inmunitario. En pacientes con diabetes, el tejido adiposo segrega cantidades excesivas de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α).¹² Los monocitos y macrófagos pueden contribuir a estos niveles altos a medida que aumenta la edad.^{13,14} La expresión excesiva de estas citocinas inhibe la acción de la insulina.^{13,15-18} También puede generar un síndrome conocido como conducta de enfermedad, una constelación de anorexia, anhedonia, fatiga, lentitud y cuidado deficiente de uno mismo, que se asemeja estrechamente a una depresión mayor.^{19,20} Se han encontrado niveles elevados de IL-6 en pacientes con depresión mayor con y sin comorbilidad médica.²¹⁻²⁵ Las relaciones potenciales entre la activación de las citocinas, la diabetes y la depresión son objeto de investigación.

Efectos de la depresión sobre el desarrollo de diabetes

La inactividad y la obesidad son factores de riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2.⁷⁶ Los pacientes con enfermedades psiquiátricas, incluidos los trastornos depresivos, comparten estos factores de riesgo con la población general. Sin embargo, se acumulan datos procedentes de estudios epidemiológicos grandes que sugieren que los síntomas depresivos clínicamente importantes pueden contribuir al desarrollo de diabetes de tipo 2. Varios estudios sobre un total de más de 100 000 individuos y con períodos de seguimiento de 2 a 13 años detectaron cocientes de riesgo (*odds ratio*) de 1.13-2.81 respecto al riesgo de diabetes tipo 2 en individuos deprimidos en comparación con los que no lo estaban. En estos estudios se incluyeron hombres y mujeres jóvenes y ancianos de diversos sustratos étnicos. El más detallado de estos estudios encontró una potente asociación entre la depresión inicial y los factores de riesgo de diabetes como un índice de masa corporal mayor, cifras más altas de insulina basal, mayor ingestión calórica y menor actividad física.⁸¹ Sin embargo, en los siete estudios se encontró que la depresión era un factor de riesgo importante de la aparición de diabetes, incluso después de controlar las características demográficas y los factores de riesgo de diabetes. Por el contrario, un gran estudio danés que utilizó el ingreso en el hospital como medida de desenlace, constató que 29 000 pacientes con depresión unipolar y 6700 pacientes con trastorno bipolar no tenían más riesgo de desarrollar diabetes que 108 500 pacientes con artrosis.⁸⁴ Los resultados del *U.S. National Health and Nutrition Examination Epidemiology Study* fueron contradictorios. En el grupo conjunto de 8870 individuos, la depresión no confería un riesgo mayor de diabetes una vez tenidos en cuenta los factores de riesgo de diabetes.⁸⁵ No obstante, en un subgrupo de participantes con nivel de estudios inferior al de enseñanza secundaria y, es de suponer, un bajo nivel socioeconómico, la depresión se

asoció a un aumento al triple del riesgo de diabetes a lo largo de 15 años.⁸⁶

Entre los pacientes con diabetes, la presencia de depresión comórbida se asocia a unos niveles más bajos de cumplimiento de los programas de educación diabetológica, ejercicio, toma de antidiabéticos orales e intervenciones dietéticas,⁸⁷⁻⁹⁰ a una mayor afectación funcional y a mayores gastos sanitarios.^{3,87,91} Un metaanálisis demostró que los pacientes en los que coexistían diabetes y depresión tenían un peor control glucémico y tasas más elevadas de complicaciones diabéticas, incluida la neuropatía diabética, retinopatía, enfermedad vascular y disfunción sexual.²⁰ Un estudio posterior de 2830 mexicano-americanos ancianos confirmó los efectos aditivos de la depresión sobre las complicaciones diabéticas.⁹² Un estudio prospectivo en 117 adolescentes encontró que aquellos que tenían síntomas depresivos clínicamente significativos al comienzo tenían cifras más altas de HbA_{1c} en la revisión a los 2 años.⁹³ La depresión y la diabetes comórbidas pueden tener un riesgo especial de cardiopatía isquémica. En un estudio prospectivo a 10 años con 76 mujeres con diabetes de tipo 1 ó 2 se demostró una aparición más temprana de la cardiopatía isquémica en mujeres con depresión en comparación con las no deprimidas, una diferencia que conservaba la significación después de controlar otros factores de riesgo cardíacos.⁵² Los pacientes con diabetes y depresión tienen de 1.5-2 veces más probabilidad de sufrir tres factores de riesgo cardíaco o más que los no deprimidos, incluyendo fumar, estilo de vida sedentario y obesidad.⁹⁴

En consecuencia, la depresión puede representar un riesgo dual de diabetes, aumentando en primer lugar la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2, y después incrementando el riesgo de complicaciones médicas en quienes sufren la enfermedad. No están claros los mecanismos que subyacen a estos aumentos de riesgos potenciales. Los factores biológicos esbozados en la sección precedente requieren un estudio prospectivo riguroso. Es casi seguro el papel adicional de los factores de conducta. Por ejemplo, un estudio encontró que más de la

mitad de los pacientes con diabetes no insulino-dependiente y depresión mayor comórbida no cumplían su programa de control de peso de su diabetes, mientras que la tasa de abandonos fue <25% en pacientes sin depresión.⁹⁵

► ATENCIÓN CLÍNICA

Diagnóstico

Los pacientes con patología médica crónica plantean retos especiales para el diagnóstico de la depresión mayor, puesto que la patología médica puede provocar alteraciones del sueño, el apetito y los niveles de energía que remedan una depresión.⁹⁶ Además, se espera cierto grado de desmoralización en las personas afectadas por una enfermedad que no remite.⁹⁷ A este respecto, la diabetes no es distinta de otras enfermedades crónicas. Sin embargo, la identificación de síntomas afectivos y cognitivos puede llevar a un diagnóstico fiable de depresión en pacientes con diabetes de tipo 1 ó 2. La desmoralización intermitente puede ser frecuente, pero un estado de ánimo persistentemente deprimido, la anhedonia y la pérdida de interés por las actividades habituales indican a veces la presencia de una depresión mayor. De manera semejante, la sensación de culpa excesiva, los sentimientos de desesperanza o de falta de valor y cualquier idea suicida no forman parte de una adaptación psicológica sana a la diabetes, sino que son síntomas de un trastorno depresivo.⁹⁸ Otro indicio de la presencia de depresión puede ser la «amplificación de los síntomas». Los pacientes con diabetes y depresión coexistentes experimentan más síntomas físicos que quienes no sufren depresión, incluidos algunos que pueden no resultar fáciles de explicar por su enfermedad.⁸⁷

Tratamiento

El éxito del tratamiento de la depresión mayor en pacientes con diabetes permite abrigar la

esperanza de unos mejores resultados, potenciando el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, promoviendo el control glucémico y mejorando la calidad de vida. Lo contrario puede resultar especialmente devastador. En 1988, después de realizar un seguimiento de pacientes con diabetes y depresión a lo largo de un estudio prospectivo de 5 años de duración, Lustman y cols. caracterizaron la historia natural de la depresión en pacientes con diabetes como «malevolente», más grave que en pacientes sanos desde el punto de vista médico.⁹⁹

A pesar de ello, sólo se han publicado cinco ensayos clínicos controlados de tratamientos antidepresivos en pacientes con diabetes: un ensayo clínico de psicoterapia,³⁸ dos ensayos clínicos de medicación antidepresiva^{37,39} y dos ensayos de intervención que comparaban un manejo intensivo de la enfermedad depresiva con los cuidados habituales.^{40,41} En el primer estudio,³⁷ un ensayo clínico de ocho semanas, la nortriptilina (con niveles séricos de 50-150 ng/mL) se reveló más eficaz que el placebo en disminuir los síntomas depresivos en 14 pacientes con diabetes de tipo 1 y 2, pero no tuvo efecto sobre los niveles de HbA_{1c} y pudo perturbar el control glucémico medido por los niveles de glucosa. También la fluoxetina (≤ 40 mg/día) fue superior al placebo para los síntomas depresivos en un ensayo clínico de 8 semanas en 60 pacientes con diabetes tipo 1 ó 2.³⁹ El tratamiento eficaz de la depresión no se acompañó de una mejoría de la HbA_{1c}, pero la fluoxetina, a diferencia de la nortriptilina, no incrementaba la glucosa sérica. Katon y cols. asignaron al azar 329 pacientes con diabetes y depresión mayor o distimia pertenecientes a una organización de mantenimiento de la salud (HMO) de gran volumen, a una atención primaria ambulatoria habitual o a un tratamiento potenciado de la depresión consistente en gestión de caso, intervenciones para promover la adherencia al tratamiento farmacológico y terapia de resolución de problemas.⁴⁰ Los pacientes en el grupo de tratamiento potenciado mostraron mejor adherencia al tratamiento a los 6 y 12 meses, reducciones mayores de los síntomas

depresivos y mayor mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, no mejoró el control glucémico medido por la HbA_{1c}. En este estudio, los pacientes de ambos grupos fueron expuestos al programa de tratamiento de la diabetes de la HMO y los niveles iniciales de HbA_{1c} solamente mostraban una elevación ligera del 8%, factores ambos que pudieron reducir la capacidad de la intervención terapéutica de demostrar mejorías en el control glucémico. Williams y cols. estudiaron 293 pacientes de más de 60 años de edad en los que se había identificado diabetes en un ensayo clínico mayor de potenciación del tratamiento de la depresión en atención primaria.⁴¹ Las intervenciones fueron semejantes a las del estudio de Katon.⁴⁰ La depresión mejoró de forma significativa a los 6 y 12 meses. El control glucémico no se modificó, aunque los pacientes tenían en general un buen control al comienzo (HbA_{1c} media = 7.3%).

Sólo un ensayo clínico controlado ha investigado la eficacia de un ciclo completo de psicoterapia.³⁸ Lustman y cols. asignaron al azar 51 pacientes con diabetes tipo 2 a un ciclo de 10 semanas de terapia cognitivo-conductual (TCC) para la depresión más un programa de educación diabetológica o al programa de educación exclusivamente. La TCC fue más eficaz para los síntomas depresivos y redujo la HbA_{1c} al 0.7% en comparación con el programa de educación diabetológica aislado, una diferencia estadística y clínicamente significativa. Esta diferencia se registró al cabo de 6 meses de tratamiento, pero no se observó en la valoración de seguimiento a los 12 meses. En resumen, los estudios controlados de las intervenciones contra la depresión publicados hasta la fecha han demostrado que es posible tratar con éxito la depresión en pacientes con diabetes. Sin embargo, los tratamientos eficaces de la depresión no tuvieron como consecuencia reducciones mantenidas de la HbA_{1c}. Se ignora si otros elementos de la carga total de la enfermedad (p. ej., la afección funcional, la frecuencia de consultas al médico, etc.) mejoran con la disminución de los síntomas depresivos.

Ensayos clínicos no controlados de medicación antidepressiva y de intervenciones psicosociales han demostrado más efectos directos sobre los parámetros glucémicos en pacientes sin síntomas depresivos clínicamente significativos. En pacientes obesos no deprimidos con diabetes de tipo 2, dos estudios demostraron que 4 semanas de tratamiento con 60 mg/día de fluoxetina mejoraban la sensibilidad a la insulina. Los pacientes no perdieron peso ni mostraron una reducción de sus niveles de HbA_{1C}.^{74,75} En otros dos ensayos clínicos de tratamiento con fluoxetina (60 mg/día) en pacientes no deprimidos con diabetes tipo 2, la HbA_{1C} y el peso disminuyeron a los 6 meses,^{100,101} pero este efecto había desaparecido a los 12 meses.¹⁰¹ Un programa de manejo del estrés en un grupo en el que no participaban pacientes deprimidos también demostró una mejoría del control glucémico.¹⁰² Esta investigación comparó 5 semanas de adiestramiento en el manejo del estrés en grupo más educación diabetológica con la educación exclusivamente. No se observaron diferencias hasta la valoración de seguimiento al cabo de un año, en la cual los pacientes con adiestramiento en el manejo del estrés mostraban una reducción de los niveles de HbA_{1C} del 0.5%.

Consideraciones en la elección de terapias antidepressivas

A la espera de que culminen otros ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento antidepressivo en pacientes con diabetes, se pueden emplear los resultados de estudios no controlados como orientación en las opciones terapéuticas.

Opciones farmacológicas

Desde la introducción de los antidepressivos en la década de 1980, se sabe que afectan a las concentraciones de glucosa plasmática. Se ha demostrado que las hidrazinas inhibitoras de

la monoamino oxidasa (MAO), fenelzina e isocarboxazida, reducen ligeramente los niveles de glucosa plasmática.^{60,69} Sin embargo, las restricciones dietéticas que imponen pueden complicar el control dietético de la diabetes de los pacientes y su potencial de provocar hipotensión ortostática es capaz de empeorar la tolerancia al ortostatismo en pacientes con neuropatía periférica diabética.¹⁰³ A dosis bajas, los antidepressivos tricíclicos (ATC) se han empleado durante mucho tiempo para tratar la neuropatía periférica diabética. Ensayos clínicos controlados con placebo encontraron que la desipramina y la amitriptilina, dos ATC, eran más eficaces que la fluoxetina, un ISRS, para tratar este proceso.^{104,105} A estas dosis bajas, los posibles efectos secundarios de los ATC, como aumento de peso, hiperglucemia, hipotensión ortostática y efectos análogos a la quinidina sobre la conducción cardíaca, pueden no resultar problemáticos.^{37,103} Sin embargo, pueden presentar mayores dificultades cuando se utilizan las dosis más altas necesarias para una actividad antidepressiva eficaz.

Los ISRS y otros compuestos antidepressivos de nueva generación, como venlafaxina, duloxetine, bupropion, mirtazapina y nefazodona, parecen ofrecer ventajas en cuanto a tolerabilidad y seguridad en pacientes deprimidos con diabetes. Carecen de los molestos efectos anticolinérgicos, antiadrenérgicos y sobre la conducción cardíaca de los ATC, tampoco provocan ortostatismo, no requieren restricciones dietéticas ni muestran las interacciones farmacológicas de los IMAO.⁹⁶ En un ensayo clínico de 8 semanas de pacientes deprimidos sin diabetes, en 19 pacientes tratados con 20-40 mg/día de fluoxetina la glucemia basal descendió de 88 a 80 mg/dL, mientras que un número similar de pacientes tratados con 75-200 mg/día de imipramina experimentó un aumento de la glucemia basal de 87 a 97 mg/día.¹⁰⁶

Pudiera parecer a la vista de estos datos que los ISRS son los medicamentos de elección en pacientes deprimidos con diabetes. Sin embargo, varios de estos agentes más novedosos tienen potenciales interacciones farmacológicas como

consecuencia de su capacidad de inhibir una o más de las isoenzimas hepáticas del citocromo (CYP) P450. La nefazodona, la fluoxetina y la fluvoxamina inhiben el sistema enzimático CYP 3A4, y por tanto, pueden inhibir el metabolismo de la pioglitazona, la repaglinida, y la nateglinida, causando accesos inesperados de hipoglucemia. La fluoxetina, la fluvoxamina y la sertralina a dosis elevadas inhiben el CYP 2C9, que metaboliza las sulfonilureas, como tolbutamida y glibeprida. Sin embargo, no existen notificaciones clínicas de interacciones significativas entre los ISRS y estos fármacos.¹⁰⁷ En voluntarios sanos, dosis elevadas de sertralina (200 mg/día) sólo disminuyeron el 16% el aclaramiento de la tolbutamida.¹⁰⁸

Diversos psicotropos que es posible utilizar en la depresión tienen un potencial de provocar aumento de peso. Es más probable que la mirtazapina provoque este efecto adverso.^{109,110} Los antipsicóticos de nueva generación (atípicos) y los anticonvulsivos se pueden emplear como coadyuvantes en el tratamiento de la depresión. Unas pocas sustancias de este tipo tienen un potencial importante de provocar aumento de peso (p. ej., valproato, olanzapina, quetiapina). Además, la FDA ha exigido recientemente a los fabricantes de todos los antipsicóticos atípicos que coloquen advertencias en sus productos respecto al potencial de diabetes de nueva aparición, empeoramiento del control de la diabetes e incrementos de los lípidos. En la actualidad, existe un considerable debate respecto a cuál de estos fármacos tiene menos efectos metabólicos. Hasta que se resuelva esta cuestión, puede ser necesaria una vigilancia metabólica más estrecha cuando los pacientes con diabetes requieren estas sustancias.¹¹¹⁻¹¹³

Intervenciones psicosociales

Además del ensayo clínico controlado de psicoterapia analizado más arriba,³⁷ se han publicado varios estudios sobre intervenciones psicológicas en pacientes con diabetes utilizando técnicas como el *biofeedback*,¹¹⁴ el auto-

control computarizado de síntomas depresivos¹¹⁵ y el adiestramiento en el manejo del estrés.¹¹⁶ Estas investigaciones incluyeron pacientes sin depresión o con niveles bajos de síntomas depresivos. Por lo tanto, su valor para orientar las decisiones respecto al tratamiento psicosocial de la depresión en pacientes con diabetes es limitado. Cuando hubo síntomas depresivos, respondieron bien al tratamiento, pero no se lograron mejoras persistentes del control glucémico.

Tratamiento combinado: fármacos antidepresivos y psicoterapia

No existen datos respecto a la utilización de las combinaciones tradicionales de antidepresivos y psicoterapia para la depresión en pacientes con diabetes. Sin embargo, este enfoque se recomienda en las guías de práctica clínica de tratamiento de la depresión,¹¹⁷ y se encontró que era significativamente más eficaz que los tratamientos monomodales en pacientes sin patología médica.¹¹⁸

► CONCLUSIONES

La prevalencia del trastorno depresivo mayor y de síntomas depresivos clínicamente significativos es doble en pacientes con diabetes que en la población general. Los datos emergentes sugieren que la depresión puede ser un factor de riesgo de diabetes de nueva aparición y de complicaciones diabéticas más importantes, así como una complicación secundaria de la propia diabetes. Factores biológicos que incluyen la alteración de la dinámica de la insulina y el glucagón, el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y la activación del sistema inmunitario pueden ser el sustrato de la relación entre la diabetes y la depresión. También parecen desempeñar un papel los factores psicosociales como la privación y la escasa motivación hacia las conductas de promoción de la salud.

Se dispone de pocos estudios de intervención bien controlados para orientar el tratamiento de los pacientes con diabetes y depresión. Los datos disponibles sugieren que la medicación antidepressiva y la psicoterapia estándar son eficaces para disminuir los síntomas depresivos, pero todavía no se ha demostrado una mejoría sistemática del control glucémico. En los estudios realizados hasta la fecha se ha prestado poca atención a otros beneficios potenciales de tratar eficazmente la depresión, como la disminución de la discapacidad, una mayor satisfacción de los pacientes, el mejor control del dolor y los menores costes de atención sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Finkelstein EA, Bray JW, Chen H, et al. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:415.
- Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, et al. The health and productivity cost burden of the «top 10» physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45:5.
- Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:421.
- Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, et al. Predictors of health care costs in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:59.
- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diab Care* 2001; 24:1069.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047.
- Centers for Disease Control and Prevention: Serious psychological distress among persons with diabetes—New York City, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1089.
- Amsterdam JD, Schweizer E, Winokur A. Multiple hormonal responses to insulin-induced hypoglycemia in depressed and normal volunteers. *Am J Psychiatry* 1987;144:170.
- Winokur A, Maislin G, Phillips JL, et al. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1988;145:325.
- Amsterdam JD, Maislin G. Hormonal responses during insulin-induced hypoglycemia in manic-depressed, unipolar depressed and healthy control subjects. *J Clin End Metab* 1991;73:541.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenburg AS. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin End Metab* 1998;83:847.
- Fernández-Real JM, Vayred M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin insensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endo Metab* 86:1154, 2001.
- Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, et al. Advancing age and insulin resistance: Role of plasma tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol* 1998; 275(2 pt 1):E294.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1994;271:665.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor a: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111.
- Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:1111.
- Kent S, Bluthe RM, Kelley KW, et al. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:24.
- Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996;711:163.
- Maes M, Delange J, Ranjan R, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatr Res* 1996;66:1.

22. Berk M, Wade AA, Kuschke RH, et al. Acute phase proteins in major depression. *J Psychosom Res* 1997;43:529.
23. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, et al. Interleukin-6(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: Comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1997;247:228.
24. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252.
25. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, et al. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279.
26. Lloyd CE, Matthews KA, Wing RR, et al. Psychosocial factors and complications of IDDM: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1992;15:166.
27. Kumari M, Head J, Marmot M. Prospective study of social and other risk factors for incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II study. *Arch Intern Med* 2004;164:1873.
28. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes* 2000;23:934.
29. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, et al. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619.
30. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20:585.
31. Vinnamaki H, Niskanen L, Uusitupa M. Mental well-being in people with non-insulin dependent diabetes. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:392.
32. Ziemer DC, Ferguson SY, Royal-Fletcher L, et al. Depression: A major barrier to diabetes management. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A320.
33. Xu L, Ren J, Cheng M, et al. Depressive symptoms and risk factors in Chinese persons with type 2 diabetes. *Arch Med Res* 2004;35:301.
34. Ludman EJ, Katon W, Russo J, et al. Depression and diabetes symptom burden. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:430.
35. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, et al. Diabetes, depression, and quality of life: A population study. *Diabetes Care* 2004;27:1066.
36. Musselman DL, Betan E, Larsen H, et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:317.
37. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effects of nortriptyline on depression and glucose regulation in diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241.
38. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:613.
39. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al. Fluoxetine for depression in diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:618.
40. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, et al. The Pathways Study: A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1042.
41. Williams Jr JW, Katon W, Lin EH, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:1015.
42. Yach D, Hawkes C, Gould CL, et al. The global burden of chronic diseases: Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616.
43. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495.
44. Beem SE, Machala M, Holman C, et al. Aiming at «de feet» and diabetes: A rural model to increase annual foot examinations. *Am J Public Health* 2004;94:1664.
45. Moreland ME, Kilbourne AM, Engelhardt JB, et al. Diabetes preventive care and non-traumatic lower extremity amputation rates. *J Healthc Qual* 2004;26:12.
46. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27:1591.
47. Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int* 2004;66:1173.

48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of visual impairment and selected eye diseases among persons aged ≥ 50 years with and without diabetes—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:1069.
49. Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: A major public health problem. *Biol Psychiatry* 2003;54:177.
50. Skaer TL, Robison LM, Sclar DA, et al. Use of antidepressant pharmacotherapy within the first year after diagnosis of diabetes mellitus: A study of a Medicaid population. *Curr Ther Res Clin Exp* 1999;60:415.
51. Katon WJ, Simon G, Russo J, et al. Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Med Care* 2004;42:1222.
52. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1490.
53. Bisschop MI, Kriegsman DM, Deeg DJ, et al. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004;57:187.
54. Husaini BA, Hull PC, Sherkat DE, et al. Diabetes, depression, and healthcare utilization among African Americans in primary care. *J Natl Med Assoc* 2004;96:476.
55. Fisher L, Chesla CA, Mullan JT, et al. Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1751.
56. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605.
57. McCowan PK, Quastel JH. Blood sugar studies in abnormal mental states. *J Mental Sci* 1931;77:525.
58. Freeman H. Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers. *Arch Neurol Psychiatry* 1946;56:74.
59. Pryce IG. The relationship between glucose tolerance, body weight, and clinical state. *J Mental Sci* 1958;104:1079.
60. Van Praag HM, Leijnse B. Depression, glucose tolerance, peripheral glucose uptake and their alterations under the influence of anti-depressive drugs of the hydrazine type. *Psychopharmacologia (Berlin)* 1965;8:65.
61. Mueller PS, Heninger GR, McDonald RK. Intravenous glucose tolerance test in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1968;21:470.
62. Sachar EJ, Finkelstein J, Hellman L. Growth hormone responses in depressive illness, 1: Response to insulin tolerance test. *Arch Gen Psychiatry* 1971;25:263.
63. Casper RC, Davis JM, Pandey G, et al. Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinology* 1977;2:105.
64. Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS, et al. Glucose metabolism in unipolar depression. *Br J Psychiatry* 1978;132:386.
65. Crammer J, Gillies C. Psychiatric aspects of diabetes mellitus: Diabetes and depression (Letter to editor). *Br J Psychiatry* 1981;139:171.
66. Kronfol Z, Greden J, Carroll B. Psychiatric aspects of diabetes mellitus: Diabetes and depression (Letter to editor). *Br J Psychiatry* 1981;139:172.
67. Finestone DH, Weinwe RD. Effects of ECT on diabetes mellitus. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:321.
68. Yudofsky SC, Rosenthal NE. ECT in a depressed patient with adult onset diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1980;137:100.
69. Goodnick PJ, Kumar A, Henry JH, et al. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:261.
70. Amsterdam JD, Maislin G, Winokur A, et al. The assessment of abnormalities in hormonal responsiveness at multiple levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in depressive illness. *Psychoneuroendocrinol* 1989;14:43.
71. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995;56:128.
72. Erenmemisoglu A, Ozdogan UK, Saraymen R, et al. Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:741.
73. Gray DS, Fujioka K, Devine W, et al. Fluoxetine treatment of the obese diabetic. *Int J Obesity* 1992;16:193.
74. Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, et al. Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and in obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int J Obesity* 1992; 16:79.

75. Mahuex P, Ducros F, Bourque J, et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obesity* 1997;21:97.
76. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995;17:129.
77. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes: A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;22:109.
78. Kawakami N, Tkatsuka N, Shimizu H, et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22.
79. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129.
80. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856.
81. Golden SH, Williams JE, Ford DE, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429.
82. Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of Type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Med* 2004;21:1185.
83. Van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J, et al. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110:178.
84. Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, et al. Increased risk of developing diabetes in depressive and bipolar disorders? *J Psychiatr Res* 2004;38:395.
85. Saydah SH, Brancati FL, Golden SH, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:202.
86. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, et al. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003;158:416.
87. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: Impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Int Med* 2000;1160:3278.
88. Lin EH, Katon W, Von Korff M, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27:2154.
89. McKellar JD, Humphreys K, Piette JD, et al. Depression increases diabetes symptoms by complicating patients' self-care adherence. *Diabetes Educ* 2004;30:485.
90. Park H, Hong Y, Lee H, et al. Individuals with type 2 diabetes and depressive symptoms exhibited lower adherence with self-care. *J Clin Epidemiol* 2004;57:978.
91. Katon WJ, Von Korff M, Lin E, et al. Population-based care of depression: Effective disease management strategies to decrease prevalence. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:169.
92. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2822.
93. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, et al. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002;3:135.
94. Katon WJ, Lin EH, Russo J, et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med* 2004;19:1192.
95. Marcus MD, Wing RR, Guare J, et al. Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:253.
96. Evans DL, Staab JP, Petitto JM, et al. Depression in the medical setting: Biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 4):40.
97. Staab JP, Datto, CJ, Weinrieb RM, et al. Detection and diagnosis of psychiatric disorders in primary medical care settings. *Med Clin North Am* 2001; 85:579.
98. Lustman PJ, Freedland KE, Carney RM, et al. Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med* 1992;54:602.
99. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605.
100. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Med* 1994;11:105.
101. Bruem L, Bjerre U, Bak JF, et al. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insuline-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: Influence on

- muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metab Clin Exp* 1995;44:1570.
102. Surwit RS, Williams RB, Siegler IC, et al. Hostility, race, and glucose metabolism in nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 2002;25:835.
 103. Rabkin J, Quitkin F, Harrison W, et al. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors, I: A comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:270.
 104. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: A placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3.
 105. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326:1250.
 106. Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, et al. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:386.
 107. DeVane CL, Markowitz JS. Psychoactive drug interactions with pharmacotherapy for diabetes. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:40.
 108. Tremaine LM, Wilner KD, Preskorn SH. A study of the potential effect of sertraline on the pharmacokinetics and protein binding of tolbutamide. *Clin Pharmacokinet* 1992;32 (Suppl 1):31.
 109. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: A pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001;62:256.
 110. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;61 (Suppl 11):37.
 111. Dunlop BW, Sternberg M, Phillips LS, et al. Disturbed glucose metabolism among patients taking olanzapine and typical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:99.
 112. Serynak MJ, Leslie DL, Alarcón RD, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561.
 113. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 596.
 114. Lane JD, McCaskill CC, Williams PG, et al. Personality correlates of glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1321.
 115. Pouwer F, Snoek FJ, Van der Ploeg HM, et al. Monitoring of psychological well-being in outpatients with diabetes: Effects on mood, HbA(1c), and the patient's evaluation of the quality of diabetes care: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:1929.
 116. Spiess K, Sachs G, Pietschmann P, et al. A program to reduce onset distress in unselected type I diabetic patients: Effects on psychological variables and metabolic control. *Eur J Endocrinol* 1995;132:580.
 117. American Psychiatric Association. Major depressive disorder (2 ed), in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2004.
 118. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462.

CAPÍTULO 7

Depresión y obesidad

ALBERT STUNKARD, MYLES S. FAITH Y KELLY C. ALLISON

► DIAGNÓSTICO

La obesidad es una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el organismo.¹ En la práctica clínica, se utiliza el sobrepeso (peso corregido en función de la talla) como marcador sustitutivo de la grasa corporal. Dado que el peso corporal y la grasa guardan una estrecha correlación, sobre todo a niveles elevados de sobrepeso, esta práctica parece razonable. El sobrepeso se ha definido en términos del índice de masa corporal (IMC = peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado).¹ Un IMC de 25-30 se clasifica como sobrepeso y un IMC mayor de 30 como obesidad.² Estos valores han sido definidos de manera arbitraria y no existe un valor discriminante definido fisiológicamente para el sobrepeso o la obesidad. Para la mayoría de las finalidades, la vista es adecuada: si una persona *parece* obesa la persona *está* obesa.

La obesidad es un trastorno común cuya frecuencia va en aumento. En la actualidad, el 30.5% de la población de los Estados Unidos está obeso y otro 34% tiene sobrepeso.³ La prevalencia varía según la edad, la raza, el nivel socioeconómico y otras variables.

► PATOGENIA

¿Cuál es la causa de la obesidad? En un sentido, la respuesta es simple: consumir más calorías de las gastadas como energía. Las causas de la obesidad se encuentran en la regulación del peso

corporal (que es fundamentalmente la regulación de la grasa corporal). Nuestro conocimiento acerca de cómo se lleva a cabo esta regulación es todavía imperfecto. Sin embargo, sí sabemos que el peso se regula con gran precisión. En el transcurso de la vida, una persona media consume aproximadamente 60 millones de kilocalorías. Una ganancia o pérdida de 9 kg, que representan 72 000 kc, constituye un error de no más del 0.001%.⁴ Los determinantes de la obesidad se pueden dividir en factores genéticos, ambientales y reguladores.

Los estudios clásicos en gemelos han estimado una preeminencia de la herencia en el peso corporal, que explica en torno al 80% de la varianza.⁵ Incluso en un estudio de gemelos idénticos separados en el momento de nacer, un método que evita el sesgo de los estudios de gemelos clásicos, la heredabilidad estimada se aproxima a este nivel.⁶ Los factores ambientales influyen claramente sobre el desarrollo de la obesidad, como lo demuestra la poderosa influencia de la clase social⁷ y, lo que es llamativo, el rápido incremento epidémico de la obesidad en los últimos años. Estas influencias comprenden el consumo de alimentos densos en calorías, muy sabrosos, y el déficit de actividad física.

► RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LA DEPRESIÓN

El sobrepeso y la obesidad combinados afectan a casi el 65% de los estadounidenses.³ Dado que

la prevalencia de la depresión se estima en un 10%⁸, existe una elevada probabilidad de que ambos trastornos coexistan por azar, y durante años se asumió que cualquier relación entre la depresión y la obesidad en la población general era en gran parte coincidencia. Sin embargo, la investigación realizada en los últimos años, ha descubierto una gran cantidad de variables moderadoras y mediadoras que relacionan depresión y obesidad. La depresión influye sobre la obesidad en algunas circunstancias y la obesidad influye sobre la depresión en otras.

La influencia de las variables moderadoras y mediadoras está atrayendo cada vez más la atención de la psiquiatría.⁹ Los moderadores explican en quién y en qué condiciones los agentes ejercen sus efectos; los mediadores identifican por qué y cómo provocan estos efectos. Los moderadores preceden a lo que moderan, lo que a su vez es previo al desenlace; los mediadores siempre se encuentran entre lo que median y el desenlace. En esta revisión, los moderadores se definen como variables que condicionan la covariación obesidad-depresión, mientras que los mediadores son agentes causales entre obesidad y depresión.

Identificar moderadores como el género, la etnia o la edad localizan a aquellas personas en las cuales es más probable que aparezca depresión y que podrían ser los candidatos más adecuados a tratamiento psiquiátrico. De forma similar, la identificación de los mediadores (fisiológicos o conductuales) llevaría a intervenciones farmacológicas y sobre el estilo de vida más adecuadas, una vez definidas las vías causales.

► MODERADORES Y MEDIADORES

La Tabla 7-1 enumera una lista de moderadores y mediadores potenciales.

Variables moderadoras potenciales

Gravedad de la depresión

La primera variable que puede moderar la relación entre depresión y obesidad es la gravedad de la depresión. Al menos un estudio prospec-

► **TABLA 7-1** MODERADORES Y MEDIADORES POTENCIALES DE LA DEPRESIÓN Y LA OBESIDAD

Moderadores	Mediadores
Gravedad de la depresión	Alimentación y actividad física
Gravedad de la obesidad	Burlas
Sexo	Alimentación desordenada
Nivel socioeconómico	Estrés
Interacciones genes-ambiente	
Experiencia adversa en la infancia	

tivo ha mostrado que la presencia de depresión *clínica* predice el desarrollo de obesidad. Pine y cols.¹⁰ encontraron que la depresión mayor en personas de 6 a 19 años de edad predecía un IMC mayor en la vida adulta que el de las personas que no habían estado deprimidas (IMC de 26.1 frente a 24.2). Otros estudios no han detectado una asociación entre niveles de depresión *subclínica* y obesidad.¹¹ Los resultados de estos estudios sugieren que la gravedad de la depresión puede moderar la relación con la obesidad.

Gravedad y naturaleza de la obesidad

Igual que la gravedad de la depresión modera la relación con la obesidad, también la gravedad de la obesidad modera la relación con la depresión. Un ejemplo que se ilustra en la Figura 7-1, procedente de los datos de la *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) III, demuestra la relación entre la gravedad de la obesidad y la prevalencia de depresión mayor (Martin y Moore, comunicación personal, 24 de abril de 2002). Entre los adolescentes más delgados, de 15 a 19 años, la depresión era infrecuente, y de hecho ésta no aparece en los chicos más delgados. Por otra parte, en individuos más obesos, en el percentil 95-100, la prevalencia de depresión era muy significativa (20% en los chicos y 30% en las chicas).

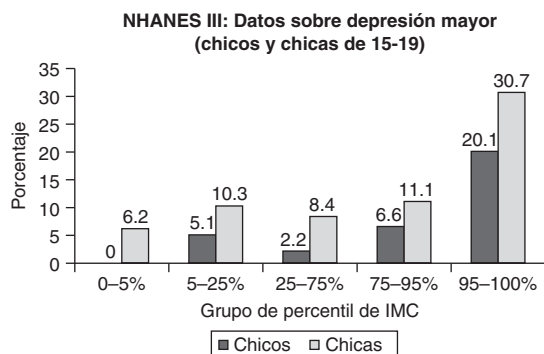


Figura 7-1. Relación entre el IMC y la depresión mayor en chicos y chicas de 15 a 19 años. Existe escasa diferencia en la prevalencia de depresión mayor en función del IMC hasta alcanzar el percentil 95. Aquí, sin embargo, la prevalencia de depresión mayor (20% en los chicos, 30% en las chicas) es inusitadamente elevada para tratarse de adolescentes.

Fuente: Reproducida de Martin y Moore. Comunicación personal, 24 de abril 2002. Datos empleados con autorización de Shapeup America. (www.shapeup.org).

En un estudio de los parámetros de predicción de cambio del peso durante la depresión unipolar, Stunkard y cols.⁶ evaluaron a 53 pacientes de consulta externa sin tratamiento farmacológico en dos episodios diferentes de depresión grave. En este estudio se produjeron al menos dos hallazgos notables. Primero, existía una notable correspondencia en la dirección del cambio del peso en los dos episodios. Los pacientes que habían aumentado peso durante los primeros episodios tendían a ganarlo durante el segundo, mientras que los que habían perdido peso durante el primer episodio también mostraban una tendencia a disminuir de nuevo el peso en el segundo. En segundo lugar, existía una asociación positiva entre el IMC y el cambio de peso durante los episodios depresivos, de manera que los individuos más pesados tendían a ganar más peso ($r = 0.30$, $P < 0.05$). Lo cual sugiere que la asociación entre obesidad y depresión puede depender del peso inicial del paciente.

Un hallazgo reciente sugiere que la distribución de la grasa corporal puede mediar la relación entre obesidad y depresión.¹² El estado de ánimo deprimido mostraba una asociación positiva con el tejido adiposo visceral ($P = 0.007$) incluso después de controlar otros factores de confusión. Sin embargo, no existía relación con la grasa subcutánea. La relación parecía específica de la depresión, puesto que el IMC y la circunferencia de la cintura guardaban una relación positiva tanto con el tejido adiposo visceral como subcutáneo.

Sexo

Varios estudios describen que la relación entre obesidad y depresión difiere en los hombres y las mujeres. Por ejemplo, Istvan y cols.¹³ mostraron una relación positiva entre depresión y obesidad en las mujeres pero no en los hombres. De manera semejante, Faith y cols.¹⁴ encontraron una relación positiva entre el neuroticismo y el IMC en las mujeres pero no en los hombres. Un ejemplo llamativo de la distinta relación entre depresión y obesidad en hombres y mujeres se muestra en la Tabla 7-2

► **TABLA 7-2** COCIENTES DE POSIBILIDADES* AJUSTADOS PARA LAS VARIABLES CATEGÓRICAS Y CONTINUAS DE LAS INTERACCIONES DE PESO POR SEXO

	Depresión mayor, OR (IC 95%)
Peso continuo (IMC)[†]	
Hombres	0.55 (0.48, 0.63)
Mujeres	1.22 (1.06, 1.40)
Obesos frente a peso medio	
Hombres	0.63 (0.60, 0.67)
Mujeres	1.37 (1.09, 1.65)

Abreviaturas: OR, odds ratio (cociente de posibilidades); IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

* Todos los OR están ajustados por raza, edad, nivel educativo, ingresos del año precedente, antecedentes patológicos comunicados por el propio enfermo e interacción de raza y peso.

[†] Los OR se presentan para un cambio de 10 unidades en el índice de masa corporal (IMC).

Fuente: Tabla reproducida parcialmente de Carpenter y cols., 2000, pág. 256.

tomada de Carpenter y cols.¹⁵ La obesidad en las mujeres se asociaba a un *aumento* del 37% de la depresión mayor mientras que en los varones la obesidad se asociaba a un *descenso* del 37% en la depresión mayor.

Nivel socioeconómico

La relación entre depresión y obesidad parece diferir en los distintos niveles socioeconómicos.¹⁶ La Figura 7-2, adaptada de los datos del *Midtown Manhattan Study*,¹⁷ muestra que la diferencia en el porcentaje de deprimidos entre los varones obesos y de peso normal no estaba relacionada con su nivel socioeconómico. Sin embargo, en las mujeres, el nivel socioeconómico predecía la naturaleza de la relación entre depresión y obesidad. Estar obesa llevaba aparejada más depresión en mujeres de alto nivel socioeconómico pero menos depresión en el nivel bajo. Carpenter y cols.¹⁵ encontraron relaciones similares en mujeres de raza blanca y negra.

Edad

DiPietro y cols.¹⁸ examinaron la asociación prospectiva entre síntomas depresivos, medidos por

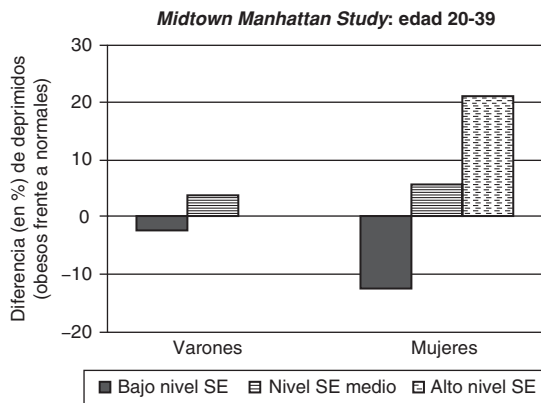


Figura 7-2. Diferencia de prevalencia de depresión en función del sexo y el nivel socioeconómico (SE) en el *Midtown Manhattan Study* (adaptado de Moore y cols. 1962). Entre los varones de alto nivel SE, la diferencia en la prevalencia de depresión se aproxima a cero y por lo tanto la barra correspondiente no es visible en la figura.

la escala CED-S (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) y la variación de peso en una muestra extraída de la población. Los participantes fueron incluidos en el NHANES en 1971-1975, y posteriormente fueron objeto de seguimiento en el *National Epidemiologic Follow-up Study* en 1982-1984. Los resultados indicaron patrones diferenciados en los participantes de menos de 55 años y en los mayores de esa edad (participantes *jóvenes* y *mayores*, respectivamente). Entre los varones jóvenes, los deprimidos en el momento inicial aumentaron casi 3 kg más en el seguimiento que aquéllos que no mostraban depresión inicial. El nivel educativo moderaba todavía más este efecto, de manera que los varones jóvenes deprimidos y con menos de 12 años de educación al inicio ganaron más peso con el paso del tiempo que los varones jóvenes deprimidos con ≥ 12 años de educación en el momento del inicio del estudio (6.2 kg frente a 1.2 kg, respectivamente). Por el contrario, las mujeres jóvenes deprimidas al inicio ganaron ligeramente menos peso que las que no estaban deprimidas al inicio. La educación también moderaba esta asociación en mujeres jóvenes, de forma tal que aquéllas con <12 años de educación ganaron más peso con el paso del tiempo que las que tenían ≥ 12 años de educación al inicio (-3.2 kg frente a 0.6 kg, respectivamente). Entre los participantes mayores, el estar deprimido al inicio se asociaba a una mayor pérdida de peso con el paso del tiempo en ambos sexos.

Experiencias adversas en la infancia

Puede producirse una asociación entre obesidad y depresión como resultado de exposición a experiencias adversas en la niñez. La exposición a adversidades en la infancia se asocia claramente a un aumento de la obesidad. Aunque estos estudios no examinaron la comorbilidad obesidad-depresión *per se*, estas experiencias vitales pueden promover ambos trastornos. Empecemos por la obesidad. Un estudio prospectivo realizado en Copenhague por Lissau y Sorensen¹⁹ encontró una relación llamativa

entre el abandono en la infancia y la obesidad en el adulto. Los niños ($n = 756$) seleccionados por sus profesores como «abandonados» a la edad de 10 años tenían un cociente de riesgo (*risk ratio*) de 7.1, es decir, una probabilidad 7.1 veces mayor de ser obesos a los 20 años ($P < 0.0001$) que los no seleccionados, mientras que los identificados por sus profesores como «sucios y abandonados» tenían un cociente de riesgo de obesidad en el adulto de 9.8 ($P < 0.0001$). Felitti y cols.²⁰⁻²³ propusieron también que el abuso en la infancia (sexual, verbal, físico, y el temor al abuso físico) se asociaba a obesidad en el adulto en un estudio de 13 177 miembros de una organización de mantenimiento de la salud. La exposición a los cuatro tipos de abuso y al máximo nivel de gravedad tenía como consecuencia un riesgo relativo de un $IMC \geq 30$ y ≥ 40 de 1.46 (1.16-1.85) y de 2.54 (1.21-3.35). En lo referente al tratamiento, King y cols.²⁴ han descrito que 22 mujeres obesas que habían sido objeto de abuso sexual en la infancia o adolescencia perdieron significativamente menos peso (15.3 ± 10.1 kg) que 22 mujeres que no habían sufrido abuso sexual en el mismo programa de reducción de peso (23.5 ± 8.8 kg; $P < 0.01$).

Mirando los efectos sobre la depresión del maltrato físico en la infancia, Harris (2001) implicó a las adversidades en la niñez temprana en el desarrollo de depresión en etapas posteriores de la vida. Habla de los efectos perjudiciales de la impotencia, la pérdida y la humillación como vías que contribuyen a la depresión. Por ejemplo, en una muestra de ámbito nacional las niñas que fueron expuestas a maltrato físico o abuso sexual tenían una probabilidad significativamente mayor de experimentar síntomas depresivos en comparación con las niñas no expuestas.²⁵ Felitti y cols.²¹ encontraron que un alto nivel de maltrato en la infancia se asociaba a un riesgo relativo de 4.6 (3.8, 5.6) de depresión clínica. El antecedente de maltrato en la infancia predecía, además, la respuesta de la corticotropina (ACTH) durante una prueba de laboratorio en una muestra de mujeres adultas.²⁶

Interacciones entre genes y ambiente

Una posibilidad teórica es que la relación entre depresión y obesidad esté moderada por interacciones genes-ambiente. Esta posibilidad se muestra en la Figura 7-3, donde la covariación IMC-depresión podría ser atribuible a un conjunto común de genes subyacentes y factores ambientales comunes. Kendler y cols.²⁷ han elaborado un modelo de este tipo para estudios de epidemiología genética. La evidencia de una correlación genética se puede estimar por los coeficientes de las vías *a* y *b*. La evidencia de una «correlación ambiental» se puede estimar por los coeficientes *c* y *d*. Empleando estos modelos, Kendler y cols. encontraron que un conjunto común de genes subyace a la depresión mayor y al alcoholismo, mientras que un conjunto diferente está en el sustrato de la fobia, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y la bulimia nerviosa.²⁷

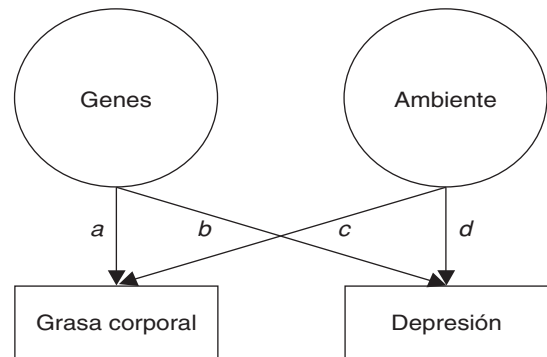


Figura 7-3. Representación gráfica de la «correlación genética» y la «correlación ambiental» entre la depresión y la obesidad. Las vías *a* y *b* se refieren a un conjunto común de genes que influyen sobre la grasa corporal y la depresión, respectivamente, y se pueden utilizar para estimar una correlación genética entre grasa corporal y depresión. Las vías *c* y *d* aluden a un conjunto común de experiencias ambientales que influyen sobre la grasa corporal y la depresión, respectivamente, y se pueden emplear para estimar una correlación ambiental entre grasa corporal y depresión.

También se ha descrito en la bibliografía evidencia de una correlación genética comparable entre depresión y peso corporal.²⁸

Variables mediadoras potenciales

Alimentación y actividad física

Entre los determinantes más importantes de la obesidad se encuentran la alimentación y la actividad física, y ambos pueden desempeñar un papel importante en el vínculo entre depresión y obesidad. Aunque el DSM-IV considera criterios diagnósticos de depresión mayor tanto el comer en exceso con aumento de peso, como el comer poco con adelgazamiento,²⁹ el estudio de la alimentación y la actividad física como posibles mediadores de un vínculo entre depresión y obesidad ha sido limitado. Existen razones para esperar una relación de este tipo. Por lo tanto, la inactividad física no sólo caracteriza a muchas personas deprimidas,^{30,31} sino que también predice el aumento de peso. Además, se ha utilizado la actividad física con un éxito discreto como tratamiento de la depresión.³²

Burlas

Todo el mundo ha observado los efectos de las burlas sobre la confianza y la autoestima, y muchos de nosotros hemos experimentado este problema en nuestra propia vida. Las personas obesas, desde la infancia en adelante, son víctimas de abuso verbal de este tipo y sus efectos han sido documentados en la frecuencia significativamente más elevada de depresión que sufren las personas obesas.³³ Un estudio reciente ha demostrado que el estigma de la obesidad, ya grave en 1960, ha aumentado de manera mensurable en las cuatro últimas décadas.³⁴ Un instructivo estudio prospectivo de 3 años, realizado con adolescentes, demostró de qué manera las burlas eran mediadoras de la relación entre la obesidad y los niveles de depresión posteriores.³⁵ La situación de obesos de estos adolescentes desencadenaba burlas

que, a su vez, ponían en marcha una depresión a través de su creciente insatisfacción con su aspecto. Jackson y cols.³⁶ describieron también que las mujeres obesas, con trastornos por atracones, que habían sido víctimas de burlas por su aspecto, experimentaban insatisfacción con su cuerpo y depresión.

Alimentación desordenada

La alimentación desordenada puede ser mediadora de la relación entre depresión y obesidad. La experiencia de los atracones (con los sentimientos asociados de comer sin control) puede promover la depresión. Desde las primeras descripciones, se ha encontrado una estrecha asociación entre el trastorno por atracones y la depresión.³⁷⁻³⁹ Entre las personas que sufren un trastorno por atracones, el 54% tiene un antecedente de trastorno depresivo mayor frente al 14% en las personas obesas sin atracones.³⁹ Sherwood y cols.⁴⁰ demostraron que la mejoría en la situación de los atracones predecía un mayor descenso de peso en el tratamiento, a través de una vía en la que estaba involucrada una disminución de la depresión. El síndrome de comer por la noche (anorexia matutina, hiperfagia vespertina, insomnio y despertares nocturnos para comer)⁴¹ puede aumentar el riesgo de depresión de quienes lo padecen. En un estudio, el 44% de los comedores nocturnos tenían un antecedente de trastorno depresivo mayor frente al 18% de las personas obesas sin alimentación desordenada (Allison y cols., observaciones no publicadas). Los pacientes obesos con el síndrome de alimentación nocturna mostraban niveles de depresión sistemáticamente más altos que los pacientes de control emparejados según el peso y la edad⁴² (Allison y cols., observaciones no publicadas). Una característica especialmente interesante de la depresión que muestran muchos comedores nocturnos es su calidad típicamente circadiana. Así estos pacientes muestran un mínimo ánimo depresivo por la mañana, que aumenta por la tarde y por la noche, y alcanza su máximo ya avanzada la noche, junto con la hiperfagia más intensa.⁴¹

Estrés

Los individuos deprimidos pueden experimentar un aumento del estrés, que, a su vez, es capaz de promover la obesidad. La influencia del estrés sobre la obesidad se ejerce a través de mecanismos psicológicos y fisiológicos. La atención a una dieta sana y a una actividad física adecuada son elementos clave para prevenir la obesidad y para controlarla una vez iniciada. Una de las influencias fundamentales del estrés es perturbar estos hábitos y preocupaciones, promoviendo el desarrollo de obesidad. De manera semejante, el estrés conduce a la depresión a través de *vías psicológicas*, como muestra el sorprendente impacto del duelo, la separación conyugal y la pérdida de empleo.

El estrés puede tener un impacto tanto sobre la depresión como la obesidad a través de su acción en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). No son infrecuentes unos niveles elevados de cortisol, que indican la activación del HHS, en personas obesas, y se cree que dan lugar a la denominada obesidad abdominal (presencia de grasa fundamentalmente en la pared abdominal). Esta distribución de la grasa es notable por su asociación maligna con muchas funciones corporales. La activación del eje HHS en la depresión parece ser responsable de la asociación, pequeña pero estadísticamente significativa, entre depresión y grasa corporal abdominal.^{43,44} Rosmond y Bjorntorp⁴⁵ identificaron un grupo de individuos que denominaron «ansiosodepresivos», que tuvieron puntuaciones elevadas en medidas de *perturbación psicológica*. Estos autores hallaron que una falta de respuesta en el test de supresión de la dexametasona, indicativa de una elevación de la actividad del eje HHS, mostraba una asociación significativa con el IMC ($P = 0.03$), el cociente cintura-cadera ($P = 0.008$) y el diámetro sagital ($P = 0.05$).

Se encontró un riesgo similar en personas obesas que sufren el «síndrome de los comedores nocturnos». En estudios metabólicos controlados, el cortisol sérico era significativamente más elevado en personas con este trastorno que en controles emparejados.⁴¹

► TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES OBESOS CON DEPRESIÓN

Existe una relación fascinante entre el tratamiento de la depresión en presencia de obesidad y viceversa. El tratamiento de la obesidad con frecuencia disminuye la depresión. Un ejemplo espectacular es la llamativa mejoría del estado de ánimo que acompaña a las grandes pérdidas de peso logradas mediante la cirugía de derivación gástrica.^{46,47} También las pérdidas de peso moderadas disminuyen la depresión, pero sólo de manera discreta.⁴⁸ Igual que la obesidad grave, pero no la obesidad discreta, se asocia a depresión, grandes pérdidas de peso disminuyen la depresión, pero no así las pérdidas ligeras.

A diferencia de los resultados favorables del tratamiento de la obesidad sobre la depresión, el tratamiento de la depresión puede tener un efecto negativo sobre la obesidad. Es raro que el tratamiento de la depresión tenga tanto impacto sobre otro trastorno como el que tiene sobre la obesidad. La Tabla 7-3 muestra los efectos de los fármacos antidepresivos sobre el peso corporal. Se sabe desde hace mucho tiempo que los antidepresivos tricíclicos tradicionales producen aumento de peso. El advenimiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha tenido un efecto saludable sobre este problema; los estudios iniciales sugerían que la mayoría de los ISRS inducían menos aumento de peso que los tricíclicos o los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Sin embargo, esta evidencia procedía de estudios de resultados a corto plazo. Estudios más recientes y a largo plazo sugieren que al cabo de varios meses de tratamiento puede aparecer aumento de peso.⁴⁹ También hay datos de que el incremento de peso asociado a la paroxetina podría ser mayor que con fluoxetina o sertralina; en un estudio, el número de pacientes cuyo peso aumentó más del 7% respecto al inicial fue significativamente más elevado en los tratados con paroxetina que en los que recibieron cualquiera de

► **TABLA 7-3** EFECTOS DE LA FARMACOTERAPIA ANTIDEPRESIVA SOBRE EL PESO

Medicación	Efectos sobre el peso
Tricíclicos	La mayoría producen aumento de peso
ISRS	
Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina	Neutro (a corto plazo); aumento potencial (a largo plazo)
Paroxetina	Aumento
Duloxetina	Aumento limitado / no clínicamente significativo
Bupropion	Pérdida
Mirtazapina	Aumento
Venlafaxina	Neutro

Fuente: Tabla recopilada de Sifton,⁵⁵ Fuller y Sajatovic,⁵⁶ Aronne y cols.,⁵⁷ Raskin y cols.,⁵⁸ Khan y cols.⁵⁹ y Schatzberg.⁶⁰

los otros dos fármacos.⁵⁰ La duloxetina, un inhibidor dual de la recaptación, muestra inicialmente una mínima pérdida de peso, pero en el curso de un año aparecen aumentos ponderales con significación estadística, aunque no necesariamente tienen trascendencia clínica.⁵¹ De manera semejante, en un ensayo clínico de asignación aleatoria no se produjo aumento de peso significativo con la venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina.⁵² Por último, se debe señalar que las terapias cognitivo-conductuales de la depresión resultan eficaces en muchas personas. En un estudio de 65 pacientes de consulta externa con depresión crónica de comienzo temprano, su eficacia fue semejante a la de la terapia interpersonal y la imipramina.⁵³ No hubo diferencias significativas en la mejoría de la depresión entre los tres grupos. No se dispone de datos publicados que traten acerca de las variaciones del peso asociadas a estos tratamientos de la depresión.

El problema del aumento de peso con la farmacoterapia del trastorno bipolar es otra cuestión, y además grave (Tabla 7-4). Algunos de los agentes más novedosos para tratar el trastorno bipolar producen tales incrementos de peso que comprometen gravemente el tratamiento del trastorno afectivo, por no hablar de la seriedad del aumento de peso. Hay pocas necesidades

más urgentes en la farmacoterapia que desarrollar sustancias para tratar el trastorno bipolar que no provoquen grandes aumentos de peso.

Aunque es muy escasa la investigación que haya analizado la relación entre «depresión atípica» y obesidad, puede ser una dirección importante de las investigaciones futuras. En algunos trabajos, la depresión atípica se asocia a hiperfagia.⁵⁴

► **TABLA 7-4** EFECTOS DE LA FARMACOTERAPIA FRENTE AL TRASTORNO BIPOLAR SOBRE EL PESO

Medicamento	Efectos sobre el peso
Litio	Aumento
Valproato	Aumento
Olanzapina	Aumento
Carbamazepina	Neutro
Lamotrigina	Neutro
Topiramato	Pérdida
Aripiprazol	Neutro o aumento
Ziprasidona	Neutro o aumento
Risperidona	Aumento
Quetiapina	Aumento

Fuente: Tabla compilada de Sifton,⁵⁵ Fuller y Sajatovic⁵⁶ y American Diabetes Association/American Psychiatric Association.⁶¹

► CONCLUSIÓN

Tradicionalmente la obesidad y la depresión se han concebido como trastornos diferenciados y no superpuestos en cuanto a su etiología y tratamiento. Los datos revisados en este artículo cuestionan este punto de vista y sugieren la necesidad de conocer mejor la causa de que estos trastornos aparezcan juntos en algunos individuos y de desarrollar intervenciones farmacológicas y conductuales más eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, et al. Human body composition: Advances in models and methods. *Ann Rev Nutr* 1998;17:527–558.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. *Clinical Guidelines for the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults. *JAMA* 2002;288:1723–1727.
4. Stunkard AJ, Wadden TA. Obesity. In: Kelley WN (ed.), *Textbook of Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, pp. 192–198, 1997.
5. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(6): 501–506.
6. Stunkard AJ, Harris JK, Pedersen NL, et al. The body mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990;322:1483–1487.
7. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity. A review of the literature. *Psych Bull* 1989;18:260–275.
8. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.
9. Kraemer HC, Wilson GT, Fairburn CG, et al. Mediators and moderators of treatment effects in randomized clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:877–883.
10. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, et al. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001; 107:1049–1056.
11. Friedman MA, Brownell KD. Psychological correlates of obesity: Moving to the next research generation. *Psych Bull* 1995;117:3–20.
12. Woo OS, Sook LE, Sangyeoup L, et al. Depressive mood and abdominal fat distribution in premenopausal overweight women. *Int J Obes* 2004; 28:S54.
13. Istvan J, Zavela K, Weidner G, et al. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes* 1992;16:999–1003.
14. Faith MS, Berman N, Heo M, et al. Effects of contingent-TV on physical activity and TV-viewing in obese children. *Pediatrics* 2001;107:1043– 1048.
15. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, et al. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health* 2000;90(2):251–257.
16. Faith MS, Matz PE, Jorge MA. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res* 2002;53:935–942.
17. Moore ME, Stunkard A, Srole L. Obesity, social class, and mental illness. *JAMA* 1962;181:962–966.
18. DiPietro L, Anda RF, Williamson DF, et al. Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *Int J Obes* 1992;16:745–753.
19. Lissau I, Sorensen TIA. Parental neglect during childhood and increased risk of obesity in young adulthood. *Lancet* 1994;343:324–327.
20. Felitti VJ. Childhood sexual abuse, depression, and family dysfunction in adult obese patients. *South Med J* 1993;86:732–735.
21. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prevent Med* 1998;14:245–258.
22. Felitti VJ. Long-term medical consequences of incest, rape and molestation. *South Med J* 1991;84: 328–331.
23. Williamson DF, Thompson TJ, Anda RF, et al. Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood. *Int J Obes* 2002; 26:1075–1082.
24. King TK, Clark MM, Pera V. History of sexual abuse and obesity treatment outcome. *Addict Behav* 1996;21:283–290.

25. Díaz A, Simantov E, Rickert VI. Effect of abuse on health: Results of a national survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(8):811–817.
26. Heim C, Newport DJ, Wagner D, et al. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. *Depress Anxiety* 2002;15(3):117–125.
27. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, et al. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:374–383.
28. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors for body mass index and depression in the Virginia 30,000. *Behav Genet* 1999;29:363.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
30. Posternak MA, Zimmerman M. Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Res* 2001;104(2):175–181.
31. Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, et al. Physical activity and depression: Evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol* 1991;134: 220–231.
32. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62:633–638.
33. Thompson JK, Heinberg LJ, Altabe M, et al. *Exacting Beauty: Theory, Assessment, and Treatment of Body Image Disturbance*. Washington, DC: American Psychological Association.
34. Latner JD, Stunkard AJ. Getting worse: Stigmatization of obese children. *Obes Res* 2003;11:452–456.
35. Thompson JK, Coovert M, Richards KJ, et al. Development of body image and eating disturbance in young females: Covariance structure modeling and longitudinal analyses. *Int J Eat Disord* 1995;18:221–236.
36. Jackson TD, Grilo CM, Masheb RM. Teasing history, onset of obesity, current eating disorder psychopathology, body dissatisfaction, and psychological functioning in binge eating disorder. *Obes Res* 2000;8:451–458.
37. Marcus MD, Wing RR, Ewing L, et al. Psychiatric disorders among obese binge eaters. *Int J Eat Disord* 1996;9:69–77.
38. Mitchell JE, Mussell MP. Comorbidity and being eating disorder. *Addict Behav* 1995;20:725–732.
39. Yanovski SZ. Binge eating disorder: Current knowledge. *Obes Res* 1993;1:306–324.
40. Sherwood NE, Jeffery RW, Wing RR. Binge status as a predictor of weight loss treatment outcome. *Int J Psychiatry* 1999;23:485–493.
41. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA* 1999;282: 657–663.
42. Gluck ME, Geliebter A, Satov T. Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese out patients. *Obes Res* 2001;9:264–267.
43. Bjorntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition* 2000;16:924–936.
44. Larsson B, Seidell J, Svarisudd K, et al. Obesity, adipose tissue distribution and health in men—the study of men born in 1913. *Appetite* 1989;13:37–44.
45. Rosmond R, Bjorntorp P. Endocrine and metabolic aberrations in men with abdominal obesity in relation to anxio-depressive infirmity. *Metab Clin Exp* 1998;47:1187–1193.
46. Waters GS, Pories WJ, Swanson MS, et al. Long-term studies of mental health after the Greenville gastric bypass operation for morbid obesity. *Am J Surg* 1991;161:154–158.
47. Dymek MP, Le Grange D, Neven K, et al. Quality of life and psychosocial adjustment in patients after Roux-en-Y gastric bypass: A brief report. *Obes Surg* 2001;11:32–39.
48. Gladis MM, Wadden TA, Vogt R, et al. Behavioral treatment of obese binge eaters: Do they need different care? *J Psychosom Res* 1998;44: 375–384.
49. Aronne LJ. *A Practical Guide to Drug-Induced Weight Gain*. New York: McGraw-Hill, 2002.
50. Fava M, Judge R, Hoog SL, et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: Changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:863–867.
51. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 1237–1244.
52. Kahn A, Upton GV, Rudolph RL, et al. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: A dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:19–25.

53. Agosti V, Ocepek-Welikson K. The efficacy of imipramine and psychotherapy in early-onset chronic depression: A reanalysis of the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Affect Disord* 1997;43(3):181–186.
54. Posternak MA, Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;59:70–76.
55. Sifton DW (ed.). *PDR Drug Guide for Mental Health Professionals*. Montvale, NJ: Thompson Medical Economics, 2002.
56. Fuller MA, Sajatovic M. *Psychotropic Drug Information Handbook*, 4th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, American Pharmaceutical Association, 2003.
57. Aronne IJ, Allison DB, Rozen TD, et al. *A Practical Guide to Drug-Induced Weight Gain*. New York: McGraw-Hill, 2002.
58. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10):1237–1244.
59. Khan A, Upton GV, Rudolph RL, et al. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: A dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:19–25.
60. Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine. A novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 13):30–37.
61. American Diabetes Association/American Psychiatric Association. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 596–601.

CAPÍTULO 8

Depresión mayor y riesgo de osteoporosis

GIOVANNI CIZZA

► INTRODUCCIÓN

Esta presentación resume los conocimientos acerca de la relación entre depresión y osteoporosis. Los estudios existentes han sido bastante heterogéneos en su diseño y empleo de los instrumentos diagnósticos para evaluar la gravedad clínica de la depresión, lo cual ha podido contribuir a los diferentes resultados respecto a la comorbilidad de los dos procesos. Sin embargo, estos estudios revelan una fuerte asociación entre depresión y osteoporosis. Los factores endocrinos e inmunitarios, como el aumento de los niveles de citocinas, la hipersecreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) inducida por la depresión y el hipercortisolismo pueden desempeñar un papel crítico en la pérdida ósea observada en individuos que sufren un trastorno depresivo mayor (TDM).

La depresión es un trastorno frecuente que afecta al 5-9% de las mujeres y al 1-2% de los varones.¹ Este proceso tiene una considerable morbilidad y se asocia a un aumento al doble o al triple de la mortalidad por todas las causas, no relacionada con el suicidio, sobre todo en los hombres.² El hipercortisolismo, un hallazgo frecuente en pacientes deprimidos,³ puede contribuir a algunas de las consecuencias somáticas de la depresión, incluida la pérdida ósea,

posiblemente la periodontitis, y a las alteraciones en la composición del organismo.⁴⁻⁷

La osteoporosis es un proceso caracterizado por la fragilidad ósea y por incremento del riesgo de fractura ósea.⁸ La prevención de este trastorno frecuente se debería reservar para personas de riesgo; sin embargo, existe un debate respecto a qué factores de riesgo justifican una evaluación más profunda con determinaciones de la densidad mineral ósea (DMO). Los datos sugieren que el diagnóstico de osteoporosis se debería considerar cuando existe uno o más de los factores de riesgo aceptados (antecedentes personales o familiares de fractura previa, delgadez o tabaquismo en la actualidad). La identificación de los factores de riesgo no reconocidos de osteoporosis resulta fundamental para el diagnóstico de la misma y no sólo tiene un interés científico, sino también considerables consecuencias clínicas.

Como se ha revisado recientemente, la disminución de la DMO es más frecuente en individuos deprimidos que en la población general⁹; desde la publicación de esa revisión el número de estudios sobre esta materia se ha duplicado. Dado que la DMO baja es uno de los factores de riesgo más importantes de sufrir una fractura osteoporótica,¹⁰ estos estudios sugieren que la depresión puede ser un factor de riesgo, importante pero ignorado, de osteo-

porosis. El objetivo de este capítulo es resumir la evidencia más reciente de que la depresión es un factor de riesgo de osteoporosis y sopesar la relevancia de la depresión con respecto a los factores de riesgo actualmente establecidos de osteoporosis. Con este propósito, hemos revisado los estudios publicados sobre la asociación entre depresión y osteoporosis. Se analizan con más detalle los factores endocrinos e inmunitarios potencialmente responsables de la pérdida ósea observada en individuos con depresión, como el hipercortisolismo, hipogonadismo y el déficit de hormona de crecimiento (GH).

► DEPRESIÓN Y OSTEOPOROSIS

Depresión, DMO y fracturas

Se realizó una búsqueda sobre osteoporosis y depresión en bases de datos. En la Tabla 8-1 se resumen los estudios más importantes hallados respecto a esta relación.

En el primer estudio, la densidad de hueso trabecular, evaluada por tomografía computarizada (TC) cuantitativa de energía simple a la altura de la columna lumbar, era aproximadamente un 15% más baja en 80 hombres y mujeres deprimidos de más de 40 años que en 57 personas no deprimidas de ambos sexos.¹¹ Factores importantes con posibilidad de influir sobre la pérdida ósea, como el tabaquismo, el antecedente de ejercicio físico excesivo o insuficiente a lo largo de la vida o el tratamiento con estrógenos, no afectaban al modelo de regresión, lo cual sugiere de forma indirecta que la depresión podría tener un efecto sobre la masa ósea. Sin embargo, la edad de comienzo y la duración total de la depresión no mostraron una influencia significativa sobre la masa ósea. Como se señaló en una carta posterior,¹² los varones y mujeres del grupo de comparación tenían valores semejantes de DMO lumbar, lo cual suscita dudas respecto a si el grupo de referencia es representativo de la población general.

Un estudio de seguimiento llevado a cabo en 18 varones y mujeres deprimidos comparados con 21 individuos de referencia de la cohorte original indicó que la pérdida ósea a lo largo de un período de 24 meses fue como mínimo un 10-15% mayor en los individuos deprimidos que en los controles.¹³ Es interesante el hecho de que la pérdida ósea fuera aproximadamente un 6% mayor en los varones deprimidos que en las mujeres deprimidas. El pequeño número de individuos incluidos en el estudio de seguimiento limitó la potencia estadística del estudio e hizo incierto el emparejamiento con los controles respecto a sexo, edad e índice de masa corporal (IMC).

En el tercer estudio se midió la DMO mediante densitometría dual de rayos X (DEXA) a nivel de la columna, la cadera y el radio en 22 mujeres premenopáusicas y en posmenopáusicas con TDM previo o actual.¹⁴ Los 24 controles estaban emparejados respecto a la edad, la situación menopáusica, la raza y el IMC. La DMO fue el 6-14% más baja en la columna y en la cadera de las mujeres deprimidas que en las de referencia. En 10 de las mujeres premenopáusicas deprimidas, la DMO se encontraba al menos dos desviaciones estándar (DE) por debajo del valor medio normal en jóvenes, lo cual corresponde a una osteopenia grave.⁸ Por el contrario, ninguna de las mujeres premenopáusicas del grupo de control tenía un déficit de magnitud similar. Dado que el riesgo de fractura aumenta de 1.5 a 3 veces por cada descenso de la DMO de 1 DE,¹⁵ se estableció un riesgo sustancial de fracturas osteoporóticas a largo de la vida en relación con la depresión antes de la menopausia. Los marcadores del recambio óseo, como la osteocalcina (OC) sérica, los puentes de desoxipiridinolina (DPD) y los puentes de *N*-telopéptido (NTX) de colágeno tipo 1 en orina, se encontraron descendidos alrededor de un 15-30% en las mujeres deprimidas respecto a las de referencia, lo cual indica una disminución del recambio óseo en pacientes deprimidas. Aunque todavía se encontraba dentro de los límites normales en muchas pacientes, la excreción de cortisol libre

► **TABLA 8-1** RESUMEN DE PUBLICACIONES SOBRE DEPRESIÓN Y OSTEOPOROSIS

Autores	Sujetos de estudio (edad media)	Medición ósea y otras determinaciones	Diseño del estudio/entorno	Evaluación de la depresión	Hallazgos
Amsterdam y Hopper (1998)	6 deprimidos (3 varones, 3 mujeres) (40 años de edad), 5 controles sanos (38 años de edad)	DMO vertebral por DEXA y cortisol libre en orina	Transversal	DSM-III-R. Puntuación de escala de Hamilton: depresión >20	Sin diferencias en la DMO
Coelho y cols. (1999)	102 mujeres, seleccionadas al azar (58 años)	DMO en columna y cadera por DEXA	Transversal basado en la población	Inventario de depresión de Beck. <i>Hopkins Symptom Checklist-90</i>	Puntuaciones de síntomas depresivos y depresión un 25-35% más elevadas en mujeres con osteoporosis
Forsen y cols. (1999)	18 612 mujeres noruegas (50-101 años; media 66 años)	Fracturas de cadera	Estudio prospectivo (3 años de seguimiento) basado en la población, de la asociación entre malestar mental y fracturas de cadera	Índice de malestar mental. Sin evaluación específica de depresión	Las mujeres en el grupo de mayor malestar mental (10%) tenían un incremento doble de las fracturas de cadera (IC 1.15;3.29) después de ajustar por empleo de medicamentos, tabaquismo, IMC, actividad física y otros factores
Greendale y cols. (1999)	684 varones y mujeres sin fractura en el momento inicial (70-79 años) Parte del <i>MacArthur Study of Successful Aging</i>	Fracturas comunicadas por el propio paciente. Cortisol libre en orina de 12 h al inicio	Estudio prospectivo con 7 meses de seguimiento	Síntomas depresivos, <i>Hopkins Symptom Checklist</i>	Se observaron 70 fracturas en 7 años con 684 participantes. El cuartil superior de cortisol libre en orina al inicio predice mayor riesgo de fracturas, mayor en varones (OR: mujeres: 2.08; varones: 5.19)
Herrán y cols. (2000)	19 mujeres sin antidepresivos (45 años) con un único episodio depresivo 19 controles emparejadas por edad, IMC y situación menopáusica	Osteocalcina, fosfatasa alcalina específica de hueso, telopéptido, propéptido de colágeno tipo I, cortisol sérico	Transversal	Escala de depresión de Hamilton: puntuación media 21	Niveles más altos de cortisol y aumento del recambio óseo indicado por el aumento de la formación de hueso (osteocalcina). Aumento de la resorción ósea (telopéptido y puentes) en mujeres deprimidas

► **TABLA 8-1** RESUMEN DE PUBLICACIONES SOBRE DEPRESIÓN Y OSTEOPOROSIS (continuación)

Autores	Sujetos de estudio (edad media)	Medición ósea y otras determinaciones	Diseño del estudio/entorno	Evaluación de la depresión	Hallazgos
Halbreich y cols. (1995)	33 mujeres (44 años), 35 varones (36 años) con diversos trastornos mentales; 21 individuos deprimidos	DMO por densitometría fotónica dual de columna y cadera, testosterona (en los varones), estradiol (en las mujeres), prolactina, cortisol	Estudio de observación en pacientes hospitalizados	DSM-III-R	Baja DMO en individuos deprimidos, sobre todo en varones deprimidos. Relación inversa entre el cortisol plasmático y la DMO
Kavuncu y cols. (2002)	42 mujeres deprimidas (35 años), 45 controles sanas emparejadas por la edad	DMO por DEXA y marcadores bioquímicos de recambio óseo	Transversal	DSM-IV más puntuación de escala de Hamilton: depresión >14	Sin diferencia en la DMO entre las mujeres deprimidas y los controles. Aumento de la resorción ósea en mujeres con depresión
Michelson y cols. (1996)	24 mujeres deprimidas (41 años), 24 mujeres de control (41 años)	DMO por DEXA de columna, cadera y radio. Marcadores bioquímicos de recambio óseo, cortisol, PTH, vitamina D, IGF-I	Transversal	DSM-III-R	DMO 6-14% más baja en mujeres deprimidas en columna y cadera
Reginster (1999)	121 mujeres posmenopáusicas sanas (63 años)	DMO en columna y cadera por DEXA	Estudio transversal, pacientes sometidas a detección selectiva en una consulta de osteoporosis	Cuestionario general de salud	Sin asociación entre síntomas depresivos y DMO
Robbins y cols. (2001)	Muestra aleatoria de 1566 personas (de 65 años o más) incluidas en el <i>Cardiovascular Health Study</i>	DMO en la cadera total por DEXA	Evaluación transversal de una gran cohorte de ancianos	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-Dm)</i>	16% de los individuos estaban deprimidos (CES-Dm>10) 25% de los varones y 13% de las mujeres tenían osteoporosis (puntuación T menor de 2.5 DE) Asociación negativa entre depresión y DMO total de cadera (asociación más potente en mujeres que en varones) Las puntuaciones de depresión predecían la pérdida ósea 2 años más tarde. DMO en cadera un 5% más baja en individuos con depresión

Schweiger y cols. (1994)	27 varones deprimidos (58 años), 53 mujeres deprimidas (62 años), 30 varones no deprimidos (63 años), 58 mujeres no deprimidas (58 años)	DMO de columna por TC de energía simple	Transversal	DSM-III-R	DMO de columna un 15% más baja en individuos deprimidos
Schweiger y cols. (2000)	10 varones deprimidos (57 años), 8 mujeres deprimidas (61 años), 14 varones no deprimidos (65 años), 7 mujeres no deprimidas (63 años)	Igual que en el estudio 1 (Schweiger y cols., 1994)	Seguimiento longitudinal del estudio 1, mínimo 24 meses	Igual que en el estudio 1	Pérdida ósea un 10-15% mayor como mínimo durante 24 meses en las personas deprimidas, un 6% más de pérdida ósea en varones deprimidos que en mujeres deprimidas
Yazici y cols. (2003)	25 mujeres premenopáusicas con depresión (31 años; duración de la enfermedad 6 meses; puntuación de Hamilton 23), 15 mujeres de control emparejadas por edad, IMC, ingestión de calcio, actividad física y nivel socioeconómico	DMO por DEXA en columna y cadera; marcadores clínicos óseos: fosfatasa alcalina, osteocalcina y desoxipiridinolina urinaria	Transversal	DSM-IV	DMO un 11-12% más baja en fémur total y en columna en mujeres deprimidas, aumento del 50% de la resorción ósea. Sin diferencias en el cortisol plasmático o la formación ósea. La pérdida ósea no estaba relacionada con los índices clínicos de depresión
Vikljan y cols. (2001)	31 individuos deprimidos (19 varones, 12 mujeres) (37 años), 17 controles varones sanos (39 años)	DMO (localización del esqueleto no especificada), cortisol plasmático, cortisol libre en orina de 24 h, y test de supresión con 1 mg de dexametasona	Transversal	No especificado	Correlación negativa entre la puntuación T y los años de tratamiento antidepressivo
Whooley y cols. (1999)	467 mujeres deprimidas (75 años), 6949 controles (73 años)	DMO por DEXA en columna y cadera, caídas y fracturas	Cohorte prospectiva a lo largo de 3.7 años	<i>Geriatric Depression Scale</i>	Mayor incidencia de caídas (OR 1.6) y de fracturas (OR 2.3) pero sin diferencia en la DMO entre las mujeres deprimidas y las no deprimidas

en orina fue alrededor de un 40% más elevada en las mujeres deprimidas que en las de control.

En un estudio multicéntrico, prospectivo, de cohorte, realizado en 7414 ancianas, se analizó la asociación entre depresión, DMO, caídas y riesgo de fractura.¹⁶ El estudio empleó la *Geriatric Depression Score*, que es una lista de control validada de síntomas de 15 items, diseñada para detectar depresión en los ancianos. Se midió la DMO mediante DEXA en la columna vertebral y en la cadera. La incidencia de fracturas vertebrales se documentó mediante radiografías de seguimiento de la columna, y se comprobaron todas las caídas informadas por las propias pacientes en las consultas de seguimiento. La prevalencia de depresión fue del 6%, un valor coherente con el descrito por otros autores.¹ Las mujeres deprimidas tenían más probabilidad de caída (70% frente al 59%) y una incidencia más elevada de fracturas vertebrales (11% frente al 5%) y no vertebrales (28% frente al 21%) que los controles. En el tercio de mujeres con el IMC más alto (por encima de 27.6 kg/m²) las mujeres deprimidas mostraron una DMO de 3-5% más baja en la columna y la cadera. Sin embargo, no hubo diferencias en la DMO entre las mujeres deprimidas y las no deprimidas en los restantes tercios, ni tampoco en la cohorte en su conjunto. La corrección para una mayor tendencia a las caídas en las mujeres deprimidas explicaba parcialmente el aumento de riesgo de fractura en este grupo. Un ajuste por empleo de antidepressivos, sedantes e hipnóticos no influyó sobre la asociación entre depresión y fracturas. Los autores propusieron que las caídas de las mujeres deprimidas pueden estar relacionadas con factores inespecíficos, como una mala adaptación a la edad avanzada, lo cual sugiere que la asociación entre depresión y DMO baja podría estar limitada a mujeres jóvenes y/o mujeres con una depresión más importante y prolongada. Se sabe que las alteraciones óseas degenerativas hacen que las mediciones de DMO sean menos fiables en ancianos,¹⁷ lo cual explicaría en parte la vaga

asociación entre DMO y fractura en esta población. Sin embargo, este estudio subraya la importancia de la depresión como factor de riesgo de fracturas osteoporóticas.

En un estudio llevado a cabo en 35 varones y 33 mujeres hospitalizados consecutivamente por trastornos mentales, se midió la DMO a nivel de la columna y la cadera por densitometría fotónica dual.¹⁸ Los pacientes sufrían depresión, esquizofrenia, manía, trastorno esquizoafectivo o trastornos de adaptación. Los pacientes con depresión o esquizofrenia tenían una DMO significativamente más baja que los controles emparejados para la edad y el sexo, y en general la pérdida ósea era más considerable en varones deprimidos que en mujeres deprimidas. Se observó una asociación negativa entre el nivel sérico de cortisol y la DMO en individuos deprimidos de ambos sexos. En los varones había una relación positiva entre la DMO y los niveles de testosterona, mientras que los niveles de estradiol no guardaban relación con la DMO en las mujeres.

Se estudió la relación entre osteoporosis y los índices de bienestar o de psicopatología en una muestra comunitaria de 105 mujeres de mediana edad con la deambulación conservada.¹⁹ Los síntomas depresivos se investigaron mediante el Inventario de depresión de Beck, y la DMO se determinó realizando DEXA en columna y cadera. En esta muestra la prevalencia de osteoporosis fue del 47%, que corresponde con los informes de estudios epidemiológicos.²⁰ La depresión fue significativamente más frecuente en mujeres con osteoporosis que en las que no la padecían (77% frente al 54%) lo cual arroja un cociente de posibilidades (OR, *odds ratio*) de depresión en mujeres con osteoporosis de 2.9 (IC 95%: 1.0-7.6); las mujeres con osteoporosis tenían unas puntuaciones de depresión aproximadamente un 25-35% más altas que aquellas con masa ósea normal. La asociación entre depresión y osteoporosis fue independiente de otros factores de riesgo de osteoporosis, como la edad o el IMC. No se encontraron diferencias en los índices generales de bienestar, lo cual sugiere que la depresión no fue consecuencia del dolor

o del malestar físico en estas mujeres asintomáticas en las que el diagnóstico de osteoporosis se basó en la determinación de la DMO.

En 121 mujeres posmenopáusicas que acudieron espontáneamente a una consulta de detección de osteoporosis, se evaluó la sintomatología depresiva mediante el Cuestionario general de salud (GHQ, del inglés *General Health Questionnaire*).²¹ La DMO se determinó realizando DEXA en columna y cadera. Es importante que este estudio no encontró asociación entre síntomas depresivos o un rasgo depresivo y una baja DMO, lo cual sugiere que sólo una depresión plenamente desarrollada es un factor de riesgo de osteoporosis.

Tres estudios transversales pequeños, llevados a cabo recientemente en Europa, describieron que la DMO baja en columna y cadera se ha asociado a un aumento de la resorción ósea en individuos con depresión; además, existía una relación negativa entre las puntuaciones T y los años de empleo de antidepressivos.^{22,23} En la actualidad estamos llevando a cabo en el *National Institutes of Health Clinical Center* (NIH CC) el estudio P.O.W.E.R (*premenopausal, osteoporosis, women, alendronate, depresión*: premenopausia, osteoporosis, mujeres, alendronato, depresión); un estudio prospectivo de mujeres premenopáusicas con depresión mayor y controles emparejadas. El estudio ha reclutado más de 90 pacientes y 40 controles a las que se ha realizado un seguimiento de hasta 24 meses.

Más recientemente se ha relacionado el hiperparatiroidismo primario, una causa secundaria de osteoporosis, con la depresión.²⁴ En una serie consecutiva de 360 individuos sometidos a cirugía por hiperparatiroidismo primario, 35 cumplían criterios de depresión mayor. En el postoperatorio, el 90% de estos individuos afirmaba que la depresión ya no tenía impacto sobre su capacidad de trabajar o de llevar a cabo las actividades cotidianas y muchos habían suspendido la medicación antidepressiva. No están claros los mecanismos por los cuales el hiperparatiroidismo primario conduce a depresión, pero posiblemente estén

implicados los efectos de la hipercalcemia sobre el sistema nervioso central (SNC).

No sólo existe una relación entre la depresión mayor y la osteoporosis, sino que el «estrés» por sí mismo se asocia también a osteoporosis y fracturas. En un gran estudio prospectivo basado en la población, llevado a cabo en Noruega, las mujeres con niveles máximos de estrés, definido por un índice compuesto que incluía satisfacción vital, nerviosismo, soledad y trastornos del sueño, tenían un 50% más de probabilidad de sufrir fracturas de cadera, después de corregir muchos factores, incluido el empleo de fármacos.²⁵ Concretamente el 10% de las mujeres con el mayor malestar mental tenía el doble de riesgo de sufrir fractura de cadera en comparación con el 10% de mujeres del grupo de menor malestar mental. Por tanto, los problemas mentales capaces de inducir el empleo de psicofármacos pueden tener un efecto directo sobre el riesgo de fractura, con independencia del fármaco. En este estudio no se exploraron las causas potenciales; sin embargo, en otro estudio grande realizado en ancianos se consideró que una de las causas posibles de pérdida ósea era el aumento del nivel de cortisol.²⁶ En 684 ancianos que formaron parte del *MacArthur Study of Successful Aging*, los niveles altos de cortisol en orina al inicio predecían la posibilidad de aumento de fracturas. Es interesante que el valor predictivo fue mayor en hombres que en mujeres.

Si la depresión es una causa de osteoporosis, sería de esperar en principio algún tipo de relación dosis-respuesta entre estos dos factores, según el cual una depresión más grave se asociaría a una mayor pérdida ósea. La existencia de un vínculo de este tipo debería ser evidente en estudios grandes y prospectivos de larga duración. El *Cardiovascular Health Study* es un estudio prospectivo, basado en la población, de más de 5000 individuos. En un subconjunto elegido al azar de 1566 ancianos, se encontró una asociación negativa entre depresión y DMO de cadera, y la gravedad clínica de la depresión predecía la pérdida ósea futura 2 años más tarde.²⁷

Para completar, debería señalarse que, aunque en la mayoría de los estudios sobre la DMO en mujeres con depresión mayor se detectó una asociación entre estos dos procesos, esto no ocurrió en todos los casos. En un estudio transversal correctamente realizado de 42 mujeres premenopáusicas que sufrían TDM y 42 controles estrechamente emparejadas, no hubo diferencias en la DMO entre ambos grupos; sin embargo, la resorción ósea fue mayor en las mujeres con depresión mayor.²⁸ En otro estudio pequeño con 6 personas deprimidas y 5 controles, no se constataron diferencias en la DMO observada.²⁹

En resumen, la existencia de una asociación entre depresión y osteoporosis ha sido descrita en diversos contextos y poblaciones, y por lo tanto debería considerarse real.

Medicamentos psicotropos, caídas y fracturas

El empleo de antidepresivos, sedantes e hipnóticos se asocia a una mayor incidencia de caídas y fracturas, sobre todo en ancianos.³⁰ Estos fármacos pueden aumentar el riesgo de caerse por diversos mecanismos, como inducir hipotensión ortostática y síncope, mareo, vértigo, visión borrosa, ataxia o somnolencia. En un estudio de casos y controles se investigó la asociación entre fracturas de cadera, caídas y el empleo de dos clases de antidepresivos de uso frecuente: los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).³¹ Cada uno de los 8239 varones o mujeres ancianos tratados en un hospital de fractura de cadera (casos) en un período de 12 meses se emparejó según la edad y el sexo con cinco controles. Las historias clínicas hospitalarias determinaron la comorbilidad y el riesgo de caídas durante los 3 años precedentes a la fractura de cadera. La mayoría de los casos eran mujeres (78%), y un alto porcentaje de ellas tenían más de 85 años (40%). La depresión era aproximadamente 3 veces más común en pacientes con fractura de

cadera que en los controles (14.9% frente al 5.7%). De los pacientes con fractura de cadera, el 6.6% había estado expuesto a ISRS, el 2.6% a ATC secundarios y el 9.0% a ATC terciarios. Después de ajustar las variables de confusión, el cociente de posibilidades (OR) para la fractura de cadera fue de 1.5 en pacientes expuestos a ATC y el 2.4% en pacientes expuestos a ISRS. En consecuencia, los consumidores actuales de antidepresivos tenían más riesgo que quienes los habían consumido en el pasado, y no había una relación entre la dosis de antidepresivos y el riesgo de fractura de cadera. Dado que en este estudio no se midió la DMO, no fue posible establecer si el aumento del riesgo de fractura observado en los individuos deprimidos reflejaba una asociación subyacente entre DMO baja y depresión. Además, el diseño del estudio no permitía llegar a conclusiones respecto a la relación causal, y queda la posibilidad de que la depresión fuera en parte el resultado de una fractura debilitante.

En otro estudio de casos y controles en ancianos residentes de un centro de estancia prolongada, la incidencia de caídas guardaba relación con la salud general de los residentes y su consumo de fármacos.³² Las caídas y el uso de medicamentos tenían una relación significativa, y en general esta asociación se hallaba más relacionada con el fármaco prescrito que con el proceso de base que motivó la prescripción. Además, el uso de tres o más fármacos incrementaba el riesgo de caídas. Sólo la depresión y la artrosis tenían una asociación sistemática con un aumento del riesgo de caídas con fármacos de 12 grupos terapéuticos, lo cual sugiere que existe un efecto independiente de estos dos procesos.

Además del potencial de alterar el estado de vigilia y el equilibrio y de este modo aumentar el riesgo de caídas, muchos de los fármacos prescritos para la depresión poseen un efecto sobre el metabolismo cálcico y posiblemente sobre la DMO. Sin embargo, no está claro si este efecto contribuye a las fracturas como consecuencia de las caídas relacionadas con fármacos. El carbonato de litio, un fár-

maco utilizado fundamentalmente en los trastornos afectivos bipolares y unipolares, potencia la inhibición de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) inducida por el calcio.³³ El empleo de este fármaco ha sido asociado con hiperparatiroidismo secundario.^{34,35} En un pequeño estudio transversal, se encontró que la DMO en cadera y columna, el calcio plasmático y los niveles de PTH eran normales en 23 pacientes (5 varones y 18 mujeres), todos ellos tratados con litio por diversos trastornos afectivos a lo largo de un período de 0.6-9.9 años.³⁶ Se ha detectado que las dosis de tiroxina supresoras de la tirotrópina (TSH) tienen un efecto negativo sobre la DMO.³⁷ En pacientes con depresión mayor o trastornos bipolares de ciclación rápida se utilizan a veces tanto la tiroxina o la triyodotironina a dosis suficientes para suprimir la TSH como adyuvantes al tratamiento antidepresivo; sin embargo, es poco lo que se sabe sobre el efecto de estos tratamientos sobre la DMO. Un pequeño estudio transversal evaluó la DMO en 10 mujeres (9 premenopáusicas y una posmenopáusica) con trastorno bipolar tratadas al menos durante 18 meses con tiroxina.³⁸ En esta pequeña serie de pacientes, el empleo de tiroxina no se acompañó de una disminución de la DMO en ninguna localización. Un estudio semejante realizado en 26 mujeres con trastornos afectivos con un seguimiento de 12 meses o más llegó a conclusiones semejantes.³⁹

En ciertas formas de depresión grave y psicótica se emplean en ocasiones la carbamazepina, fenitoína y otros anticonvulsivos, sobre todo en ancianos. Un estudio prospectivo grande, realizado en el ámbito comunitario en mujeres ancianas, describió una frecuencia mayor de declive a nivel del calcáneo y la cadera en las consumidoras continuas de fenitoína. Un declive así incrementaría el riesgo de fractura de cadera un 29% a lo largo de 5 años en mujeres de 65 años o más.⁴⁰

En resumen, se ha demostrado que diversas clases de psicotropos aumentan la frecuencia de fracturas, sobre todo a través de un aumento del riesgo de caídas, aunque algunas otras clases de fármacos, como los anticonvul-

sivos, también pueden tener un efecto directo sobre el recambio óseo. El riesgo de fractura es especialmente elevado en ancianos que toman psicotropos: además de limitar la exposición a fármacos según estén indicados desde el punto de vista médico, se deben poner en marcha diversas medidas orientadas a modificar el entorno y reducir el riesgo de caídas (p. ej., iluminación adecuada, eliminación de las barreras físicas, andadores y ayudas para la deambulación, calzado adecuado).

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

La osteoporosis es una consecuencia conocida del empleo crónico de esteroides. El mecanismo de la pérdida ósea de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es semejante al observado en el síndrome de Cushing endógeno, y tiene importancia en la osteoporosis relacionada con la depresión, puesto que es frecuente el hipercortisolismo en individuos deprimidos.⁹

Pérdida ósea en el síndrome de Cushing endógeno

La pérdida ósea inducida por hipercortisolismo parece causada fundamentalmente por disminución de la formación de hueso,⁴¹ mientras que se ignora la contribución relativa del aumento de la resorción ósea. La pérdida ósea es más acusada en el hueso trabecular que en el cortical, y provoca fracturas con más frecuencia.⁴² El grado de pérdida ósea guarda relación con la gravedad y la duración, más que con el proceso de base del trastorno.⁴¹ Esto incluye la forma facticia y la relacionada con fármacos.⁴³ Una vez curada la enfermedad sólo se recupera parcialmente masa ósea; y este proceso puede tardar muchos años.⁴¹

En una serie de 20 pacientes consecutivamente diagnosticados de síndrome de Cushing, la mayoría tenía una pérdida ósea en columna y cuello femoral de magnitud semejante.⁴² La

mayor parte de los pacientes no recuperó plenamente la DMO incluso hasta 60 meses después de la corrección del hipercortisolismo. Aproximadamente 3 meses después de la cirugía curativa se incrementaron los niveles de OC y DPD, lo cual sugiere una reactivación de la actividad osteoblástica y osteoclástica. Es interesante que las mujeres deprimidas experimentaron una pérdida ósea más acusada en la cadera que la observada en individuos con síndrome de Cushing. Esto sugiere que aparte del hipercortisolismo otros factores pueden contribuir a la pérdida ósea en personas deprimidas.⁹

El hipercortisolismo endógeno es especialmente perjudicial para el hueso durante el crecimiento. Esto se demostró en un estudio longitudinal de dos gemelas idénticas, una de las cuales fue diagnosticada a sus 14 años de un adenoma hipofisario secretor de corticotropina (ACTH).⁴⁴ La gemela afectada tenía una DMO en columna de -3.2 DE con respecto al valor medio de los controles de su misma edad, y una disminución de los niveles de OC y DPD. La curación quirúrgica provocó un aumento de la formación de hueso, indicado por los niveles de OC. Sin embargo, más de 2 años después de la cirugía, la DMO sólo había mejorado hasta el nivel de -1.9 DE. Además, la gemela afectada medía 21 cm menos, y tuvo un retraso puberal con disminución de la secreción de gonadotropina y estradiol, así como una disminución de la masa corporal magra con aumento de la masa adiposa.

En el síndrome de Cushing se puede corregir la pérdida ósea con tratamientos específicos contra la osteoporosis. Los bifosfonatos inhiben la resorción ósea relacionada con los osteoclastos.⁴⁵ En un estudio prospectivo, abierto, el tratamiento con alendronato, un bifosfonato, aumentó la DMO en columna y cadera en pacientes con síndrome de Cushing.⁴⁶ Fueron sometidos a adenomectomía selectiva un total de 39 pacientes diagnosticados consecutivamente de enfermedad de Cushing (18 mujeres y 21 varones, todos comprendidos entre 29 y 51 años de edad). Los pacientes

curados ($n = 21$) fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con alendronato (10 mg diarios) o ningún tratamiento. Los pacientes no curados ($n = 18$) fueron asignados al azar a tratamiento con ketoconazol (200-600 mg/día [$n = 8$]), que es un inhibidor de la esteroidogénesis suprarrenal, o a recibir ketoconazol más alendronato (10 mg/día [$n = 10$]). En todos los pacientes con síndrome de Cushing, la DMO era más baja en cadera y en columna que en los controles emparejados según la edad y el IMC. Los 9 pacientes con síndrome de Cushing tenían osteoporosis y 20 osteopenia. El tratamiento con alendronato durante 12 meses aumentó la DMO el 1.7-2.4% en columna y 1.2-1.8% en cadera, tanto en los pacientes curados como en los que sufría enfermedad activa. No se observó mejoría de la DMO en los pacientes con enfermedad activa que recibieron exclusivamente ketoconazol.

En los pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides a largo plazo es frecuente la pérdida ósea.⁴¹ Recientemente se ha publicado un estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, con 477 hombres y mujeres (de 17 a 83 años de edad) que recibieron tratamiento glucocorticoideo por diversas enfermedades.⁴⁷ Se realizó un seguimiento en 48 semanas de los pacientes que requerían tratamiento a largo plazo (al menos un año) con una dosis diaria de 7.5 mg de prednisolona o su equivalente, tras haberles asignado al azar a recibir diariamente placebo o tratamiento con alendronato. Todos los pacientes recibieron también un suplemento diario de 800-1000 mg de calcio y 250-500 UI de vitamina D. Al inicio, el 32% de los pacientes tenían osteoporosis y el 16% fracturas vertebrales asintomáticas. Al cabo de 48 semanas de tratamiento con 10 mg diarios de alendronato, la DMO de estos pacientes había aumentado el 2.9% en la columna, mientras que los receptores de placebo experimentaron un descenso del 0.4%. Se obtuvieron resultados semejantes en un estudio de 141 individuos con osteoporosis inducida por glucocorticoides tratados con etidronato, otro bifosfonato.⁴⁸

El hipercortisolismo puede afectar al metabolismo del calcio por diversos mecanismos: disminución de la absorción de calcio, aumento de la excreción de calcio o hipocalcemia transitoria; todos ellos pueden desencadenar un hiperparatiroidismo secundario.⁴⁸ La conversión de la vitamina D en sus metabolitos activos también resulta afectada por la hipercortisolemia, lo cual tiene como consecuencia un deterioro aún mayor de la absorción intestinal de calcio.⁴⁹ El tratamiento con calcio y vitamina D son medidas preventivas eficaces en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.⁵⁰ Un total de 103 pacientes que empezaron tratamiento con corticosteroides fueron asignados al azar a recibir 1000 mg de calcio diarios y o bien calcitriol por vía oral (0.5-1 g/día) más calcitonina de salmón intranasal (400 UI/día), calcitriol más una nebulización nasal de placebo o un doble placebo durante un año.⁵⁰ El tratamiento con calcitriol con o sin calcitonina resulta más eficaz en la prevención de la pérdida ósea vertebral que el calcio solo. Sin embargo, ninguna de los tratamientos afectó de manera significativa a la pérdida ósea en cuello femoral y radio distal.

Mecanismos potenciales de pérdida ósea en la depresión

Uno de los mecanismos a través de los cuales la depresión puede inducir pérdida ósea es el hipercortisolismo. De hecho, una de las consecuencias conocidas del hipercortisolismo, que suele ser en forma de síndrome de Cushing endógeno o en el empleo crónico de esteroides, es la osteoporosis. La pérdida ósea del síndrome de Cushing parece causada fundamentalmente por una disminución de la formación de hueso,⁴¹ mientras que se ignora la contribución relativa del aumento de la resorción ósea. La pérdida ósea es más pronunciada en el hueso trabecular que en el cortical y a menudo provoca fracturas.⁴² El grado de pérdida ósea guarda relación con la gravedad y la duración de este cuadro, más que con la causa subyacente.⁴¹ Esto incluye las formas facticias y

las relacionadas con fármacos.⁴³ Una vez curada la enfermedad, la masa ósea sólo se recupera en parte, y el proceso puede tardar muchos años.⁴¹ En cualquier caso, la depresión sí parece asociada con un aumento de recambio óseo, como indicó un pequeño estudio transversal de 19 mujeres, todas ellas con un episodio depresivo único moderado, en las que se describió un aumento de los marcadores de formación y recambio óseo.⁵¹

El hipercortisolismo, un correlato biológico bien conocido de la depresión, puede ser consecuencia del trastorno de la regulación del sistema de la CRH y del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS)⁵ (Fig. 8-1). La hipersecreción de CRH y el hipercortisolismo conducen a su vez a una inhibición del eje reproductor y a hipogonadismo. Este último es un factor de riesgo confirmado de pérdida ósea en ambos sexos.⁵² Además, la hipersecreción de CRH y el hipercortisolismo tienden a disminuir la actividad del eje GH/IGF-1, un potenciador importante de la formación ósea.⁵³ Se ha descrito en la depresión un trastorno de la regulación de varios mediadores de la inflamación, incluida la interleucina 6 (IL-6).⁵⁴ Estas citocinas pueden estar involucradas en algunas de las otras consecuencias médicas de la depresión mayor, como la enfermedad cardiovascular y la resistencia a la insulina.^{55,56} En sujetos deprimidos, sobre todo en ancianos, está elevada la IL-6, un mediador importante de resorción ósea.⁵⁷ También el aumento de la actividad simpática, que a menudo se observa en las personas con depresión,⁵⁸ tiende a aumentar la secreción de IL-6. Como se ha revisado recientemente,⁵⁹ el eje reproductivo está alterado en mujeres con depresión mayor; sin embargo, no se han documentado anomalías hormonales claras en este eje en mujeres con depresión mayor. Son necesarios más estudios para evaluar la influencia de la depresión sobre la edad de la menarquia, la menopausia, los niveles reales de hormonas circulantes y el ritmo adecuado de estas hormonas en las mujeres. Resultará muy útil recoger de forma prospectiva infor-

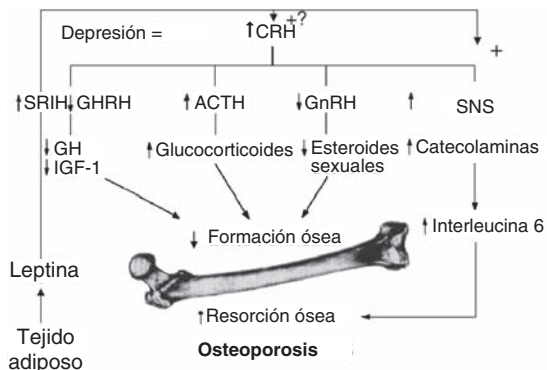


Figura 8-1. Representación esquemática de los mecanismos endocrinos propuestos que contribuyen a la pérdida ósea en personas que sufren depresión.

La depresión mayor se asocia con un aumento de la secreción de CRH y glucocorticoides por el eje HHS. A su vez, la CRH inhibe el eje gonadal lo que afecta a la liberación hipotalámica de GnRH, e inhibe el eje de la GH a través de la estimulación de la somatostatina y la inhibición de la GHRH. El aumento de la secreción de cortisol, la disminución de la secreción de GH y del factor de crecimiento afín a la insulina 1 (IGF-1) y la disminución de la secreción de esteroides sexuales tienen como consecuencia una disminución de la formación de hueso y un aumento de la resorción ósea. Los elevados niveles de catecolaminas estimulan la producción de IL-6, un potente factor de resorción ósea. Más recientemente se ha demostrado que la leptina, una hormona productora de adipocitos, ejerce, por lo menos en animales de experimentación, un efecto inhibitorio de la formación ósea de mecanismo central. El efecto simultáneo del aumento de formación ósea y de disminución de la resorción ósea conduce a una pérdida neta de hueso en individuos con depresión.

mación fiable sobre las características clínicas y la duración del ciclo menstrual en mujeres con depresión mayor.

Recientemente se ha publicado que la leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo blanco, inhibe la formación de hueso a través de un mecanismo central en el que par-

ticipa una conexión hipotalámica.^{60,61} La administración de leptina en el interior de los ventrículos cerebrales a ratones deficientes en leptina (ob/ob), una cepa caracterizada por una masa ósea anormalmente elevada, no sólo provocó un descenso acusado de la toma de alimento, un aumento del gasto energético y una disminución de la pérdida de peso, sino que también indujo pérdida ósea. Este efecto es de mecanismo central a nivel del hipotálamo y no implica ningún efecto directo de la leptina circulante sobre las células óseas, puesto que no existen receptores de leptina en los osteoclastos ni en ninguna otra célula del hueso. Dado que la secreción de leptina aumenta por la noche en individuos deprimidos,⁶² hemos formulado la hipótesis de que un mecanismo potencial adicional de la pérdida ósea en la depresión mayor puede ser una inhibición central de la formación ósea por la leptina. Recientemente hemos especulado también que en la conservación de la masa ósea durante el invierno en animales que hibernan pueden estar involucradas variaciones estacionales en el nivel de leptina.⁶³ Es interesante que el fenotipo de los ratones ob/ob incluye también hipercortisolismo e hipogonadismo, dos características frecuentes en personas deprimidas. Por último, es probable que tanto la depresión mayor como la osteoporosis estén asociadas a múltiples genes, quizá involucrados en la regulación de los fosfolípidos.⁶⁴ Está por determinar si la depresión y la osteoporosis comparten una predisposición genética común, o si ambas son mediadas por una constitución genética común.

Por tanto, se ha analizado la naturaleza de la relación entre depresión y osteoporosis, basándose en la perspectiva novedosa de que la depresión puede inducir pérdida ósea a través de todos los posibles mecanismos biológicos tratados. La osteoporosis puede ser una enfermedad silente y, como tal, permanecer sin diagnosticar durante bastante tiempo; es decir, hasta la aparición de fracturas patológicas. Varios de los estudios realizados han descrito individuos que sufren depresión mayor,

en todos los cuales la pérdida ósea había sido asintomática y no diagnosticada. Resultaría muy difícil sostener la noción de que la osteoporosis, un proceso en gran medida asintomático del cual el individuo no es consciente, podría inducir síntomas depresivos. Sin embargo, la pérdida ósea termina por provocar fracturas, y si estas fracturas fueran de cadera, podrían causar un cuadro muy grave e incapacitante. Por ejemplo, la calidad de vida resulta gravemente amenazada por las caídas y las fracturas de cadera en mujeres ancianas.⁶⁵ En este contexto, es concebible que la osteoporosis clínica, sobre todo si causa dolor y discapacidad física, pudiera causar síntomas depresivos reactivos. Está por determinar si estos síntomas depresivos van a su vez seguidos de variaciones del cortisol y de otras hormonas. En resumen, se debe considerar que la relación entre la depresión y la osteoporosis, lo mismo que sucede con otras situaciones clínicas como el ictus, la artritis reumatoide y otros procesos debilitantes en los que la depresión coexiste con patología médica, se debe considerar bidireccional, y ambos cuadros se influyen mutuamente dando lugar a un círculo vicioso.

► CONCLUSIONES

Los estudios esbozados encontraron una asociación sistemática entre depresión y osteoporosis, lo cual sugiere que la depresión es un factor de riesgo sustancial, aunque no reconocido previamente, de osteoporosis, semejante a otros factores de riesgo bien establecidos como un IMC bajo,⁶⁶ tabaquismo o el antecedente familiar de osteoporosis.⁶⁷ A pesar de la evidencia presentada, hasta la fecha sólo se ha esclarecido en parte la naturaleza de la relación entre estos dos cuadros. Por tanto, resulta importante señalar algunas de las limitaciones de la bibliografía revisada. Para empezar, la mayoría de los estudios eran transversales, y por el diseño, sólo son capaces de indicar asociaciones, no vínculos causales. Además, se utilizaron diferentes sistemas para diagnosticar y

estimar la gravedad de la depresión. Estas diferencias pudieron contribuir a la amplia variedad de la prevalencia de depresión publicada en individuos con osteoporosis. En varios estudios sobre la pérdida ósea, los individuos con depresión activa se agruparon con individuos que sólo tenían un antecedente del diagnóstico de depresión en la anamnesis. Resulta problemático ignorar si el impacto de la pérdida ósea en los que tienen depresión actual es equivalente al de aquéllos con antecedente depresivo. Ciertamente la valoración retrospectiva de la depresión tiene una fiabilidad limitada, puesto que sólo se basa en el recuerdo subjetivo. Además, muchos de estos estudios fueron pequeños, con pacientes heterogéneos. También es importante señalar que los estudios que emplearon el diagnóstico de depresión mayor como el «umbral» de gravedad de la depresión, una condición claramente más grave que el tener sintomatología depresiva, encontraron una asociación clara entre depresión y osteoporosis.

Finalmente, se ha de reseñar que cualquier revisión bibliográfica de este tipo puede tener un sesgo de publicación selectiva inherente, debido al hecho de que los estudios que no logran demostrar la hipótesis original, sea por falta de potencia estadística o porque la hipótesis resultó ser falsa, tienen una probabilidad 3 veces mayor o más de no ser publicados que los estudios positivos, un fenómeno conocido como el «problema del archivador».⁶⁸ Por tanto, es posible que existan estudios no publicados, de los que no tengamos conocimiento, que hayan fracasado en demostrar una asociación entre depresión y osteoporosis, o que han podido demostrar que no existe asociación entre estos dos cuadros. Con el fin de disminuir la posibilidad de este sesgo, algunos investigadores están defendiendo que su institución utilice un registro en el que se consignen todos los estudios clínicos iniciados sobre una determinada materia de investigación.

Dentro de estas limitaciones, todos los estudios analizados suscitan interrogantes que se habrán de abordar en el futuro. Es necesario

determinar si existe un nexo causal entre depresión y osteoporosis, y si sólo se produce pérdida ósea cuando un paciente tiene una depresión activa. Además, se debe aclarar si el tratar con éxito la depresión o el simple empleo de antidepressivos tiene un impacto importante sobre el recambio óseo. Se ha de investigar más la prevalencia de osteoporosis en personas deprimidas, además de conocer si algún subgrupo particular entre los individuos deprimidos tiene mayor riesgo de osteoporosis y pudiera ser candidato a tratamiento. Es más, son necesarios estudios adicionales para entender el hipotético papel de la depresión en la osteoporosis masculina, puesto que este cuadro se conoce mal y hasta hace poco ha sido relativamente descuidado, siendo etiquetado como «idiopática» aproximadamente en un tercio de los individuos.^{69,70} En cuanto a los mecanismos, es fundamental entender los papeles específicos de los factores endocrinos y paracrinós responsables de la pérdida ósea en la depresión, y su contribución relativa a la pérdida ósea por disminución de la formación de hueso o aumento de la resorción.

Sólo estudios prospectivos, a largo plazo y de la potencia estadística suficiente, serán capaces de dar respuesta a estos interrogantes y proporcionar la comprensión necesaria de la patogenia de la pérdida ósea en la depresión. En conclusión, la valoración clínica de los individuos con pérdida ósea idiopática, sobre todo en mujeres premenopáusicas y en varones jóvenes o de mediana edad, debe comprender también la evaluación de la depresión. A la inversa, un antecedente de fracturas no traumáticas en un individuo deprimido debería alertar al médico de la posibilidad de una osteoporosis no diagnosticada. Desde el punto de vista práctico, los pacientes con depresión actual o antecedente de depresión mayor o síntomas depresivos deben ser evaluados buscando osteoporosis mediante una determinación de la DMO de la columna o el fémur con DEXA o, si la densitometría no resulta factible, la determinación de marcadores bioquímicos del recambio óseo en sangre. Esto estaría especialmente indicado en

personas deprimidas que han perdido altura, con mala nutrición y escaso aporte de calcio, fumadoras, con datos clínicos de hipogonadismo o con antecedentes familiares cargados de osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Life-time prevalence of specific psychiatry disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41: 949-958.
2. Zheng D, Ferguson JE, Macera CA, et al. Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol* 1997;7: 213-218.
3. Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;4:597-614.
4. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl 1):S49-S57.
5. Chrousos GP, Gold PW. A healthy body in a healthy mind—and vice versa—the damaging power of «uncontrollable» stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1842-1845.
6. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, et al. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70: 711-723.
7. Rosmond R, Bjorntorp P. Endocrine and metabolic aberrations in men with abdominal obesity in relation to anxiety-depressive infirmity. *Metabolism* 1998;10:187-193.
8. Consensus Development Conference Diagnosis: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:636-638.
9. Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, et al. Depression: A major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12: 198-203.
10. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, et al. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1990;46: 149-161.
11. Schweiger U, Deuschle M, Korner A. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1691-1693.

12. Hay P. Treatable risk factor for osteoporosis? *Am J Psychiatry* 1996;153:140.
13. Schweiger U, Weber B, Deuschle M, et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: Evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:118–120.
14. Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335:1176–1181.
15. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195–202.
16. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, et al. Depression, falls and risk of fracture in older women Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159:484–490.
17. Drinka PJ, DeSmet AA, Bauens SF, Rogot A. The effect of overlying calcification on lumbar bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1992;50(6):507–510.
18. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995;57:485–491.
19. Coelho R, Silva C, Maia A, et al. Bone mineral density and depression: A community study in women. *J Psychosom Res* 1999;46:29–35.
20. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, et al. Perspective: How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005–1010.
21. Reginster JY, Deroisy R, Paul I, et al. Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1999;33:133–137.
22. Vrkljan M, Thaller V, Lovricevic I, et al. Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. *Coll Antropol* 2001;25:485–492.
23. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A, et al. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;117:271–275.
24. Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA. Major depression due to primary hyperparathyroidism: A frequent and correctable disorder. *Am Surg* 2004;70: 175–180.
25. Forsen L, Meyer HE, Sogaard AJ, et al. Mental distress and risk of hip fracture. Do broken hearts lead to broken bones? *J Epidemiol Community Health* 1999;53:343–347.
26. Greendale GA, Unger JB, Rowe JW, et al. The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: Results from the MacArthur studies-Mac. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 799–803.
27. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49: 732–736.
28. Kavuncu V, Kuloglu M, Kaya A, et al. Bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women with mild depression. *Yonsei Med J* 2002; 43:101–108.
29. Amsterdam JD, Hooper MB. Bone density measurement in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:267–277
30. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30–39.
31. Liu B, Anderson G, Mittmann N, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998;351:1303–1307.
32. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:1046–1048.
33. Granek E, Baker SP, Abbey H, et al. Medications and diagnoses in relation to falls in a long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:503–511.
34. Bendz H, Sjodin I, Toss G, et al. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy: A cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357–365.
35. Mak TW, Shek CC, Chow CC, et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: A two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3857–3859.
36. Cohen O, Rais T, Lepkifker E, et al. Lithium carbonate therapy is not a risk factor for osteoporosis. *Horm Metab Res* 1998;30:594–597.
37. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750–758.
38. Gyulai L, Jaggi J, Bauer MS, et al. Bone mineral density and L-thyroxine treatment in rapidly cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41: 503–506.
39. Gyulai L, Bauer M, García-España F, et al. Bone mineral density in pre-and post-menopausal women with affective disorder treated with long-term L-thyroxine augmentation. *J Affect Disord* 2001;66:185–191.

40. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: A prospective study. *Neurology* 2004;62:2051–2057.
41. Ziegler R, Kasperk C. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Prevention and treatment. *Steroids* 1998;63:344–348.
42. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2859–2865.
43. Cizza G, Nieman LK, Doppman JL, et al. Factitious Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3573–3577.
44. Leong GM, Mercado-Asís LB, Reynolds JC, et al. The effect of Cushing's syndrome on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: A report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1905–1911.
45. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80–100.
46. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:655–662.
47. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
48. Adachi JD, Bell MJ, Bensen WG, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382–387.
49. Chan SD, Chiu DK, Atkins D. Mechanism of the regulation of the 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the rat jejunum by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1984;103:295–300.
50. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747–1752.
51. Herrán A, Amado JA, García-Unzueta MT, et al. Increased bone remodeling in first-episode major depressive disorder. *Psychosom Med* 2000;62:779–782.
52. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. Diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:325–348.
53. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244–1252.
54. Cizza G, Mistry S, Eskandari F, et al. A group of 21 to 45-year old women with major depression exhibits greater plasma proinflammatory and lower anti-inflammatory cytokines: Potential implications for depression-induced osteoporosis and other medical consequences of depression. Paper presented at the annual meeting of the Endocrine Society, New Orleans, LA, 2004.
55. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127–137.
56. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999;4:317–327.
57. Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, et al. Association of interleukin-6 and other biological variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:6–11.
58. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:325–330.
59. Young EA, Korszun A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:63–78.
60. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
61. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305–317.
62. Antonijevic IA, Murck H, Friebos RM, et al. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res* 1998;32:403–410.
63. Cizza G, Mistry S, Phillips T. Serum markers of bone metabolism show bone loss in hibernating bears. *Clin Orthop* 2004;422:281–283.
64. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: Relationships to impaired fatty acid and phospholipids metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnor-

- malties, cancer ageing, and osteoporosis. Possible candidate genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;60:217–34.
65. Salkeld G, Cameron ID, Cummin RG, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: A time trade off study. *Br Med J* 2000;320:241–246.
 66. Ravn P, Cizza G, Bjamason NH, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999;14:1622–1627.
 67. Lindsay R, Meunier P. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998;8:11–21.
 68. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: Its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000;53:207–216.
 69. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–610.
 70. Ebeling PR. Osteoporosis in men: New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging* 1998;13:421–434.

CAPÍTULO 9

Endocrinología de la reproducción y trastornos afectivos en las mujeres

PETER J. SCHMIDT Y DAVID R. RUBINOW*

► INTRODUCCIÓN

Los efectos del sistema reproductor sobre la regulación del estado de ánimo son espectaculares, de importancia clínica e imposibles de valorar desde el punto de vista heurístico. En este capítulo, describiremos el sistema endocrino reproductor en las mujeres, sobre todo sus cambios a lo largo del ciclo menstrual, durante el embarazo y en el posparto, así como en torno a la menopausia y después de ésta. A continuación explicaremos los efectos neurobiológicos de los esteroides gonadales y recalcaremos aquellas acciones que comparten con los psicotropos y que son relevantes en las hipótesis actuales respecto a la etiopatogenia de la depresión. Vamos a tratar con detalle tres trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor, y a continuación se presentarán las interacciones de estos trastornos y las variaciones de la función reproductora con los trastornos afectivos clásicos. La idea en todo el capítulo es que el sistema reproductor ofrece una perspectiva única y

valiosa desde la cual se entienden y tratan los trastornos afectivos.

► SISTEMA ENDOCRINO REPRODUCTOR

Eje hipotálamo-hipófisis-ovario y esteroides gonadales (Fig. 9-1)

Bajo el control de inputs neurales, las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) secretan el decapeptido GnRH a la sangre porta hipofisaria para regular la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por las células de la adenohipófisis (gonadotropas). La FSH y la LH se liberan a la circulación sistémica para actuar directamente sobre las células del ovario y estimular la liberación de hormonas (p. ej., estradiol y progesterona) del ovario. A su vez la secreción de GnRH es regulada por hormonas hipofisarias y ováricas. Además diversos neuromoduladores locales o periféricos (p. ej., beta endorfina, hormona liberadora de corticotropina [CRH], y los metabolitos neuroesteroideos de la progesterona) regulan la secreción de GnRH.

* Los puntos de vista expresados en este libro no representan necesariamente las opiniones de los *National Institutes of Health* o el gobierno de los Estados Unidos.

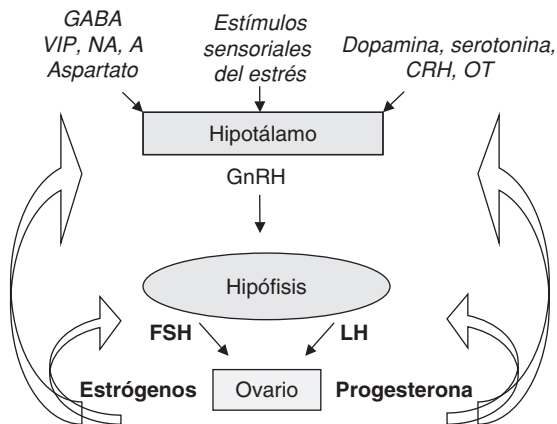


Figura 9-1. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los productos secretorios del eje se muestran en negrita y los moduladores del mismo en cursiva. Las flechas negras indican estimulación, y las flechas huecas inhibición. Los productos ováricos tienen efectos de retroacción tanto sobre la hipófisis como el hipotálamo.

Dinámica del ciclo menstrual, el embarazo, el posparto y la menopausia

Ciclo menstrual. El primer día de la menstruación es, por convención, el primer día del ciclo menstrual en el que los niveles de estrógeno y progesterona son bajos. El hipotálamo secreta de forma pulsátil GnRH y estimula la secreción de FSH por la hipófisis. La FSH estimula la secreción de estrógeno por los folículos ováricos, con la consiguiente proliferación del revestimiento uterino. El estrógeno y otra hormona ovárica, la inhibina, ejercen una retroacción negativa sobre la liberación hipofisaria de FSH. Al final de la primera semana del ciclo menstrual, se selecciona un folículo que se convierte en el folículo predominante. Este folículo madura y segrega cantidades crecientes de estrógeno.

La amplitud, y en especial la frecuencia, de los pulsos de GnRH aumenta durante la segunda semana del ciclo menstrual, y los pulsos cada vez más frecuentes de GnRH son

el origen de un pico de secreción de LH, que desencadena la expulsión del huevo del folículo (ovulación) entre 35 y 44 horas después del comienzo del pico de LH. Por un mecanismo desconocido, los crecientes niveles de estrógeno ejercen de forma repentina una retroacción positiva, en lugar de negativa, sobre la secreción de gonadotropina, y son responsables de las variaciones de la secreción de GnRH que da lugar al pico de LH. La ovulación indica el final de la fase folicular.

Después de la ovulación y bajo la influencia de la estimulación por la LH, el resto del folículo ovárico, el cuerpo lúteo, segrega grandes cantidades de progesterona y, en menor medida, estradiol. Durante esta fase del ciclo menstrual, la fase luteínica, aumenta la amplitud de los pulsos de GnRH, y su frecuencia disminuye notablemente bajo la influencia de los opiáceos cerebrales. Si no se produce la fecundación y la implantación del huevo, el cuerpo lúteo se atrofia. Los niveles de progesterona caen de forma brusca, y el declive inicia el desprendimiento del revestimiento uterino, la menstruación, aproximadamente 12-16 días después de la ovulación. Durante los últimos días de la fase luteínica, el descenso de los niveles de estradiol suprime la retroacción negativa sobre la secreción de FSH, iniciando así el ascenso de los niveles de FSH que dará lugar al siguiente ciclo menstrual.

Embarazo y posparto. Cuando se implanta con éxito un embrión en desarrollo inicia una serie de sucesos fisiológicos en el revestimiento uterino, incluida la formación de la decidua, el desarrollo del sistema vascular materno-feto-placentario, la estimulación de factores de crecimiento locales y la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG).¹ A su vez, la hCG estimula al ovario y al cuerpo lúteo maternos a producir cantidades crecientes de esteroides sexuales (p. ej., progesterona, 17-alfa-hidroxi-progesterona, estradiol y estrona) así como otras hormonas (p. ej., relaxina). Los altos niveles de hormonas ováricas maternas mantienen el embarazo hasta que la placenta está desarrollada y es capaz de producir estas hormonas indepen-

dientemente de la actividad del cuerpo lúteo. Esta transición del cuerpo lúteo a la placenta suele ocurrir en general hacia las 8 ó 9 semanas de embarazo, y es posible extirpar sin peligro el cuerpo lúteo sin provocar un aborto después de la novena semana.²

La producción hormonal por la unidad fetoplacento-materna es responsable del crecimiento y desarrollo normal así como del comienzo del parto. En comparación con el ovario adulto, ni la placenta ni la corteza fetal tienen los conjuntos completos de enzimas de síntesis, y, por lo tanto, la corteza suprarrenal, la placenta y el sistema materno se combinan para producir el perfil de hormonas esteroideas que caracteriza al embarazo.

En el feto, hay tres tejidos en los que se localiza fundamentalmente la producción de hormonas esteroideas. Primero, el sistema hipotálamo-hipofisario está desarrollado hacia las 16-17 semanas de gestación, y la mayoría de las hormonas hipotálamicas (p. ej. CRH) presentes en el adulto son detectables en el feto hacia las 14-18 semanas de embarazo y las hormonas hipofisarias a las 16 semanas de gestación. Segundo, la corteza suprarrenal fetal es un regulador decisivo del desarrollo fetal, incluida la homeostasis intrauterina, el crecimiento y maduración de los sistemas orgánicos y posiblemente el momento del parto. En los primates, la zona fetal de la corteza suprarrenal es activa hacia las 10-12 semanas de gestación y es responsable de la producción de la mayor parte de las hormonas suprarrenales fetales. La secreción de cortisol está presente hacia la decimosexta semana de embarazo. La zona fetal es regulada por la corticotropina hipofisaria fetal (ACTH) así como por efectos paracrinós y autocrinós de factores de crecimiento locales. Los esteroides sintetizados por la zona suprarrenal fetal están limitados por el tipo de enzimas de síntesis presentes en ese tejido. De forma específica, la zona fetal se caracteriza por altos niveles de 17-alfa-hidroxi-lasa y sulfotransferasa así como por la relativa ausencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (esta última enzima está presente en la

corteza suprarrenal externa pero nunca aparece en la zona fetal). Por lo tanto, la pregnenolona, un precursor de esteroides, es desviada a la vía Δ^5 (Fig. 9-2) y convertida en dehidroepiandrosterona (DHEA), que se sulfata rápidamente a DHEA-S. El DHEA-S no es un sustrato de la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa; por lo tanto, el DHEA-S abandona la suprarrenal y circula por los vasos fetales. A término, la producción fetal de DHEA-S es aproximadamente 200 mg/día.^{1,3} Parte del DHEA-S alcanza la placenta donde es desulfatado por enzimas sulfatasas placentarias y convertido en testosterona por las acciones de las 3-beta y 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas; a su vez, la testosterona se transforma en estradiol por la acción de la aromatasas placentaria. Sin embargo, la mayor parte del DHEA-S circulante pasa al hígado, el tercer tejido de síntesis importante en el feto. El hígado fetal se caracteriza por una gran actividad 16-alfa-hidroxi-lasa, y el DHEA-S es metabolizado a 16-alfa-hidroxi-DHEA-S (se le añade un segundo grupo hidroxilo). De este modo, grandes cantidades de este último compuesto pasan a través de la unidad fetoplacentaria donde son convertidas en estriol (por la misma vía que el DHEA-S descrita más arriba), un esteroide estrogénico con una estructura semejante al estradiol. Hacia la duodécima semana de gestación, las concentraciones de estriol en la circulación materna aumentan rápidamente en torno a 100 veces, coincidiendo con el aumento de tamaño de la zona fetal de la glándula suprarrenal. El desarrollo del ovario fetal tiene como consecuencia un máximo de producción de células germinales hacia las 16-20 semanas de gestación, con alrededor de 6 millones de folículos primordiales que se reducen a 2 millones a término. A las 12 semanas, las células intersticiales del ovario adquieren la capacidad enzimática de sintetizar esteroides; sin embargo, no existe evidencia de que los ovarios fetales estén activos durante el embarazo, a diferencia de los testículos fetales, que están produciendo y secretando de forma activa andrógenos a partir de las células de Leydig

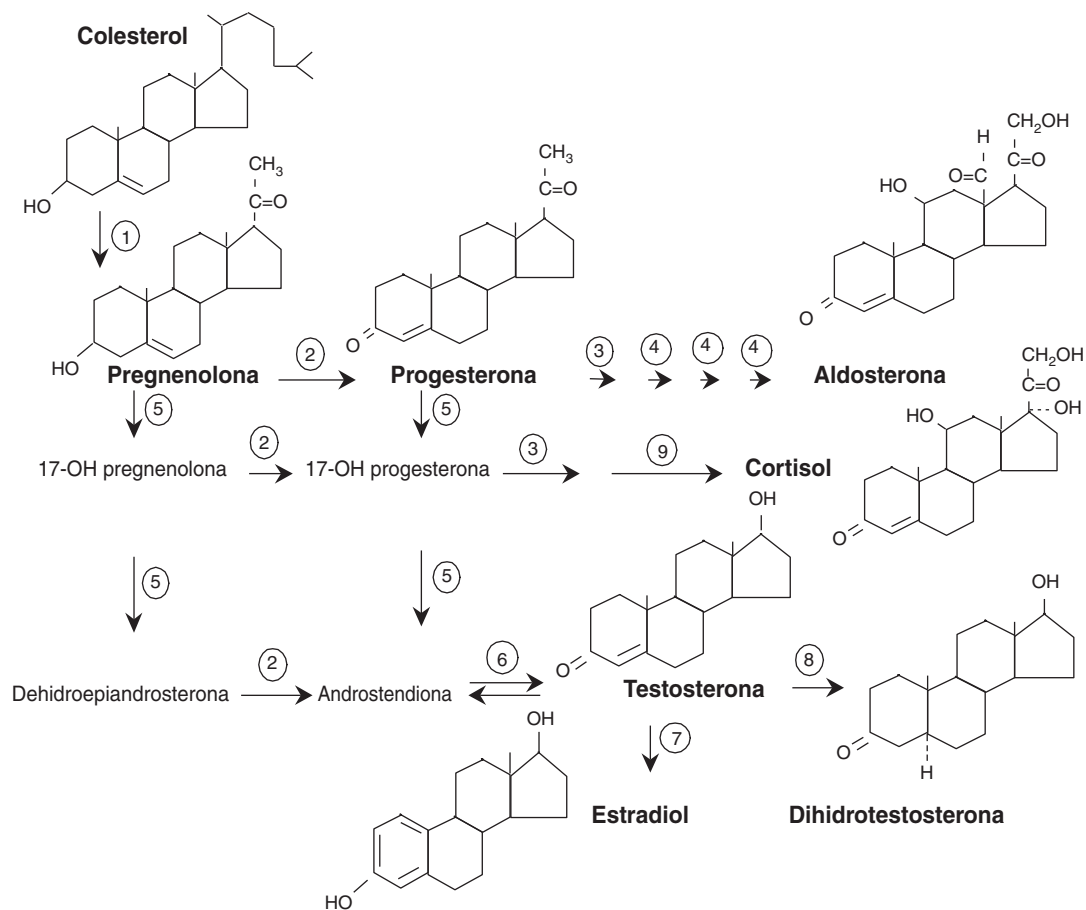


Figura 9-2. Vías sintéticas de las hormonas esteroideas. Los números rodeados de círculos identifican enzimas de síntesis: 1, citocromo P 450 (CYP) 11A (colesterol desmolasa); 2, 3- β hidroxisteroide deshidrogenasa; 3, CYP 21 (21-hidroxilasa); 4, CYP11B2 (11 β -hidroxilasa, 18-hidroxilasa, 18-oxidasa); 5, CYP17 (17 α -hidroxilasa, 17,20-liasa); 6, 17 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (u oxidorreductasa); 7, aromatasa; 8, 5 α -reductasa; 9, CYP11B1 (11 β -hidroxilasa).

hacia las 8 semanas, y alcanzan un máximo en torno a las 15-18 semanas de gestación.

Además de metabolizar las cantidades masivas de DHEA-S de origen fetal a estríol, la placenta también cumple la función vital de producir progesterona. La placenta produce progesterona en gran parte a partir del colesterol LDL de origen materno, que es convertido a pregnenolona y desviado a la vía Δ^4 , en la cual se transforma en progesterona (la placenta

posee 3-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa). A término, se producen en torno a 250 mg/día de progesterona, de manera que los niveles plasmáticos maternos de progesterona son de alrededor de 130 ng/mL (aproximadamente 10 veces los niveles plasmáticos observados a mitad de la fase luteínica del ciclo menstrual normal). La progesterona desempeña un papel crítico en el mantenimiento del embarazo, algo que se refleja en los abortos inducidos por la

administración de antagonistas del receptor de progesterona. Además de sus acciones de inhibir la contractilidad uterina, se cree que la progesterona disminuye la respuesta inmune celular y contribuye a la longevidad del embarazo. Por el contrario, se ha puesto en duda el papel de los estrógenos en la gestación.³ Como se ha descrito más arriba, el 90% de los estrógenos producidos por la unidad fetoplacentaria están en forma de estriol. La potencia del estriol es aproximadamente 0.01 veces la del estradiol en todas las funciones excepto en su capacidad de aumentar el flujo sanguíneo uteroplacentario, para lo que tiene la misma potencia que el estradiol. Por tanto, si los estrógenos desempeñan un papel en el embarazo, sería generar el gran flujo vascular necesario para mantener el crecimiento y desarrollo fetal normal.

Tanto el hipotálamo fetal como la placenta producen formas idénticas de CRH, y existe un aumento de 20 veces en el ARNm de CRH placentaria en las últimas 5 semanas de embarazo. A diferencia de la CRH hipotalámica, la CRH placentaria se regula por una retroacción positiva del cortisol. Así, a medida que aumenta el cortisol durante el último trimestre, existe un incremento de la producción de CRH que provoca un aumento progresivo de la secreción de ACTH y de cortisol. Además, existe un descenso progresivo de la proteína fijadora de CRH en las 4 últimas semanas de la gestación, lo que aumenta la CRH libre. De hecho, la potenciación de la actividad de la CRH puede ser una facilitadora decisiva del inicio del parto.^{1,4}

Aparte de la producción placentaria de estriol, progesterona y CRH, la decidua y membranas fetales que la rodean se vuelven importantes productores de prolactina y relaxina; además, estos tejidos son capaces de metabolizar vitamina D. Así, las hormonas placentarias contribuyen a regular la contractilidad uterina (prolactina y relaxina) y la homeostasis del calcio y el desarrollo óseo del feto.

El embarazo se acompaña de una elevación sostenida de la secreción de varias hormonas

esteroideas y peptídicas, seguida de una caída brusca de los niveles hormonales en los primeros días después del parto. Durante el tercer trimestre del embarazo, los niveles de progesterona plasmática de la madre son aproximadamente de 130 ng/mL, y el estradiol alcanza niveles de alrededor de 10-15 ng/mL, 10 y 50 veces mayores, respectivamente, que los niveles máximos en el ciclo menstrual.⁵ Después del parto, los niveles de progesterona y estradiol caen a cifras propias de la fase folicular temprana en unos días,⁶ y el puerperio se caracteriza por un hipogonadismo relativo.

Durante el período posparto, la secreción de estradiol y progesterona, así como la ovulación, están lo suficientemente comprometidas como para que exista un hipogonadismo relativo y ausencia de desarrollo folicular. La ausencia de actividad ovárica durante el posparto es un reflejo de la disminución de la secreción de gonadotropina. Los pulsos normales de LH reaparecen al cabo de 6-8 semanas; sin embargo, la lactación puede potenciar la contención de la secreción de GnRH y de las pulsaciones de LH. Todavía está por aclarar plenamente el mecanismo exacto que media la supresión de la secreción hipotalámica pulsátil de GnRH durante el posparto y la lactación.⁷ Existe una notable variabilidad individual de duración del hipogonadismo y la amenorrea del posparto previos al reinicio del desarrollo folicular normal y de la producción cíclica de esteroides por el ovario.

Peri- y posmenopausia. Se ha definido la menopausia como un cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de actividad ovárica, y desde el punto de vista endocrino se caracteriza por elevación tónica de la secreción de gonadotropinas (FSH, LH), niveles persistentemente bajos de esteroides ováricos (estradiol, progesterona), y una secreción androgénica relativamente baja (descenso del 50% en comparación con grupos de edad más jóvenes) (Fig. 9-3).⁸ La perimenopausia se ha definido como el período de transición desde la vida reproductiva a la no reproductiva.⁹ A medida que progresa la peri-

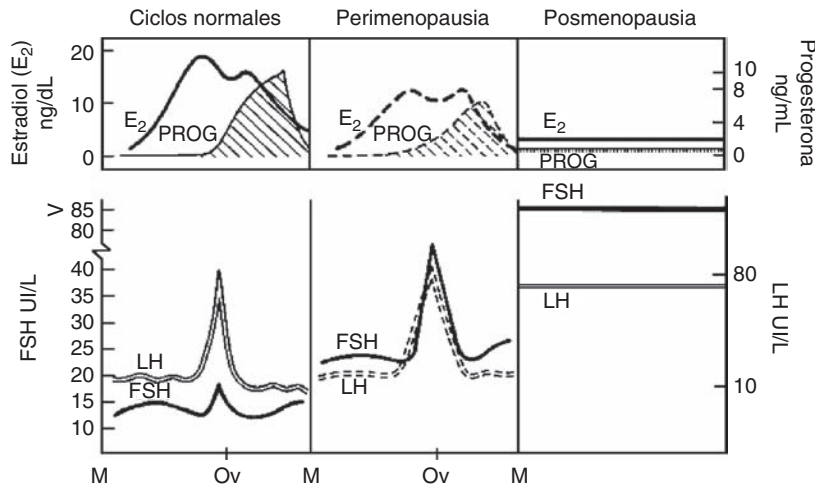


Figura 9-3. Niveles de los esteroides ováricos estradiol (E_2) y progesterona (PROG) (arriba) y de las gonadotropinas hipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en las tres fases de la vida reproductiva. Ov, ovulación; M, menstruación. Los patrones hormonales ilustrados del climaterio no reflejan la variabilidad intra- e interindividuos en la frecuencia de ovulación y la duración del ciclo menstrual durante esta fase.

menopausia, se produce agotamiento de los folículos ováricos, el ovario se torna menos sensible a la estimulación por las gonadotropinas y tiene lugar un estado de hipoestrogenismo relativo; la secreción de gonadotropina está elevada a lo largo de todo el ciclo menstrual, los ciclos ovulatorios son menos frecuentes y aparece irregularidad menstrual. Sin embargo, a diferencia de la posmenopausia, existe secreción episódica (no tónica) de gonadotropina, y puede haber tanto ovulación como una secreción normal (o en ocasiones elevada) de estradiol.^{9,10} La perimenopausia tardía se caracteriza desde el punto de vista hormonal por una elevación tónica de la FSH plasmática, irregularidad mantenida del ciclo menstrual con períodos de amenorrea e hipoestrogenismo. En paralelo con variaciones de la función reproductiva, los niveles de varias otras hormonas que también pueden tener consecuencias sobre el estado de ánimo y la conducta disminuyen con el envejecimiento. Es el caso de los andrógenos testosterona y androstendiona^{8,10} que

comienzan a disminuir en la tercera década y alcanzar un máximo declive al final de la quinta y la sexta décadas; la DHEA; los factores de crecimiento insulinoideos y las proteínas transportadoras.

Hormonas esteroideas gonadales

Los esteroides gonadales, igual que todas las hormonas esteroideas, son derivados del colesterol. La proteína reguladora aguda esteroideogénica (STAR, del inglés *steroidogenic acute regulatory protein*) es el regulador crítico de la disponibilidad de colesterol en el interior de las mitocondrias, donde es convertido en pregnenolona por la enzima colesterol desmolasa.^{5,11} Después la pregnenolona sirve como precursor de la familia de hormonas esteroideas, cuyos integrantes individuales son generados a través de las acciones de un número relativamente escaso de enzimas con múltiples lugares de acción (véase Fig. 9-2). El tejido en

el que se produce el metabolismo y las enzimas presentes en dicho tejido determinan los productos finales resultantes de esta cascada. Por ejemplo, la testosterona puede ser el producto final y actuar directamente a nivel del receptor de andrógeno, o puede ser reducida a una forma de mayor afinidad por el receptor de andrógeno (dihidrotestosterona), ser convertida en una forma con menos afinidad por el receptor de andrógeno (androsterona), o aromatizada a estradiol y actuar a través del receptor estrogénico.

La acción clásica de las hormonas esteroideas aparece después de que el esteroide se une (activa) a su receptor intracelular, el cual, después de experimentar una fosforilación y liberarse de las proteínas del golpe de calor, se une, en general en forma de dímero, a un elemento de respuesta hormonal situado sobre un gen, y dirige o modifica la transcripción de dicho gen. Una vez que el complejo ligando-receptor se une al elemento de respuesta a la hormona (localizado sobre el promotor del gen con sus proximidades), el resultado puede ser el inicio o la represión de la transcripción de mensajes que codifican una serie de proteínas, incluidas enzimas de la síntesis y metabolismo de neurotransmisores, neuropéptidos, proteínas receptoras, transportadores y segundos mensajeros.

Varios factores pueden influir sobre las acciones de los esteroides gonadales que explican sus efectos generalizados y variables. Primero, existen isoformas de los receptores de andrógenos y progesterona, con diferentes efectos sobre la transcripción, y se han identificado dos receptores de estrógenos independientes, alfa y beta, codificados por genes situados en los cromosomas 6 y 14, respectivamente. Estos receptores de estrógenos tienen distribuciones diferentes en el cerebro, distintas acciones transcripcionales e incluso poseen isoformas adicionales (p. ej., variantes de inserción y delección del RE alfa y beta). Segundo, el receptor esteroideo activado regula la transcripción a través de proteínas fijadoras intermediarias denominadas correguladores (tanto

estimuladoras como inhibidoras). Los correguladores se expresan de forma específica del tejido, y su localización diferencial puede contribuir a los efectos opuestos de la misma hormona en diferentes tejidos, a pesar de la presencia de concentraciones semejantes de receptor hormonal. Tercero, los receptores hormonales activados pueden influir sobre la transcripción de genes que no poseen elementos de respuesta hormonal, merced a interacciones con otras proteínas celulares denominadas cointegradoras, que traducen las señales hormonales a diversos genes que carecen de elementos de respuesta hormonal. Cuarto, las hormonas muestran acciones agudas no genómicas, es decir, que pueden, de una forma específica de la isoforma del receptor, modificar la actividad de canales iónicos regulados por neurotransmisores, se pueden fijar directamente y regular los canales iónicos, e iniciar la transducción de señales a través de la membrana más que a través de receptores citoplásmicos o nucleares. Se piensa que estos receptores esteroideos relacionados con la membrana se encuentran en el SNC en dominios semejantes a caveolas situados en el seno de la membrana celular.¹² Quinto, los receptores de hormonas esteroideas se pueden activar por diversos neurotransmisores (p. ej., la dopamina, a través del receptor D₁), y factores de crecimiento, incluso en ausencia de hormonas esteroideas. De esta forma, sucesos ambientales (p. ej., factores estresantes) pueden tener un impacto sobre la respuesta a una señal hormonal esteroidea. Finalmente, las hormonas pueden influirse mutuamente sobre su actividad compitiendo por los cofactores o produciendo efectos reguladores opuestos sobre genes a través de proteínas integradoras.

► SISTEMAS ENDOCRINOS REPRODUCTIVOS Y FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

Los avances recientes en biología celular, farmacología y en las técnicas de neuroimagen

han realizado notables aportaciones a las hipótesis sobre las causas de los trastornos afectivos y sus posibles tratamientos. Estos conocimientos sobre las complejidades de la señalización celular, la regulación de la transcripción, y los procesos de capacidad de recuperación (*resilience*), neuroplasticidad y apoptosis celular en el SNC, han incrementado el número de procesos fisiopatológicos candidatos potenciales a mediadores de los trastornos afectivos. Además, las técnicas de imagen cerebral y los estudios neuropatológicos han hecho posible cartografiar muchas regiones cerebrales implicadas en la regulación afectiva y cognitiva, cuyas anomalías podrían estar en la base de las perturbaciones del estado de ánimo. En esta sección se van a revisar aquellos sistemas implicados en la actualidad en la fisiopatología de los trastornos afectivos, seguidos de una presentación de los efectos de los sucesos endocrinos reproductivos (o de los esteroides gonadales específicos) sobre la regulación de esos mismos sistemas.

Neurotransmisores

Tradicionalmente se ha considerado que los trastornos afectivos reflejaban un trastorno subyacente de la regulación de uno o más de los sistemas de neurotransmisores clásicos. Así, los estudios preclínicos y los realizados en seres humanos sugerían que los trastornos afectivos surgían por deficiencias o excesos de serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina o ácido gammaaminobutírico (GABA) en las sinapsis de regiones del sistema nervioso central involucradas en la regulación del estado de ánimo y la conducta. De hecho, se publicó que los tratamientos de la depresión influían sobre esos mismos sistemas como parte integral de sus acciones terapéuticas. Las publicaciones sobre niveles anormales de estos neurotransmisores y de sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la orina, el plasma, o en las células periféricas en la depresión apoyaban este concepto.¹³ Además, estudios de provocación farmacológica, empleando sustancias cuya

diana son estos sistemas de neurotransmisores, demostraron diferencias entre los individuos deprimidos y los controles en varias respuestas, que comprenden medidas neuroendocrinas, conductuales y de temperatura. Por ejemplo, la depleción aguda de serotonina o noradrenalina/dopamina en seres humanos indujo depresión en individuos tratados con antidepresivos¹⁴ así como variaciones en el patrón de activación de la corteza prefrontal.^{15,16} Más recientemente estudios de imagen, *post mortem* e *in vivo*, efectuados con radioligandos, han identificado anomalías en los niveles o la función de receptores de neurotransmisores que diferencian a los pacientes deprimidos de los controles, incluyendo descensos de los receptores 1A de serotonina (*post mortem* e *in vivo*) y receptores adrenérgicos alfa-2 y beta (*post mortem*).¹⁷

Vías de señalización celular

Aunque los estabilizadores del ánimo, el litio, el valproato y la carbamazepina, no actúan igual que los antidepresivos sobre la actividad de las monoaminas, sí que influyen sobre varias vías de transducción de señales reguladas por neurotransmisores tradicionales y por antidepresivos. Por ejemplo, estudios *in vitro* han descrito que los estabilizadores del ánimo (litio, valproato) y los antidepresivos modifican los niveles de muchos componentes y dianas de estos sistemas: los niveles de cAMP y los niveles de la proteína fijadora del elemento de respuesta a cAMP (CREB, *cAMP response element-binding protein*) (aumento), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*) (aumento), actividad de la cinasa regulada por señal extracelular/proteincinasa activada por mitogeno (ERK-MAP, *extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase*) (aumento), bcl-2 (aumento), cascada Wnt-cinasa de síntesis de glucógeno 3-beta (GSK-3-beta, *glycogen synthesis kinase-3-beta*) (disminución) y beta-catenina (aumento).¹⁷ Se hicieron evidentes los papeles de estas peque-

ñas moléculas en la capacidad de recuperación celular, en la neurogénesis y en la muerte celular, y se integraron en las hipótesis sobre la fisiopatología de la depresión. Además, se ha renovado el interés por algunos sistemas de neurotransmisores que en el pasado no se consideraban de gran importancia en la regulación afectiva (p. ej., glutamatérgico), por su papel en la plasticidad neuronal.¹⁷

Alteraciones morfológicas regionales cerebrales

También las anomalías de la actividad regional cerebral apoyan el concepto de que la neurogénesis puede formar parte integral de la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos afectivos. Por ejemplo, los estudios de imagen cerebral en individuos deprimidos han identificado anomalías (tanto aumento como disminución) en la función (p. ej., el flujo sanguíneo) de las siguientes regiones cerebrales: amígdala (aumento); corteza prefrontal dorsomedial y dorsoanterolateral (disminución); cíngulo subgenual y pregenual (aumento), si bien las alteraciones subgenuales fueron descritas inicialmente como una disminución debido a que no se corregía para el menor volumen cortical de esta región existente en la depresión. Los estudios estructurales de imagen han confirmado anomalías en regiones cerebrales similares, y los estudios *post mortem* han identificado pérdida de glía y de neuronas en las mismas regiones cerebrales en pacientes con trastornos afectivos en comparación con los controles. Además, las anomalías funcionales de algunas de estas regiones cerebrales, pero no de todas, revierten con el éxito del tratamiento antidepressivo.^{18,19} Por último, los estudios de cartografía cerebral en seres humanos y en animales han mostrado que muchas de estas regiones cerebrales están involucradas en la regulación de las emociones, incluidas la integración de las respuestas emocionales, cognitivas y fisiológicas al estrés, la capacidad de experimentar placer, la identificación de señales internas y del estado vege-

tativo, la respuesta a la recompensa, así como la toma de decisiones.

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Se considera que el estrés es un componente central en la fisiopatología de los trastornos afectivos. Algunas de las anomalías neuroendocrinas más sistemáticas en la depresión han sido la hipercortisolemia, la potenciación de la secreción de CRH, el aplanamiento de la inhibición por retroacción, el aplanamiento de la respuesta de ACTH a la administración de CRH, así como varias otras anomalías en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

En condiciones normales, la información sobre los factores estresantes específicos se transmite desde los centros corticales superiores al hipotálamo mediobasal, donde se libera CRH, junto con varios otros factores, a la circulación porta hipofisaria. El CRH actúa al menos a través de dos receptores de CRH situados en los corticotrofos de la adenohipófisis.²⁰ Además, hormonas como la arginina vasopresina (AVP) modulan los efectos estimulantes de la CRH sobre la secreción de ACTH. La ACTH circula por la sangre y cuando entra en contacto con la corteza suprarrenal estimula la producción de glucocorticoides y de DHEA, un andrógeno suprarrenal. La producción de glucocorticoides es regulada por sistemas de retroacción a nivel hipofisario e hipotalámico mediados por receptores de corticosteroides de tipo 1 y tipo 2, también presentes en otras regiones del SNC. Después de la unión de los glucocorticoides al receptor, el complejo ligando-receptor experimenta una serie de acontecimientos y termina por unirse a elementos de respuesta a glucocorticoides del genoma. Sin embargo, lo mismo que sucede con otros miembros de la familia de receptores esteroideos, los glucocorticoides pueden actuar también a través de mecanismos no genómicos o relacionados con la membrana. Además de su papel en el metabolismo, la respuesta al estrés, la inmunidad y la respuesta inflamatoria, los glucocorticoides pueden desem-

peñar un rol importante en la capacidad de recuperación celular y la neuroplasticidad en algunas regiones cerebrales, incluido el hipocampo del adulto.²¹

La potenciación de la secreción de CRH y la hipercortisolemia de la depresión puede contribuir a muchas de las secuelas a largo plazo de la depresión, incluidas la disminución de neuronas en el hipocampo (mediada por los efectos neurotóxicos de la hipercortisolemia), la disminución de la densidad ósea y el síndrome metabólico.²² Sin embargo, datos recientes sugieren que parte de los efectos sobre el SNC atribuidos a la hipercortisolemia pueden ser heredados, por ejemplo, el tamaño de los hipocampos.²³ Así, hipocampos más pequeños pueden aumentar la vulnerabilidad a los efectos del estrés, y posiblemente al desarrollo de trastornos afectivos, más que ser causados por el estrés.

Papel de los esteroides gonadales en la modulación de los sistemas involucrados en los trastornos afectivos

Los resultados de los estudios en animales demuestran que los esteroides gonadales influyen sobre diversos sistemas neuroreguladores a los que se atribuye una implicación en la fisiopatología de los trastornos afectivos y en la eficacia de las terapias antidepresivas.²⁴⁻²⁶

Estudios preclínicos han documentado la multitud de efectos de los esteroides gonadales sobre las actividades de los sistemas de neurotransmisores, incluida la regulación de la producción de enzimas de síntesis y metabólicas así como de la actividad de receptores y de proteínas transportadoras. Se han estudiado con profusión los efectos moduladores de los esteroides ováricos sobre el sistema de la serotonina, en parte como reflejo del interés por la mayor prevalencia femenina de la depresión y por la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en algunos trastornos afectivos relacionados con el sistema

endocrino reproductor. En algunos paradigmas experimentales, pero no en todos (revisados en²⁷) se ha observado que el estradiol, como los anti-depresivos, inhibe el ARNm del transportador de serotonina (SERT), disminuye la actividad de los receptores de 5-HT_{1A} (regulación por disminución y desacoplamiento de su proteína G),^{29,30} aumenta la unión y el ARNm de 5-HT_{2A},³¹ y facilita la regulación por disminución de los receptores de 5-HT₂ inducida por imipramina en la corteza frontal de la rata, una acción que se ha observado que acompaña a la administración de antidepresivos.³³ La unión al receptor de 5-HT_{1A}, que está disminuida en la depresión, es modulada tanto por el estradiol³⁴⁻³⁹ como por la progesterona.⁴⁰⁻⁴³ De manera semejante, se ha descrito en estudios preclínicos que el mensaje del SERT, la proteína y la fijación varían con los esteroides ováricos.^{27,28,43-46}

En los animales, los esteroides gonadales determinan algunos dimorfismos sexuales observados en la función serotoninérgica, entre ellos los siguientes: las hembras de rata tienen un aumento de la serotonina y de los metabolitos de la serotonina en el cerebro,^{47,48} aumento de la susceptibilidad al síndrome conductual de la serotonina,⁴⁹ aumento de la síntesis de serotonina,⁵⁰ y un aumento de la respuesta a la aplicación del agonista de serotonina 1A, el 8-OH-DPAT en algunos parámetros (cortisol),⁵¹ pero no en todos (hiperfagia).^{52,53} También se han observado alteraciones en la función serotoninérgica dependientes de la fase del ciclo del estro, incluida una disminución de la respuesta a 8-OH-DPAT en el preestro.^{42,54} Finalmente, los receptores de progesterona se localizan con las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe dorsal y medio de la rata, y la progesterona regula la secreción de prolactina a través de su acción sobre el sistema serotoninérgico central.^{55,56}

En los seres humanos existen patrones de efectos del género y de los esteroides gonadales sobre el sistema de la serotonina semejantes a los observados en animales. En primer lugar, se han descrito dimorfismos sexuales en los siguientes parámetros: síntesis de seroto-

nina cerebral global (disminuida en las mujeres),⁵⁷ capacidad de fijación del receptor 5-HT₂ (disminuida en las mujeres),⁵⁸ respuesta conductual a la depleción de triptófano (aumentada en las mujeres),⁵⁹⁻⁶¹ y respuestas de prolactina a dexfenfluramina y *m*-clorofenilpiperazina (*m*-CPP) (aumentadas en las mujeres).^{62,64} En segundo lugar, los efectos de la fase del ciclo menstrual sobre los productos de la estimulación serotoninérgica incluyen un incremento de la secreción de prolactina durante la fase luteínica después de la administración de *m*-CPP⁶⁵ y de bupiriona,⁶⁶ en comparación con la fase folicular temprana, y una disminución de la respuesta de prolactina después de L-triptófano⁶⁷ o dexfenfluramina,⁶⁸ en comparación con la parte media del ciclo. En tercer lugar, la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas se asocia a un aumento del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA),^{69,70} aumento⁷¹ (o ausencia de variación)⁷² de los lugares de fijación de imipramina plaquetarios y aumento del cortisol y de la prolactina estimulados por *m*-CPP.⁷³ En cuarto lugar, la secreción de prolactina está aumentada después de la administración de progesterona en mujeres con hipogonadismo inducido por agonistas de GnRH.⁷⁴ Por último, aunque el efecto del estrógeno sobre la fijación del receptor 5-HT_{1A} no ha sido estudiado en seres humanos, un estudio no controlado describió un aumento de la fijación de 5-HT_{2A} (F18 altanserina) en el cíngulo anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbitofrontal lateral durante la sustitución combinada con estrógenos y progesterona (pero no con estradiol solo).⁷⁵

Como se ha señalado más arriba, se han identificado varios mecanismos de señalización neural no clásicos como posibles mediadores de las acciones terapéuticas de los antidepresivos y de la terapia electroconvulsiva (TEC) (p. ej., CREB y BDNF⁷⁶), basándose en observaciones de que estos sistemas son modulados por muy diversas terapias, eficaces en la depresión (p. ej., los agentes serotoninérgicos y noradrenérgicos y la TEC) y muestran un patrón de cambio compatible con la latencia de la efi-

cia terapéutica de la mayor parte de los antidepresivos.⁷⁷ Por ejemplo, los antidepresivos aumentan la expresión y la actividad de CREB en determinadas regiones cerebrales (p. ej., el hipocampo)⁷⁸ y regulan (de una forma específica de la región cerebral) la actividad de los genes con un elemento de respuesta al cAMP.⁷⁷ Se ha propuesto que los genes del BDNF y de su receptor trkB son posibles dianas de las variaciones de la actividad de CREB relacionada con antidepresivos.⁷⁷ De manera semejante, se ha descrito que el estradiol influye sobre muchos de estos procesos neuroreguladores. En concreto, se ha publicado que la ovariectomía disminuye los niveles de BDNF en el prosencéfalo y el hipocampo, y el estradiol los aumenta.⁷⁹ También el estrógeno eleva la actividad de CREB,⁸⁰ trkA,⁸¹ y disminuye la actividad de GSK-3-beta (vía Wnt)⁸² en el cerebro de rata en un sentido similar al de los fármacos estabilizadores del ánimo. Por el contrario, se ha descrito una disminución del BDNF inducida por estradiol mediadora de la regulación por el estradiol de la formación de espinas dendríticas en las neuronas del hipocampo.⁸³ Por lo tanto, el potencial terapéutico de los esteroides gonadales en la depresión no sólo es sugerido por sus amplias acciones sobre los sistemas neurotransmisores, sino también por determinadas acciones neuroreguladoras compartidas por los esteroides ováricos y los tratamientos tradicionales de la depresión (antidepresivos, TEC).

Otra forma a través de la cual los esteroides reproductivos pueden influir sobre la susceptibilidad a la patología neuropsiquiátrica, dado el hipotético papel de la neurodegeneración en la depresión, es la modulación de la supervivencia neuronal y glial durante el envejecimiento.⁸⁴⁻⁸⁶ De hecho, tanto los esteroides reproductivos como las terapias reguladoras del humor regulan la muerte celular y la supervivencia a través de efectos sobre las proteínas de la supervivencia celular (Bcl-2, BAX), la transducción de señales (MAPK, Wnt, Akt) y la generación de radicales libres.⁸⁷⁻⁹¹

Varios estudios han empleado técnicas de neuroimagen (tomografía de emisión de posi-

trones [PET] o imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) para examinar los efectos de los esteroides ováricos sobre el flujo sanguíneo cerebral regional en condiciones de activación cognitiva. Primero, Berman y cols.⁹² emplearon el test de clasificación de cartas de Wisconsin, una medida de la función ejecutiva y del cambio del conjunto cognitivo (*cognitive set shifting*), y observaron que el hipogonadismo inducido por agonistas de GnRH se asociaba a una pérdida del patrón característico de activación cortical en regiones cerebrales que incluían la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo parietal inferior y la corteza temporal inferoposterior. No se observaron diferencias en las regiones cerebrales involucradas en los componentes motor o visual de esta tarea, y las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral regional fueron, por lo tanto, relativamente específicas del rendimiento cognitivo. Además, el patrón normal de activación cognitiva se restableció con la sustitución de niveles fisiológicos de estradiol o progesterona al cabo de 2 ó 3 semanas con cada una de ellas. Finalmente, Berman y cols. señalaron que la activación del hipocampo estaba aumentada con estradiol y disminuida con la progesterona en comparación con el hipogonadismo.⁹² Las alteraciones de la activación cortical no podían atribuirse a diferencia de rendimiento, puesto que el rendimiento no varió en las distintas condiciones hormonales. Así, tanto el estradiol como la progesterona (al igual que el estado hipogonadal) regulan la actividad cortical en regiones cerebrales (corteza prefrontal, corteza parietal y temporal e hipocampo) de las que también se ha publicado que participan en la regulación del humor. Segundo, Shaywitz y cols.⁹³ publicaron un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo y cruzado, en el que mujeres posmenopáusicas no tenían un rendimiento diferente cuando eran tratadas con terapia estrogénica (TE) que cuando recibían placebo, pero la imagen funcional por RM durante la TE demostraba una activación significativamente mayor en el lóbulo parietal inferior y en la circunvolución frontal superior derecha durante la codificación verbal, con disminu-

nes significativas en el lóbulo parietal inferior durante la codificación no verbal. Tercero, en un estudio transversal observacional, Resnick observó que las usuarias de terapia hormonal sustitutiva (THS) tenían potenciado el flujo sanguíneo cerebral regional (en imágenes de PET) en la circunvolución parahipocámpica derecha, las regiones precuneal derecha, y la región frontal derecha durante el procesamiento de memoria verbal, y de la región parahipocámpica y parietal inferior derecha durante el procesamiento de memoria de figuras.⁹⁴ Además, el rendimiento estaba potenciado en las tomadoras de THS respecto a quienes no seguían este tratamiento.⁹⁴ Finalmente, Maki y Resnick emplearon la PET y extendieron sus hallazgos transversales iniciales (utilizando tareas de memoria verbal y de figuras) realizando mediciones repetidas después de un período de 2 años con o sin THS. La única diferencia sistemática observada durante el período de muestreo entre las usuarias de TE y las no sometidas a tratamiento hormonal se limitaba a la corteza frontal inferior derecha durante la tarea de memoria verbal.⁹⁵ Además, cuando combinaron los patrones de activación en reposo y después de tareas verbales y visuales y compararon los resultados al cabo de 2 años con los iniciales, encontraron patrones de activación diferentes en usuarias de TE respecto a las no tratadas con estrógenos. Está por aclarar la relevancia del patrón diferencial de los aumentos regionales específicos en la activación cerebral con el paso del tiempo en las usuarias de TE respecto a las no usuarias, puesto que no se detectaron diferencias de rendimiento en las tareas de activación a lo largo del período de 2 años, pero otros diversos aspectos de la función cognitiva mejoraron. Así, aunque las regiones cerebrales potencialmente reguladas por el estrógeno están bastante mal definidas, las actividades de la corteza frontal y del hipocampo, zonas que se ocupan de la memoria y de la regulación del afecto, parecen reguladas por los esteroides ováricos.

Extensos estudios realizados en animales demuestran que el género y los esteroides reproductivos regulan la función basal y tras

estimulación del eje HHS. En general, la administración a corto plazo de dosis bajas de estradiol inhibe las respuestas del eje HHS en animales ovariectomizados,⁹⁶⁻⁹⁹ mientras que dosis mayores y tratamientos más prolongados potencian la reactividad del eje HHS a los factores estresantes.¹⁰⁰⁻¹⁰² Los efectos reguladores sobre el eje HHS de las variaciones de los esteroides reproductivos o de las fases del ciclo menstrual están peor estudiados en las mujeres. Aunque algunos estudios que utilizaron factores estresantes fisiológicos identificaron aumentos del cortisol tras estimulación en la fase luteínica,^{103,104} otros que emplearon estresantes psicológicos^{35,106} o fisiológicos (p. ej., hipoglucemia inducida por insulina, ejercicio)^{107,108} no lograron detectar un aumento de la actividad del eje HHS en la fase luteínica.

Recientemente, Altemus y cols.¹⁰⁹ demostraron que las respuestas del HHS estimuladas por el ejercicio estaban aumentadas en mitad de la fase luteínica en comparación con la fase folicular. Sin embargo, a diferencia de la extensa bibliografía en animales que documenta la capacidad del estradiol de incrementar la secreción del eje HHS, Roca y cols.¹¹⁰ encontraron que la progesterona, pero no el estradiol, aumentaba de forma significativa la secreción de AVP, ACTH y cortisol inducida por ejercicio en comparación con una situación de hipogonadismo inducido por leuprorelina o con la sustitución de estradiol. El mecanismo por el cual la progesterona aumenta la actividad estimulada del eje HHS es desconocido en la actualidad pero podría incluir los siguientes: modificación del freno del eje por retroacción del cortisol,^{96,111-114} regulación por disminución de los receptores de GABA relacionada con neuroesteroides;¹¹⁵ regulación por aumento de la AVP (congruente con las disminuciones del umbral de liberación de AVP de la fase luteínica).¹¹⁶ Alternativamente, Aguilera y cols. (Ochedalski, Wynn y Aguilera, original no publicado) sugieren que la progesterona potencia la CRH inducida por oxitocina.

El embarazo se asocia también a variaciones acusadas de la función corticosuprarrenal. Los

niveles plasmáticos de cortisol, desoxicorticosterona, androsterona y globulina fijadora de corticosteroides aumentan considerablemente durante el embarazo. Por ejemplo, los niveles de cortisol se incrementan al triple o el cuádruple de lo normal, alcanzan un máximo durante el parto y regresan rápidamente a niveles normales después del parto,¹¹⁷ aunque en el posparto persiste una elevada frecuencia de falta de supresión en el test de supresión de la dexametasona (TSD).¹¹⁸ Además, la placenta produce grandes cantidades de CRH, en particular en el tercer trimestre. Un estudio de embarazadas normales demostró aumentos de la CRH desde 50 pg/mL a las 28 semanas de gestación a más de 1400 pg/mL a las 40 semanas.¹¹⁹

Como se ha mencionado antes, las elevaciones de los glucocorticoides inducidas por el estrés pueden tener efectos negativos sobre la capacidad de recuperación celular y ser neurotóxicas. De hecho, varios factores neuroprotectores, incluyendo el BDNF, disminuyen por el estrés, lo cual reduce todavía más la viabilidad celular. Por el contrario, algunos antidepresivos y esteroides reproductivos (p. ej., DHEA) no sólo estimulan las cascadas neuroprotectoras como el BDNF, sino que pueden tener acciones directas para proteger a las células de la lesión inducida por glucocorticoides.¹²⁰⁻¹²²

► TRASTORNOS AFECTIVOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA ENDOCRINO REPRODUCTOR

Disforia premenstrual

Prevalencia

La disforia premenstrual (DPM), una forma importante de síndrome premenstrual, es un trastorno prevalente y grave que afecta aproximadamente al 5% de las mujeres en edad fértil. Estudios de ámbito comunitario han observado frecuencias de DPM que oscilan entre el 1 y el 11% de las mujeres en edad fértil, con proporciones más elevadas (de hasta

el 18%) que describen síntomas de DPM asociados a afectación funcional (pero sin cumplir los criterios completos del síndrome).¹²³⁻¹²⁸ En un estudio de ámbito comunitario, Angst observó que el 8% de las mujeres comunicaban síntomas perimenstruales causantes de malestar (supuestamente grave y, por tanto un equivalente a la DPM), mientras que las mujeres estudiadas comunicaban variaciones sintomáticas relacionadas con la menstruación en el 44% (irritabilidad) y el 29% (estado de ánimo deprimido).

En un gran estudio multicéntrico, se encontró que durante la fase luteínica las mujeres con este trastorno experimentan una importante perturbación de la adaptación social, equivalente a la experimentada por mujeres con distimia en los siete factores de la escala de adaptación social (excepto el factor parental, que está significativamente más alterado en mujeres con DPM). En las escalas social/ocio y tiempo libre y parental, la perturbación no difiere de la experimentada por mujeres con depresión mayor crónica o depresión mayor recurrente, y el trastorno del factor conyugal es mayor en mujeres con DPM.¹²⁸

El grado de afectación es todavía más llamativo cuando se expresa en términos de «carga» de la DPM, calculada según el modelo de carga de enfermedad de la Organización Mundial de la Salud.¹³⁰ Este modelo determina los períodos de vida ajustados a la discapacidad, años de vida perdidos por muerte prematura o años vividos con una discapacidad de determinada gravedad y duración. La ponderación de la gravedad de la DPM durante la fase luteínica se sitúa entre 0.36 y 0.5 (siendo 1 estar muerto), y la de la depresión unipolar oscila entre 0.5 y 0.7.¹²⁸ Dada la prevalencia de la DPM y los años de riesgo, sería de esperar que una mujer promedio tuviera 459 ciclos con un promedio de 6.1 días de síntomas importantes, es decir, un total de 2800 días o 7.67 años de síntomas. Esto se traduce en 1400 días o 3.84 años de discapacidad en cada mujer (atribuyendo un peso de gravedad de 0.5). Dado que existen como mínimo 3.8 millones de mujeres que cumplen criterios de DPM, el total

de años de vida ajustados a la discapacidad en los Estados Unidos serían alrededor de 14.5 millones, una carga de consecuencias considerables y evidentes.¹²⁸ En la DPM se han descrito frecuencias y cocientes de posibilidades (*odds ratio*) de intentos de suicidio más elevados, que concuerdan con la ideación suicida acusada que comunican estas mujeres; sin embargo los datos son inadecuados para determinar el riesgo.

En nuestra consulta, la gravedad de los síntomas de varias pacientes era tal que optaron por la extirpación quirúrgica de sus ovarios después de que nuestros estudios determinaran existencia de un vínculo claro entre sus síntomas y la función reproductiva. Está claro que las implicaciones para la salud pública de desarrollar tratamientos eficaces de este trastorno son sustanciales.

Diagnóstico y síntomas de presentación

A diferencia de otros diagnósticos en medicina, el diagnóstico de DPM está orientado al tiempo y no a los síntomas. Los síntomas son relativamente inespecíficos, y es más bien su aparición exclusiva durante la fase luteínica lo que define el trastorno. Como tal el diagnóstico no se puede realizar basándose en la anamnesis, sino que requiere una demostración prospectiva de que los síntomas se limitan a la fase luteínica, desapareciendo en el momento del comienzo de la menstruación o poco después. Aunque existen muchas variaciones posibles de este tema, ha sido necesario emplear una definición más restrictiva con el fin de asegurar la homogeneidad de las muestras entre los estudios, necesaria para la comparación y la generalización de los resultados obtenidos. La utilización de las dos directrices diagnósticas existentes^{131,132} ha confirmado la existencia de la DPM y resuelto muchas de las controversias de la bibliografía, pero no todas, referentes al sustrato neurobiológico de la DPM.

Fisiopatología

Dada la coincidencia de los síntomas con la fase luteínica en mujeres con DPM, los inves-

tigadores pioneros buscaban, como etiología, una perturbación de la función endocrina reproductiva. Las comparaciones de los niveles basales de hormonas plasmáticas no revelaron diferencias sistemáticas relacionadas con el diagnóstico entre las mujeres con DPM y las de control. Específicamente, no se han observado diferencias relacionadas con el diagnóstico en los niveles plasmáticos, las áreas bajo la curva, o los patrones de secreción hormonal del estradiol, la progesterona, la FSH o la LH.¹³³⁻¹³⁶ Los resultados de los estudios sobre niveles de andrógenos han sido discordantes, demostrando niveles normales y disminuidos de testosterona¹³⁷⁻¹³⁹ y niveles elevados y disminuidos de testosterona libre.^{138,139} Además, 2 de 4 estudios no encontraron diferencias relacionadas con el diagnóstico en el patrón de pulsos de LH o en la respuesta de gonadotropina a GnRH¹⁴⁰ (Smith y cols., en prensa).^{136,141} Finalmente, tampoco los estudios de otros factores hormonales diversos han resultado reveladores.^{139,142-150} Sin embargo, varios estudios sí que sugieren que los niveles de estrógeno, progesterona o «neuroesteroides» (p. ej., sulfato de pregnenolona) pueden guardar relación con la gravedad de los síntomas en mujeres con DPM.¹⁵¹⁻¹⁵³

Las especulaciones recientes respecto a la etiología de la DPM se han centrado en los hipotéticos niveles anormales de neuroesteroides. Las observaciones centrales de estas especulaciones comprenden las siguientes: 1) el receptor de GABA (el presunto mediador de la ansiólisis) es modulado positivamente por los metabolitos 5-alfa y beta-reducidos de la progesterona (alopregnanolona y pregnanolona, respectivamente)¹⁵⁴; 2) la supresión de progesterona en ratas produce ansiedad y falta de sensibilidad a las benzodiazepinas debido a la supresión de la alopregnanolona, con la consiguiente inducción de niveles de la subunidad alfa-4 de GABA_A e inhibición de las corrientes de GABA^{115,155}; 3) se detectan niveles plasmáticos disminuidos de alopregnanolona en los trastornos depresivos mayores y en la depresión asociada a abstinencia de alcohol, con un aumento de los niveles en plasma y en LCR

después de un tratamiento antidepresivo exitoso¹⁵⁶⁻¹⁵⁹; 4) la alopregnanolona muestra efectos ansiolíticos en varios modelos animales de ansiedad¹⁶⁰⁻¹⁶² y puede estar involucrada en la respuesta de estrés¹⁶³; 5) los antidepresivos pueden promover la actividad reductora de una de las enzimas sintéticas (3-alfa-hidroxiesteroide oxidorreductasa) favoreciendo así la formación de alopregnanolona^{164,165}; 6) las pacientes con DPM muestran diferencias respecto a los controles en la velocidad sacádica ocular modulada por pregnanolona y sedación en la fase luteínica¹⁶⁶ (aunque las diferencias descritas parecen atribuibles a una respuesta de la velocidad sacádica al excipiente en los casos con DPM y a una respuesta de sedación aplanada en la fase folicular en los controles); las pacientes con DPM grave muestran un aplanamiento de las respuestas de velocidad sacádica y de sedación a los agonistas del receptor de GABA_A (pregnanolona¹⁶⁶ o midazolam¹⁶⁷) en comparación con las pacientes con DPM leve. Aunque varios investigadores observaron una disminución de los niveles séricos de alopregnanolona en mujeres con DPM en comparación con los controles en el día 26 del ciclo menstrual,¹⁶⁸ durante la fase luteínica exclusivamente,¹⁶⁹ o durante la fase folicular exclusivamente,¹⁷⁰ las pacientes con DPM de los dos últimos estudios tenían niveles de progesterona más bajos, que pueden explicar el descenso observado de los niveles de alopregnanolona. La observación de Girdler y cols.¹⁷¹ de que las mujeres con DPM tenían niveles más altos de progesterona y alopregnanolona durante la fase luteínica que las de control avala esta explicación. Además, otros estudios no detectaron diferencias relacionadas con el diagnóstico en la alopregnanolona o la pregnanolona^{172,173} ni ninguna diferencia en los niveles de alopregnanolona en mujeres con DPM antes y después de ser tratadas con éxito con citalopram.¹⁷⁴ Wang y cols.¹⁷⁵ sí que hallaron que si dos ciclos diferían más del 10% en el área bajo la curva de una de las hormonas medidas, el ciclo con los niveles más bajos de alopregnanolona y los niveles más altos de estradiol, pregnanolona y sulfato de pregnano-

lona iba acompañado de niveles más altos de gravedad sintomática.

En general, no se han observado diferencias en los niveles de cortisol plasmático basal, el cortisol libre urinario, el patrón circadiano de la secreción de cortisol o los niveles basales plasmáticos de ACTH.¹⁷⁵ (Se ha descrito disminución de los niveles de ACTH en pacientes con DPM a lo largo del ciclo menstrual y también ausencia de diferencias respecto a los controles.)^{139,176-178} Por el contrario, las respuestas del cortisol al *m*-CPP, un agonista de serotonina_{2C} (5-HT_{2C})/antagonista 5-HT_{2A},⁶⁵ a un factor estresante psicológico,¹⁷¹ y a CRH¹⁷⁸ o naloxona¹⁷⁹ estaban aplanadas en pacientes con DPM durante la fase luteínica. Finalmente, en un estudio del LCR, Eriksson y cols.¹⁸⁰ no observaron diferencias en los metabolitos de monoaminas en LCR en pacientes con DPM comparadas con controles, ni había diferencias relacionadas con el ciclo menstrual en ninguno de los dos grupos. De manera semejante, Parry y cols.¹⁸¹ no detectaron diferencias relacionadas con el ciclo (mitad del ciclo frente a premenstrual) en la ACTH, beta-endorfina, GABA, 5-HIAA, ácido homovanílico (HVA) o noradrenalina en el LCR; se detectó un incremento premenstrual, ligero pero significativo, en el 3-metoxi-4-hidroxifenil glicol (MHPG) en el LCR.

Recientemente, Roca y cols.¹¹⁰ publicaron que las mujeres con DPM no experimentan la potenciación de la actividad del eje HHS estimulada por el ejercicio que se observa en mujeres de control normales durante la fase luteínica. La respuesta diferencial del eje HHS a la estimulación por el ejercicio en mujeres con DPM proporciona una poderosa evidencia adicional de la perturbación de la regulación de la fisiología de respuesta al estrés en este trastorno. Las pacientes con DPM no mostraron el aumento de la fase luteínica de la AVP, ACTH y el cortisol observado en los controles; de hecho, los niveles de hormona con estimulación en las mujeres con DPM eran más altos (si bien de forma insignificante) en la fase folicular. Las diferencias observadas no eran atribuibles a diferencias en el nivel de estrés alcanzado,

puesto que se obtuvieron niveles similares de lactato en las dos fases del ciclo menstrual en las pacientes y en los controles. Además de la respuesta anormal a la fase del ciclo menstrual, las mujeres con DPM mostraron, a nivel de tendencia, una disminución de la respuesta suprarrenal a la ACTH en las dos fases del ciclo. El fracaso de los estudios anteriores en demostrar estas diferencias significativas en la función del eje HHS puede reflejar la naturaleza de los paradigmas de estimulación empleados: la estimulación de ejercicio gradual es un activador más robusto del eje que la mayoría de los restantes empleados (p. ej., CRH, *m*-CPP) y permite además un grado similar de estrés en los diferentes individuos calibrando los parámetros del estímulo hasta alcanzar los requeridos para estimular hasta el 90% de la capacidad aeróbica máxima del individuo.

En conclusión, no existen anomalías endocrinas u otras alteraciones biológicas demostradas sistemáticamente en la DPM. Además, de la inmensa mayoría de los factores biológicos para los cuales se han sugerido o demostrado diferencias relacionadas con el grupo diagnóstico, la diferencia no se limita a la fase luteínica sino que aparece tanto en la fase folicular como luteínica.^{65,67,138,139,177,178,182-188} Incluso si estas diferencias se confirman, la persistencia a lo largo del ciclo menstrual hablaría en contra de su papel directo en la expresión de un trastorno que se limita a la fase luteínica. En la actualidad, no existen anomalías fisiológicas específicas de la fase luteínica demostradas con claridad en la DPM.

Por lo tanto, la DPM no parece ser reflejo de una anomalía del eje endocrino reproductor. De hecho, nosotros administrábamos un bloqueador del receptor de progesterona como la mifepristona, con o sin gonadotropina coriónica humana (hCG), a las mujeres con DPM durante la fase luteínica precoz o media, y con ello demostramos que los sucesos hormonales y los niveles de esteroides de la fase luteínica media y tardía eran irrelevantes para la DPM, puesto que podían eliminarse sin modificar la posterior aparición de síntomas.¹⁸⁹ Sin embargo,

seguía siendo posible que los esteroides gonadales de la fase folicular o la fase luteínica precoz fueran decisivos para la aparición de DPM, una especulación apoyada por informes de la eficacia terapéutica de la supresión ovárica en la DPM, bien por métodos médicos (agonista de GnRH; danocrina)¹⁹⁰⁻¹⁹⁹ o quirúrgicos (ooforectomía).^{200,201} En consecuencia, evaluamos el efecto de la eliminación de la secreción esteroidea ovárica sobre los síntomas de DPM así como el efecto de la sustitución de esteroides ováricos en aquellas pacientes cuyos síntomas respondían a la supresión de esteroides ováricos. Confirmamos la eficacia terapéutica de la supresión ovárica inducida por un agonista de GnRH²⁰² y, en concordancia con los datos de Mortola y Muse,^{195,203} demostramos que el estrógeno o la progesterona eran capaces de desencadenar el retorno de síntomas típicos en mujeres con DPM.²⁰² Por el contrario, un grupo de control de mujeres sin DPM no mostraron perturbaciones del estado de ánimo durante el hipogonadismo inducido por agonista de GnRH ni durante la reposición hormonal con progesterona o estradiol, a pesar de alcanzar niveles hormonales comparables a los observados en las mujeres con DPM. Por lo tanto, las mujeres con DPM exhiben una sensibilidad diferencial a los esteroides gonadales de forma tal que experimentan una desestabilización del estado de ánimo con niveles o con variaciones de los esteroides gonadales que carecen de efecto en mujeres sin estos antecedentes. En consecuencia los esteroides gonadales son condición necesaria pero no suficiente para la DPM: son capaces de desencadenarla, pero sólo en mujeres por otra parte vulnerables a experimentar una desestabilización del estado de ánimo. Así, la DPM podría representar un trastorno del estado de ánimo desencadenado por sucesos relacionados con las hormonas que aparecen en la fase luteínica media o tardía del ciclo menstrual. Sin embargo, están por identificar el sistema o sistemas que subyacen a la vulnerabilidad a las alteraciones del estado de ánimo inducidas por esteroides gonadales en la DPM. Un sistema

candidato potencial que podría mediar la sensibilidad conductual diferencial es el sistema serotoninérgico central.

Varias observaciones han sugerido la importancia de las interacciones entre el sistema de la serotonina y los esteroides gonadales en la fisiopatología de la DPM. Primero, en un modelo potencial de irritabilidad relacionada con el ciclo menstrual (modelo de intrusión residente),²⁰⁴ la agresividad de la rata hembra depende de los esteroides ováricos y se previene con inhibidores de la recaptación de serotonina (como en la DPM).²⁰⁵ Segundo, la serotonina desempeña un papel en las conductas (p. ej., el apetito, la impulsividad, el humor, el sueño, el interés sexual) que varían con el ciclo menstrual en la DPM. Tercero, las mujeres con DPM tienen una alteración de la fijación de la imipramina y de la captación plaquetaria de 5-HT en comparación con los controles,^{145,146,206-209} así como una alteración de la fijación plaquetaria de paroxetina (que se normaliza con el tratamiento con éxito con un agonista de GnRH²¹⁰). Cuarto, los estudios de provocación farmacológica, aunque están limitados por la ausencia de agonistas/antagonistas selectivos del sistema 5-HT, sugieren que la regulación de la 5-HT difiere en las mujeres sin y con DPM. Por ejemplo, se han descrito respuestas endocrinas aplanadas a los agonistas serotoninérgicos (p. ej., L-triptófano, *m*-CPP) (aunque no se limitan a la fase luteínica).^{65,67,205} Además, el sistema 5-HT_{1A}, que según un estudio está alterado en la DPM,²¹¹ está involucrado en la regulación de la actividad del GABA,^{39,212,216} en el cual se han descrito o deducido perturbaciones en la DPM.^{115,153,155,166-169,172,174,217-220} Finalmente, los inhibidores de la recaptación de serotonina, pero no los antidepressivos no serotoninérgicos, resultan eficaces en el tratamiento de la DPM (lo cual sugiere un aumento de la actividad SERT en la DPM),²²¹ y la eficacia terapéutica de los agonistas de serotonina se puede revertir por depleción de triptófano²²² o bloqueo del receptor de serotonina.²²³ Aunque las alteraciones de la función de la serotonina son claramente relevantes para el éxito del trata-

miento de los síntomas de DPM, no está claro si las alteraciones de la función de la serotonina son el sustrato de la respuesta afectiva diferencial a los esteroides ováricos en la DPM.

Tratamiento

Hasta hace poco tiempo, la capacidad de la profesión médica de ayudar a las mujeres con DPM era limitada y se restringía en gran parte a terapias no demostradas (p. ej., progesterona) o a modificaciones del estilo de vida y dietéticas. Algunos enfoques nutricionales, conductuales y cognitivos, como la iniciación del ejercicio regular, la restricción del consumo de cafeína y la educación respecto a la higiene del sueño pueden beneficiar a algunas mujeres. Sin embargo, estas estrategias no suelen ser eficaces en mujeres con síntomas clínicamente importantes.

Nuestro enfoque del tratamiento se basa en el principio de que la clave del tratamiento eficaz es una valoración cuidadosa. Se necesita una historia médica y psiquiátrica completa y una anamnesis por aparatos para descartar patología médica (p. ej., hipotiroidismo) que se puede manifestar como un trastorno afectivo recurrente, así como trastornos psiquiátricos, cuyos síntomas pueden variar o no de forma específica con la fase del ciclo menstrual. A continuación se explica a la paciente que, con finalidades de evaluación y para establecer un punto de partida sobre el cual poder medir la eficacia del tratamiento, será necesario que evalúe la intensidad de sus síntomas a diario durante los siguientes ciclos. Se pueden emplear escalas de 100 mm o una escala de gravedad de seis puntos para hacer un seguimiento de la aparición e intensidad de los síntomas experimentados con frecuencia o de aquellos síntomas que la paciente identifica como los más característicos de su síndrome. A efectos prácticos, el *Daily Rating Form* (Formulario diario de valoración)²²⁴ permite a la paciente y al médico determinar de un vistazo la relación entre la aparición de los síntomas y la fase del ciclo menstrual. Estas puntuaciones diarias cumplen varias funciones. Primero, esta-

blecer si los síntomas aparecen durante la fase luteínica y se limitan a ésta, o si ocurren de forma crónica con exacerbación premenstrual, o si carecen de la variación relacionada con el ciclo menstrual (depresión o depresión breve recurrente). Segundo, proporcionan considerable información respecto a la vida y los determinantes sintomáticos de la paciente, con independencia del diagnóstico. Tercero, aportan un beneficio terapéutico considerable: la paciente no sólo desarrolla habilidades de observarse a sí misma que le pueden ayudar al tratamiento, sino que puede experimentar alivio en respuesta a la validación, el carácter predecible y el control que proporciona el proceso de evaluación.

En la mayoría de las mujeres con DPM, las manipulaciones del estilo de vida no son suficientes, y se suele prescribir algún tipo de medicación. Se han estudiado como modalidades terapéuticas de la DPM numerosas vitaminas y minerales, como piridoxina (vitamina B₆), vitamina E, vitamina A y magnesio. Todas estas sustancias han obtenido resultados discordantes y no se ha demostrado su superioridad frente al placebo. Otros agentes como los diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de prostaglandinas e inhibidores de la prolactina pueden tener cierto efecto beneficioso sobre síntomas específicos, pero en conjunto no son tratamientos eficaces de la DPM.²²⁵⁻²²⁸ Thys-Jacobs demostró alivio sintomático tras la administración de calcio, aunque es necesario reproducir estos hallazgos.²²⁹ En el momento actual las dos opciones que van acompañadas de una eficacia reproducible son los ISRS^{227,228,230-233} y la supresión ovárica.^{190-195,197,234} Como tal, está indicado un ensayo de ISRS en alguien que sufre DPM, bien en terapia continua o con la administración intermitente del fármaco desde el momento de la ovulación (aproximadamente) hasta el comienzo de la menstruación. Los ISRS sólo son eficaces en el 50-60% de las pacientes con DPM, y no se han determinado en la actualidad parámetros de predicción de la eficacia.²⁰⁵ En la mayoría de los estudios, la dosis eficaz de ISRS en la DPM es

más baja que la necesaria para tratar la depresión mayor y puede requerir un ajuste adicional de la dosis (al alza o a la baja) y del momento de la administración (por la mañana o por la tarde) para maximizar la eficacia o tratar los efectos secundarios (sobre todo la perturbación del sueño). En quienes no responden o sufren efectos secundarios que limitan el tratamiento (p. ej., disfunción sexual), se puede utilizar cualquier otro de los hipotéticos agentes terapéuticos, si bien aun con menos garantía de éxito. La utilización de supresión ovárica se debe reservar a aquellas mujeres con DPM grave en las que la ooforectomía sería una opción potencial (mujeres que no desean tener más hijos). Aunque requieren aplicar el arte y la ciencia de la medicina, los trastornos afectivos relacionados con el ciclo menstrual son procesos tratables.

Pronóstico

La disforia premenstrual es un trastorno crónico que continúa hasta el comienzo de la menopausia en la mayor parte de las mujeres. Los estudios recientes^{235,236} han documentado que el diagnóstico de DPM es estable en la mayoría de los casos con el paso del tiempo y no evoluciona a otra patología psiquiátrica o médica. Además, Bloch y cols. han demostrado que a corto plazo el perfil sintomático de la DPM muestra una considerable estabilidad de un mes a otro.²³⁷ Finalmente, el aumento de la prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos afectivos en las mujeres con DPM sugiere que estas mujeres tienen más riesgo de desarrollar episodios depresivos mayores o menores independientes de la fase luteínica.²³⁸⁻²⁴⁰

Trastornos psiquiátricos del posparto

Prevalencia

Los trastornos afectivos que pueden aparecer durante el posparto se dividían tradicionalmente en tres grupos: 1) trastorno de adaptación con ánimo deprimido (*blues* o tristeza posparto),

2) depresión posparto (DPP) y 3) psicosis puerperal. La DPP se asocia a síntomas más persistentes y a una morbilidad mayor que la tristeza pero es menos grave (depresión leve a moderada) que las depresiones psicóticas posparto. En estudios que utilizan criterios diagnósticos convencionales (criterios diagnósticos de investigación [CDI], del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, versión 3 [DSM-III]), la prevalencia de la DPP a los 2-3 meses se ha cifrado entre 8.2 y 14.9%.²⁴¹⁻²⁴⁴ Algunos estudios^{242,245,246} han descrito que la incidencia de depresión aumenta significativamente durante los 3 primeros meses después del parto en comparación con el período anterior al embarazo, el embarazo o después del primer año posparto. Otros han puesto en duda esta asociación, argumentando que la prevalencia de depresión durante el período posparto no es superior a la de mujeres no púerperas de edades comparables.²⁴⁷⁻²⁵¹ De hecho, estudios epidemiológicos recientes^{248,249} observaron que el último trimestre de la gestación iba acompañado de una prevalencia de depresión comparable a la del posparto, pero ninguna de ellas tenía un incremento significativo en comparación con mujeres no púerperas. Por lo tanto, el periparto (último trimestre y posparto precoz) no se acompaña de un aumento de la prevalencia de depresión mayor o menor. Sin embargo, no es el aumento de la prevalencia de depresión sino el vínculo del comienzo de la depresión con una fase específica del cambio reproductivo lo que distingue a este proceso.

Diagnóstico y síntomas de presentación

El DSM-IV incluye el posparto como un modificador evolutivo de la depresión mayor. Así, las personas que cumplen criterios de depresión mayor, en las cuales la depresión aparece en las 4 semanas que siguen al parto, cumplen los criterios de DSM de DPP.¹⁵¹ Aunque no se reconoce formalmente en el DSM-IV, un criterio temporal semejante se emplearía para caracterizar el 50% de las DPP o más que son depresiones menores. Varios estudios han

extendido la ventana de 4 semanas en la que tienen que ocurrir las depresiones a 3 y 6 meses después del parto.²⁵² Tal y como sugiere el DSM-IV, los principales síntomas de la DPP no son distintos de los que se dan en otras formas de depresión y comprenden perturbación del sueño, fatiga excesiva, así como tristeza y anhedonia, culpa excesiva, y trastornos psicomotores y cognitivos. En la clínica, las mujeres con DPP pueden presentarse con rumiación grave (algo que no difiere de la depresión en otras fases de la vida de la mujer)²⁵³ conductas de tipo obsesivo y trastornos del pensamiento.

Fisiopatología

Varios estudios han intentado determinar la relación existente entre los síntomas afectivos del posparto y las alteraciones de los niveles de esteroides gonadales examinando los niveles basales o las variaciones de los mismos durante el embarazo y el período posparto. O'Hara y cols. mostraron que las mujeres con DPP (diagnosticada a 9 semanas del parto mediante los Inventarios de depresión de Beck autoaplicados) no se diferenciaban de las de control en los niveles plasmáticos basales de estradiol o progesterona (con excepción de unos niveles de estradiol plasmáticos más bajos durante la semana 36 del embarazo y el segundo día posparto),²⁴⁷ ni por diferencias en la velocidad de cambio del estradiol o la progesterona en el periparto. De manera semejante, Harris y cols.²⁵⁴ no observaron asociaciones entre los niveles de progesterona salivales y la DPP durante el periparto. Por el contrario, otro estudio reveló niveles de progesterona más elevados, pero no de estradiol, al séptimo día del posparto en mujeres que evolucionaron a DPP a las 6-10 semanas del parto, en comparación con madres de control que no desarrollaron DPP.²⁵⁵

Además de los niveles de estradiol y progesterona, los estudios se han centrado en determinaciones capaces de predecir la vulnerabilidad de una mujer a desarrollar una depresión inducida por esteroides gonadales. Ejemplos de medidas de este tipo comprenden la res-

puesta de hormona de crecimiento inducida por apomorfina y las alteraciones de los niveles de neuroesteroides en la enfermedad psiquiátrica del posparto. Wieck y cols.²⁵⁶ demostraron que un aumento de la respuesta de hormona de crecimiento a la apomorfina al cuarto día posparto (antes del comienzo habitual de la enfermedad) se asociaba a un incremento del riesgo de un episodio de depresión recurrente. Estos autores especularon que estos hallazgos son reflejo de un aumento de la sensibilidad de los receptores centrales de dopamina, que puede ser desencadenado por la caída aguda de las concentraciones de estrógenos circulantes después del parto (es decir, el estradiol desacopla los receptores D₂,²⁵⁷ con una regulación aguda al alza de los receptores D₂ que podría tener como consecuencia un trastorno psiquiátrico después de la repentina caída de los niveles de estradiol del posparto). Como se ha descrito más arriba, se sabe que los metabolitos neuroesteroides de los esteroides gonadales tienen efectos agudos no genómicos de modulación a nivel de los receptores de GABA y glutamato. Los niveles de uno de estos potentes metabolitos de la progesterona, la alopregnanolona, aumentan progresivamente durante el embarazo,²⁵⁸ y caen bruscamente después del parto (puesto que los niveles guardan una estrecha relación con los niveles plasmáticos de progesterona¹⁷²). Datos preliminares (Daly, datos no publicados) sugieren que las mujeres con antecedentes de DPP muestran una correlación significativa entre el descenso de los niveles de este neuroesteroide ansiolítico y los síntomas afectivos. También Pearson-Murphy ha sugerido el papel de las alteraciones de los metabolitos de la progesterona en la DPP, habiendo observado niveles más elevados de 5 α -dihidroprogesterona en pacientes deprimidas en comparación con los controles en el último trimestre de gestación.²⁵⁹

Finalmente, en un modelo a escala del embarazo y el posparto, Bloch y cols.²⁶⁰ demostraron que las mujeres con antecedentes de DPP, pero no las que carecían de una historia de este tipo, experimentaban una reaparición

de los síntomas depresivos después de la supresión ciega de los niveles suprafisiológicos de estradiol y progesterona. Aunque el máximo cambio del estado de ánimo después de la supresión apareció en algunas mujeres con DPP, los síntomas afectivos comenzaban antes de la supresión cuando estaban todavía con niveles suprafisiológicos de esteroides gonadales (algo similar a las observaciones del inicio de los síntomas de DPP antes del parto).^{248,249} Por lo tanto, Bloch y cols. sugirieron que, al igual que en la disforia premenstrual, los síntomas de la DPP podrían ser un reflejo de una sensibilidad diferencial a los efectos desestabilizadores del humor de las variaciones de los esteroides gonadales, en este caso el aumento sustancial o la supresión de estradiol y progesterona.

Para resumir los datos anteriores, no se han demostrado diferencias sistemáticas en los niveles de esteroides gonadales, en el embarazo o en el posparto, entre las mujeres con DPP y las que no la sufren, lo cual sugiere que este proceso no es simplemente un estado de exceso o de carencia de esteroides gonadales. Sin embargo, nuestros datos sugerirían que las alteraciones de los niveles de esteroides gonadales están involucradas en el desarrollo de este cuadro, bien durante el período de niveles altos o durante el descenso de esos niveles.

Se ha descrito la asociación de niveles mayores de cortisol al final de la gestación con una tristeza más profunda, y se ha demostrado que los niveles de cortisol guardan relación con el estado de ánimo del posparto en mujeres lactantes durante la primera semana posparto.²⁶¹ Sin embargo, la mayoría de los estudios no han demostrado una asociación entre la tristeza o la DPP y el cortisol plasmático o salival o los metabolitos en orina.^{255,262-265}

Se han descrito anomalías de la ACTH tras estimulación con CRH (pero no del cortisol) en muestras mezcladas de DPP y tristeza posparto.²⁶⁶ Magikou y cols.²⁶⁷ han demostrado que las mujeres con tristeza o DPP tenían una supresión más intensa y prolongada de la secreción hipotalámica de CRH en el período pos-

parto que las madres eutímicas. Además, Bloch y cols. (JCEM, en prensa) observaron un cortisol más elevado tras estimulación con CRH en mujeres eutímicas con antecedentes de DPP en comparación con los controles durante un estado de adición hormonal que simulaba el embarazo. Estas anomalías dinámicas del eje HHS sugieren que las respuestas adaptativas al estrés pueden estar comprometidas en mujeres que experimentan o son susceptibles a la DPP.

Finalmente, no existe una relación clara entre la disfunción tiroidea y la DPP y, a pesar de que la disfunción tiroidea puede contribuir a los trastornos afectivos del posparto, parece que otros factores desempeñarían papeles más relevantes en el desarrollo de este proceso.

En resumen, los esteroides gonadales parecen desempeñar un papel clave en el desarrollo de DPP, pero todavía no se ha determinado la naturaleza precisa de este papel. Sólo un subgrupo de mujeres parece tener una sensibilidad biológica que termina por manifestarse en forma de DPP.

Tratamiento

El tratamiento de la DPP implica tanto la vigilancia cuidadosa de las mujeres con riesgo como una evaluación atenta de cualquier síntoma afectivo persistente que aparezca durante el tercer trimestre y el periparto. Por lo tanto, los tratamientos están orientados a la profilaxis de aquellas mujeres con aumento del riesgo y a la valoración y la atención rápidas si aparecen síntomas en cualquier mujer. Las mujeres con antecedentes de DPP deben recibir orientación antes de futuros embarazos respecto a su aumento del riesgo de depresión, y se debe establecer un plan para comunicar cualquier dato de síntomas afectivos al equipo terapéutico. Se ha de prestar atención especial a las estrategias orientadas a proteger el sueño de la paciente. La presencia de síntomas psicóticos, ideas suicidas o afirmaciones que sugieran riesgo de infanticidio debe ser tratada como una urgencia médica, que exige atención inmediata a la vez que se realizan esfuerzos para mantener la seguridad de la madre y el niño.

Ha habido pocos estudios de asignación aleatoria y controlados sobre terapias de la DPP. De hecho, con excepción de un ensayo clínico que demostró la eficacia de la terapia interpersonal en comparación con el placebo,²⁶⁸ no se dispone de ningún ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, de cualquier monoterapia con psicotropos en el tratamiento o la profilaxis de la DPP. Sin embargo, un ensayo clínico controlado de un ISRS sin placebo demostró eficacia en comparación con una intervención psicoterapéutica,²⁶⁹ y se demostró que el estradiol tenía un efecto superior al placebo en condiciones de doble ciego en mujeres con DPP, en su mayoría tratadas con alguna forma de antidepressivo.²⁷⁰ En efecto, varios estudios^{271,272} han demostrado que el tratamiento abierto de la DPP con estradiol va seguido de una aparición rápida de la acción antidepressiva (2-3 semanas) en la DPP, un plazo semejante al observado en la depresión relacionada con la perimenopausia.²⁷³ Finalmente, un estudio abierto demostró que la administración perinatal de estradiol en mujeres de alto riesgo de desarrollar DPP reducía la frecuencia de inicio de la depresión de forma significativa, en comparación con mujeres de alto riesgo que no tomaban estrógenos de forma profiláctica.²⁷⁴ Se observó una reducción semejante de la frecuencia de DPP en mujeres que recibieron sertralina en el posparto (empezando el día 1-2 posparto) en comparación con placebo.²⁷ Además de los posibles efectos profilácticos del estrógeno y la sertralina en la DPP, algunos estudios han examinado los efectos de las intervenciones no farmacológicas. Un metaanálisis reciente mostró que el contacto con una matrona, la orientación y la psicoterapia breve proporcionan un grado mensurable de prevención primaria de este cuadro.²⁷⁶ Finalmente algunos estudios, pero no todos, han sugerido que la profilaxis con litio es eficaz en mujeres con riesgo de recidiva de su enfermedad bipolar durante el posparto,²⁷⁷ mientras que un estudio reciente fue incapaz de demostrar que el valproato sódico (tomado en las primeras 48 horas tras el naci-

miento) redujera la frecuencia de recidiva en el período del posparto en mujeres con antecedentes de trastorno bipolar.²⁷⁸

La decisión de emplear cualquier fármaco durante el posparto se debe tomar evidentemente en el contexto de la preferencia de la paciente respecto a amamantar a su hijo. Se ha descrito que la mayoría de los antidepressivos disponibles en la actualidad, incluidos los ISRS, pasan a la leche²⁷⁹ y, por tanto, pueden tener efectos sobre el cerebro del niño en desarrollo. Esta probabilidad es avallada por la observación de que los hijos de mujeres que toman ISRS durante el embarazo muestran perturbaciones en varias medidas neuroconductuales.²⁸⁰ Aunque está por determinar la seguridad de los ISRS durante la lactancia, existe evidencia considerable que sugiere la aparición de efectos adversos de la DPP no tratada sobre el niño. En consecuencia, el tratamiento con ISRS sigue estando clínicamente justificado. Cabe predecir que un ISRS combinado con la terapia interpersonal obtendrá los mejores efectos terapéuticos, a la vista de los resultados de unos pocos ensayos clínicos en DPP y una bibliografía mucho más amplia en depresiones distintas de la del posparto. El apoyo es decisivo, y existen descripciones anecdóticas de que los grupos de apoyo orientados al paciente tienen valor. Finalmente, si una mujer ha tenido DPP por primera vez, debe recibir orientación sobre los riesgos, que se analizan a continuación, de ulteriores depresiones, bien en el posparto y en posteriores embarazos o bien independientes de cualquier variación de la función reproductiva.

Pronóstico

Varios estudios han sugerido que los antecedentes de DPP predisponen a las mujeres a nuevos episodios de DPP en posteriores embarazos. En estudios prospectivos longitudinales,²⁸¹⁻²⁸³ las mujeres con antecedentes de DPP tenían un riesgo significativamente más alto de DPP en un embarazo posterior que las que carecían de este antecedente; en concreto, un

28-40% frente al 10%. Estos hallazgos son corroborados por los resultados preliminares del estudio longitudinal prospectivo efectuado en el Massachusetts General Hospital, que sugiere un riesgo relativo más elevado de DPP en embarazos posteriores en las mujeres con un antecedente de DPP (Lee Cohen, comunicación personal). Además, algunos estudios han identificado potenciales efectos negativos de la DPP sobre el lactante en desarrollo.²⁸⁴ Se ignoran los mediadores de estos efectos pero podrían incluir factores ambientales (perturbación de la madre), fisiológicos (aumento del cortisol) o farmacológicos (medicamentos psicótropos).

Depresión perimenopáusica

Prevalencia

Aunque no se ha relacionado la posmenopausia con un aumento del riesgo de desarrollar depresión en las mujeres,²⁸⁵⁻²⁸⁷ en algunos estudios longitudinales de ámbito comunitario se han observado síntomas depresivos con más frecuencia en las mujeres perimenopáusicas que en las posmenopáusicas.^{288,289} De forma similar, se han evaluado síntomas de tipo depresivo en mujeres perimenopáusicas que acuden a consultas ginecológicas²⁹⁰⁻²⁹² y en un estudio se detectó que hasta el 45% de la muestra tenía puntuaciones elevadas (compatibles con una depresión clínicamente significativa) en escalas estandarizadas de valoración de la depresión.²⁹² En otros dos estudios de consultas ginecológicas, las mujeres perimenopáusicas notificaban significativamente más síntomas que las mujeres posmenopáusicas.^{290,291} Por consiguiente, tanto encuestas realizadas en consultas como los estudios epidemiológicos sugieren la relevancia de la perimenopausia en las perturbaciones del humor en un número sustancial de mujeres.

Las encuestas de ámbito comunitario sobre la prevalencia de síndromes afectivos (cuadros que cumplen criterios diagnósticos estandarizados, como depresión mayor o menor) han iden-

tificado patrones de morbilidad congruentes con los descritos en encuestas que examinan síntomas afectivos. Varios estudios epidemiológicos que han estudiado las diferencias relacionadas con el género y la edad en la prevalencia de depresión mayor en 6 meses a un año han descrito que no aparece un aumento de la prevalencia de depresión mayor en mujeres de mediana edad (límites de edad aproximados de 45 a 55 años).^{293,294} Sin embargo, varios estudios más recientes han caracterizado la situación reproductiva de las personas de la muestra demostrando un aumento de los síndromes depresivos durante la perimenopausia. El estudio *Women's Health Across the Nation* (SWAN)²⁹⁵ empleó una medida de «malestar psicológico» como marcador sustitutivo del síndrome de depresión requiriendo la persistencia de síntomas depresivos nucleares (tristeza, ansiedad e irritabilidad) durante al menos 2 semanas. De forma similar a los estudios de síntomas depresivos, la encuesta transversal inicial del SWAN observó que las mujeres perimenopáusicas notificaban de forma significativa más malestar psicológico que las mujeres pre o posmenopáusicas (definido por la situación del ciclo menstrual notificada por la propia paciente).²⁹⁵ Además, el aumento del malestar psicológico parecía independiente de la presencia de síntomas vasomotores.²⁹⁶ Dos estudios recientes han encontrado resultados similares a los datos del SWAN. Primero, Freeman y cols.²⁹⁷ identificaron un aumento del riesgo de depresión significativa (definida por elevación de las puntuaciones de la escala CES-D y la *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* [PRIME MD]²⁹⁸) durante la perimenopausia, en comparación con ésta o la posmenopausia. Además, esta asociación se mantenía después de ajustar para diversas variables que incluían los antecedentes de depresión, el síndrome premenstrual grave, el sueño deficiente y los sofocos. Los niveles de depresión estaban aumentados en relación con los hallados en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, sólo se realizó un seguimiento del 3% de la muestra (aproximadamente 10 mujeres) a lo largo de la fase posmenopáusica. Nosotros (Schmidt y cols.,

AJP, en prensa) hemos realizado un seguimiento de 29 mujeres posmenopáusicas asintomáticas hasta 6-12 meses de su última menstruación, y hemos demostrado que la perimenopausia tardía se asoció a un aumento de 14 veces en el riesgo de desarrollar depresiones mayores y menores en comparación con el período de tiempo de 31 años previo a la perimenopausia. Por lo tanto estos datos proporcionan evidencia adicional que corrobora el papel de la perimenopausia (la época en que cambian las hormonas ováricas) pero no de la posmenopausia, en el desarrollo de trastornos afectivos en algunas mujeres.

Aparecen episodios de depresión mayor y menor durante la perimenopausia (igual que en el posparto). Las depresiones mayores son cuadros clínicos bien establecidos; sin embargo, incluso en el seno de la comunidad psiquiátrica algunos han puesto en duda la relevancia clínica de las depresiones menores. Por definición, las depresiones menores tienen menos síntomas y éstos son menos graves que en las depresiones mayores.^{299,300} Sin embargo, se asocian a un grado de discapacidad comparable al de la depresión mayor.³⁰¹⁻³⁰³ De hecho, las depresiones mayores de gravedad moderada no se diferencian de las depresiones menores por los antecedentes familiares,^{334,305} la evolución (aparecen depresiones mayores y menores en los mismos individuos a lo largo de su vida),^{299,304} o las características biológicas.^{306,307} Finalmente, los síntomas depresivos como condición comórbida (con independencia de que se trate de una depresión menor o mayor) pueden empeorar el pronóstico de varias enfermedades, incluida la cardiopatía.^{308,309} En efecto, la presencia de síntomas depresivos incrementó un 50% el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular después de ajustar para una amplia lista de otros factores de riesgo.

Diagnóstico y síntomas de presentación

La depresión perimenopáusica es una situación definida por el inicio de la depresión en mujeres de mediana edad asociada a la aparición de irregularidad del ciclo menstrual o amenorrea.

La situación reproductiva perimenopáusica se confirma por la presencia de irregularidad del ciclo menstrual (o amenorrea de menos de un año de duración) y la evidencia hormonal de disfunción ovárica. Este último criterio se ha puesto en funcionamiento para incluir o bien una elevación única del nivel de FSH plasmática o elevaciones persistentes de los niveles de FSH plasmática (tres determinaciones sobre cuatro ≥ 2 DE por encima de los niveles medios de FSH de las mujeres en edad fértil).³¹⁰ Con el fin de caracterizar con más precisión la transición perimenopáusica, un grupo de trabajo reciente propuso criterios detallados para definir las distintas etapas del envejecimiento reproductivo (Fig. 9-4).³¹¹ El DSM-IV¹³² no incluye la depresión perimenopáusica como un trastorno afectivo diferenciado ni la perimenopausia como una especificación evolutiva (como se hizo con el posparto). Las depresiones perimenopáusicas no se diferencian del trastorno depresivo mayor o menor desde el punto de vista fenomenológico, la evolución o los antecedentes familiares o personales de trastorno afectivo. Sin embargo, como se ha mencionado más arriba, en la actualidad su diferenciación radica en la vinculación del inicio de la depresión con un período de cambio endocrino reproductor.

Fisiopatología

En mujeres con depresión perimenopáusica no se han detectado, en comparación con los controles, anomalías sistemáticas de las hormonas reproductivas o suprarrenales. Sin embargo, la relevancia de las variaciones de la función hipófiso-ovárica es sugerida por la evidencia de que los síntomas afectivos pueden variar en concordancia con los niveles de FSH³¹² y que el tratamiento con estradiol posee efectos potenciadores del ánimo en mujeres perimenopáusicas con depresión.^{274,313}

Varias publicaciones adicionales apoyan de forma indirecta el papel de las hormonas reproductivas durante la perimenopausia en la depresión: la terapia hormonal sustitutiva afecta de forma beneficiosa a los sofocos y al estado de ánimo en mujeres hipogonadales³¹⁴⁻³¹⁸ y se

		Última menstruación							
Etapas:		-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminología:	Edad fértil				Transición menopáusica		Posmenopausia		
	Precoz	Plena	Tardía	Precoz	Tardía*	Precoz*	Tardía		
					Perimenopausia				
Duración de la etapa:	Variable				Variable		a 1 Año	b 4 años	Hasta la muerte
Ciclos menstruales:	Variables a regulares	Regular		Duración variable de los ciclos (>7 días de diferencia respecto lo normal)	≥2 ciclos alternos y un intervalo de amenorrea (≥60 días)	Amenorrea x 12 meses	Ninguno		
Endocrino:	FSH Normal		↑FSH	↑FSH		↑FSH			

* Etapas con mayor probabilidad de caracterizarse por síntomas vasomotores.

↑ = Elevada

Figura 9-4. Criterios de etapas según el grupo de trabajo de envejecimiento reproductivo (STRAW, del inglés *Stages of Reproductive Aging Workshop*). Fuente: Soules et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*, 2001;76:874-878, con autorización de la American Society for Reproductive Medicine.

observan niveles más bajos de gonadotropina en mujeres posmenopáusicas deprimidas que en grupos de comparación asintomáticos.³¹⁹⁻³²² La mejoría observada de los síntomas depresivos después de la sustitución hormonal sugiere la contribución del hipoestrogenismo a las perturbaciones del humor, permitiendo la especulación de que las mujeres perimenopáusicas deprimidas tienen una deficiencia estrogénica relativamente mayor que las no deprimidas en el mismo período. Se han descrito niveles más bajos de estrona (E₁) plasmática en mujeres perimenopáusicas con síntomas depresivos que en mujeres perimenopáusicas no deprimidas,³²³ así como una asociación entre el aumento de los niveles plasmáticos de FSH y la depresión³²⁴ (que contradice los estudios citados más arriba). Por el contrario, tres estudios en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas observaron

que no existían diferencias relacionadas con el diagnóstico en el estradiol (E₂) plasmático ni en la FSH,³²⁵ ni correlación entre los niveles plasmáticos de estrógenos y andrógeno y la gravedad de los síntomas depresivos.^{326,327}

En un estudio de 22 mujeres cuyo primer episodio de depresión apareció durante la perimenopausia y 21 controles perimenopáusicas asintomáticas,³²⁸ no nos fue posible confirmar informes previos de que los niveles plasmáticos basales de LH³¹⁹⁻³²² o E₁³²³ eran más bajos en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas con depresión que en controles emparejadas. Además, no observamos diferencias relacionadas con el diagnóstico en los niveles plasmáticos basales de FSH, E₂, testosterona (T) o T libre. Estos datos concuerdan con los de Barrett-Connor y cols.³²⁶ y los de Cawood y cols.,³²⁷ quienes no detectaron correlación entre los sín-

tomas afectivos y los niveles plasmáticos de E₁, E₂ o T. A pesar de las limitaciones de las determinaciones hormonales basales, los datos sugieren que las mujeres perimenopáusicas deprimidas no se diferencian de las mujeres perimenopáusicas no deprimidas por tener «más» déficit estrogénico.

Se han observado diferencias relacionadas con la edad en la función de varios sistemas fisiológicos tanto en animales como en seres humanos. Algunas de estas diferencias pueden coincidir con la perimenopausia y, por lo tanto, podrían contribuir a la alteración de la regulación del humor en este período. Aunque se ha descrito que las mujeres posmenopáusicas tienen niveles plasmáticos de noradrenalina inducida por el estrés más elevados que las mujeres premenopáusicas,²⁸⁸ sólo un estudio anterior³²³ describió la presencia de niveles de cortisol urinario elevados en mujeres perimenopáusicas que notificaban síntomas depresivos en comparación con controles asintomáticos. Desgraciadamente, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio sistemático sobre la función del eje HHS en mujeres perimenopáusicas con un síndrome depresivo.

Se ha sugerido que el andrógeno suprarrenal DHEA y su metabolito sulfatado (DHEA-S) desempeñan un papel en la regulación del estado de ánimo, por sus efectos sobre la fisiología neural³²⁹⁻³³¹ y por su potencial síntesis en el interior del sistema nervioso central.^{332,333} En algunos estudios³³⁴⁻³³⁷, pero no en todos,³³⁸ se ha descrito además en ensayos clínicos que la administración de DHEA mejora el humor. Finalmente, se han observado anomalías de la secreción de DHEA en trastornos depresivos, detectando tanto niveles aumentados como disminuidos en relación con los controles no deprimidos.³³⁹⁻³⁴² El papel potencial de la DHEA en el inicio de la depresión puede tener una relevancia especial en edades medianas de la vida, dado el declive de la producción de DHEA con el envejecimiento y el descenso acelerado del DHEA descrito en las mujeres, pero no en los varones de mediana edad.^{343,344} Los niveles plasmáticos de DHEA y DHEA-S descienden

progresivamente a partir de la tercera década a un ritmo del 2-3% al año aproximadamente,³⁴⁵ alcanzando en torno al 50% de los niveles máximos durante el quinto y sexto decenios.³⁴⁶⁻³⁴⁸ Por lo tanto es posible que el descenso de la secreción (o una secreción anormalmente baja) de DHEA interaccione con las alteraciones de la función ovárica de la perimenopausia para desencadenar el inicio de la depresión en algunas mujeres. De hecho, en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, el estado de ánimo guarda relación con los niveles de DHEA-S, y los niveles más bajos de DHEA se asocian a más depresión y los niveles elevados a mayor bienestar.^{326,327} Nosotros determinamos los niveles plasmáticos matutinos de DHEA, DHEA-S y cortisol en una muestra independiente de mujeres en las que apareció depresión por primera vez en la perimenopausia y en mujeres no deprimidas emparejadas en edad y situación reproductiva. Las mujeres perimenopáusicas deprimidas tenían niveles significativamente más bajos de DHEA y DHEA-S en plasma pero no del cortisol, en comparación con los controles.³²⁸ Por tanto, había una diferencia en la secreción de DHEA, pero no en la de glucocorticoides suprarrenales, entre las mujeres perimenopáusicas deprimidas y no deprimidas.

Finalmente, a pesar de la eficacia antidepressiva del estradiol y la vinculación de la depresión perimenopáusica con un momento de supresión estrogénica, aún ignoramos por qué mecanismos el declive de los niveles de estradiol o la disminución brusca de estradiol inducen alteraciones de la función del SNC que incrementan la vulnerabilidad de una mujer a desarrollar depresión.

Tratamiento

Dos ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria que utilizaron metodologías similares para definir la depresión y la perimenopausia demostraron la eficacia terapéutica del estradiol en la depresión perimenopáusica. Nosotros examinamos la eficacia del tratamiento con estradiol (TE) en 34 mujeres con depresión prime-

nopáusica (de las cuales en torno a la mitad carecía de antecedentes de depresión) en condiciones de doble ciego, controladas con placebo.²⁷⁴ Se observó una respuesta terapéutica completa o parcial en el 80% de las receptoras de estradiol de 22% de las tratadas con placebo, lo cual es congruente con la magnitud del efecto observado de la TE en un metaanálisis de estudios que analizaba los efectos del estrógeno sobre el estado de ánimo³⁴⁹ así como con informes posteriores sobre la eficacia del estradiol en la depresión perimenopáusica^{314,350}, pero no en la posmenopáusica.³⁵¹ Ni los niveles iniciales ni los niveles de estradiol después del tratamiento predecían la respuesta terapéutica. Además, se observó eficacia antidepressiva en mujeres sin sofocos (lo cual sugiere que el efecto del estrógeno sobre la depresión no se debe exclusivamente a su capacidad de reducir el malestar de los sofocos). Más aún, los hallazgos resaltan que la fase del envejecimiento reproductivo puede predecir la respuesta al estrógeno, tal y como lo describieron originalmente Appleby y cols.³⁵² Así, las mujeres perimenopáusicas que están experimentando variaciones de la función reproductiva pueden responder más al estrógeno que las mujeres posmenopáusicas cuyas alteraciones hormonales llevan tiempo estabilizadas.

El diagnóstico diferencial de la depresión relacionada con la perimenopausia comprende lo siguiente: disforia secundaria a disomnia inducida por sofocos, depresión secundaria a acontecimientos vitales adversos o estresantes y enfermedad médica que se presenta como depresión. En consecuencia, tanto desde el punto de vista de la investigación como clínico, la valoración de la depresión relacionada con la perimenopausia debe comprender una anamnesis cuidadosa centrada en varios fenómenos: 1) la presencia de síntomas somáticos como sofocos o sequedad vaginal, 2) la prominencia de los síntomas afectivos y conductuales en relación con los síntomas somáticos como los sofocos o la sequedad vaginal; 3) la presencia de cualquier antecedente de depresión o hipomanía, con el fin de comparar la similitud de los síntomas actuales con los de

episodios previos; 4) la posible existencia de patología comórbida o previa; 5) la relación temporal entre la gravedad de los síntomas afectivos y los posibles cambios de la función del ciclo menstrual (regular a irregular); 6) el contexto social y profesional actual; 7) los posibles factores de riesgo de osteoporosis, que podrían sugerir beneficios potenciales de la TE, y 8) la presencia de posibles contraindicaciones a la TE, como por ejemplo los antecedentes personales o familiares de cáncer de mama. La situación reproductiva se puede caracterizar por las determinaciones seriadas de niveles de FSH o estradiol para confirmar la presencia de la perimenopausia y para el seguimiento de las mejorías del estado de ánimo si aparecen en relación con variaciones de la secreción hormonal hipófiso-ovárica.

Además de la posible eficacia antidepressiva del estrógeno en la depresión perimenopáusica, algunos estudios, pero no todos,³⁵³ han sugerido que la respuesta de las mujeres perimenopáusicas (Soares y cols., comunicación personal) y posmenopáusicas^{354,355} a algunos antidepressivos (ISRS) se puede potenciar por el empleo de sustitución estrogénica. En consecuencia, si no existe otra contraindicación, la potenciación con estrógeno puede tener valor en el tratamiento de las mujeres deprimidas perimenopáusicas que claramente no responden a antidepressivos.³⁵⁶

La decisión de prescribir estradiol para la depresión perimenopáusica debe estar informada de los riesgos asociados y la disponibilidad de tratamientos alternativos. Los riesgos potenciales de morbilidad cardiovascular, cáncer de mama, alteraciones de la coagulación y demencia después de la TE prolongada parecen superar sus beneficios como tratamiento de primera línea de la depresión.³⁵⁷⁻³⁶¹ Además, existen varios tratamientos adecuados de la depresión y, por tanto, la medicación de primera línea en mujeres perimenopáusicas que se presentan con depresión es un antidepressivo tradicional como por ejemplo un ISRS. Sin embargo, se puede considerar el tratamiento con estradiol en las siguientes circunstancias:

1) como alternativa en alrededor del 50% de las pacientes deprimidas de consulta externa que no responden a una intervención convencional de primera línea³⁶¹; 2) mujeres que se niegan a tomar psicotropos o que por otro motivo prefieren tratamiento con estradiol; 3) mujeres que van a emprender el tratamiento con estradiol por otros síntomas agudos (p. ej., sofocos) y que, por tanto, podrían posponer el tratamiento con antidepresivos hasta determinar si es suficiente la terapia con estradiol. Aunque el tratamiento con estradiol puede ya no ser adecuado como profilaxis, sigue siendo prescrito de manera razonable para síntomas y síndromes agudos, incluida la depresión.^{363,364} Finalmente, el gestágeno puede inducir un estado disfórico en algunas mujeres que reciben TE; sin embargo, las disforias inducidas por gestágeno no aparecen sistemáticamente en todas las mujeres, y no existen parámetros conocidos que predigan una respuesta disfórica. Así, los gestágenos no están contraindicados en presencia de una respuesta antidepresiva al estradiol en una mujer perimenopáusica deprimida.

Pronóstico

No está descrita la evolución a largo plazo de las depresiones mayor y menor relacionadas con la perimenopausia. Sin embargo, dos estudios epidemiológicos^{294,365} han documentado un pronóstico peor y una evolución más crónica, en comparación con los varones depresivos, en mujeres en las cuales la depresión comienza en edad mediana o tardía (más de 45 años).

► COMORBILIDAD Y MODIFICACIÓN DE LA EVOLUCIÓN

Trastornos afectivos relacionados con la endocrinología reproductiva

Pocos estudios han investigado sistemáticamente la aparición simultánea de disforia premens-

trual, DPP y depresión en la perimenopausia. Sin embargo, varias observaciones han sugerido que estos trastornos se asocian con una frecuencia superior a la esperada. En primer lugar, estudios basados en consultas han descrito que las mujeres con depresiones perimenopáusicas o DPP describen frecuencias más elevadas de DPM de lo esperado por las cifras de prevalencia de DPM descritas en el ámbito comunitario.³⁶⁶⁻³⁶⁸ En segundo lugar, estudios longitudinales han sugerido que la DPM es un factor de riesgo del desarrollo de DPP y de depresión relacionada con la perimenopausia.³⁶⁹⁻³⁷¹ Finalmente, varios autores han formulado la hipótesis de que estos procesos comparten una fisiopatología común, debido a algunas publicaciones acerca de la eficacia del tratamiento con estradiol en los tres cuadros.³⁷²⁻³⁷⁴ Sin embargo, los problemas de interpretación de estos estudios hacen prematura la inferencia de que se trata de expresiones variables del mismo trastorno. Por ejemplo, en estos estudios la definición de DPM y de DPP se basaba con frecuencia en el informe retrospectivo de la propia paciente, que se sabe está sometido a un alto grado de sesgo de recuerdo. Además, la definición de depresión relacionada con la perimenopausia de muchos de estos trabajos no incluía evidencia hormonal de la situación reproductiva perimenopáusica ni una definición estandarizada de la depresión, y por tanto, es posible que exagere la asociación entre las dos situaciones (frente a los trastornos afectivos primarios). Por ejemplo, en un estudio reciente (Richards y cols., en prensa) hemos utilizado puntuaciones diarias prospectivas para definir la DPM significativa y hemos encontrado que las mujeres que desarrollan una depresión durante la perimenopausia no se diferencian de las mujeres perimenopáusicas asintomáticas por una tasa elevada de DPM confirmada de forma prospectiva.

El agrupamiento de los trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductivo en un subgrupo de mujeres podría reflejar la presencia de una sensibilidad extrema a los efectos potenciales desestabilizadores del estado de ánimo de las variaciones en los este-

roides gonadales. Sin embargo, la comorbilidad de los trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor no es un fenómeno experimentado de manera uniforme, y muchas mujeres sufren un cuadro sin el otro. Así, la presencia de un trastorno no aumenta de manera predecible el riesgo de los otros. Además, hasta saber más respecto a las comorbilidades relativas de estos trastornos en mujeres con otras depresiones no relacionadas con el sistema reproductivo, la existencia de un fenotipo general de trastorno afectivo relacionado con el sistema endocrino reproductor es sólo una especulación. La prevalencia compartida de estos trastornos puede ser simplemente el reflejo de un alto grado de comorbilidad con la depresión primaria (no relacionada con el sistema endocrino reproductor).

Trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor y trastornos afectivos primarios

Varios estudios han documentado un aumento de la prevalencia de la comorbilidad afectiva y de ansiedad en mujeres con trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor. Además, la existencia de similitudes en el perfil sintomático, los antecedentes familiares, el patrón de herencia y las características de la respuesta al tratamiento han sugerido que los trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor representan variantes del trastorno afectivo primario.³⁷⁵⁻³⁷⁶ La comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos primarios no es rara. De hecho, la *National Comorbidity Survey* describió que más del 56% de quienes respondieron a la encuesta que sufían al menos un trastorno a lo largo de la vida tenían dos o más trastornos. Además, la comorbilidad se asocia a una evolución más grave de la enfermedad y a una mayor utilización de los servicios sanitarios.³⁷⁹

La DPM es un diagnóstico estable y sólo rara vez representa los pródomos de un tras-

torno afectivo primario²³⁶; sin embargo, algunos estudios han identificado que entre el 30 y el 60% de las mujeres con DPM tienen otra depresión no relacionada con el sistema endocrino reproductor en el transcurso de su vida (con elevadas tasas de ansiedad y de trastornos somatomorfos comórbidos).^{241,380} De manera similar, la DPP se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar una depresión durante ulteriores períodos posparto así como en las fases no puerperales de la vida.^{282,381,382} Algunos estudios han identificado también una asociación sustancial entre la heredabilidad del trastorno bipolar y la DPP.³⁸³ El riesgo de una forma grave de DPP, la psicosis puerperal, es significativamente más alto en mujeres con hijos y con trastorno bipolar con un antecedente familiar de psicosis puerperal en un familiar de primer grado que en mujeres con hijos y trastorno bipolar sin una historia familiar de este tipo (74% frente al 30%).³⁸³ Así, además del propio trastorno bipolar, el desencadenamiento puerperal de un episodio del trastorno bipolar es un fenómeno hereditario.

Los estudios que analizan sistemáticamente la presencia de trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor en las mujeres con trastornos afectivos primarios sugieren la existencia de una notable superposición. La presencia de síntomas simultáneos hace difícil establecer la presencia de un trastorno afectivo relacionado con el sistema endocrino reproductor independiente del trastorno psiquiátrico primario. No obstante, en un estudio³⁸⁴ la prevalencia de DPM en mujeres con trastorno afectivo estacional (que experimentan una remisión de su trastorno afectivo estacional durante el verano como parte de su proceso) fue del 46%, ampliamente más alta que las cifras de prevalencia de DPM publicadas en la comunidad (5-11%). El aumento de la prevalencia de DPM en el trastorno afectivo estacional es congruente con la posibilidad de que la presencia de un trastorno afectivo primario confiera un aumento de la vulnerabilidad a desarrollar episodios de depresión durante los períodos de cambio endocrino

reproductor. Como se ha mencionado más arriba, la historia del trastorno unipolar recurrente o bipolar aumenta el riesgo de DPP, y varios estudios han sugerido que un antecedente de depresión puede aumentar también el riesgo de desarrollar depresión durante la perimenopausia. Sin embargo, estudios longitudinales recientes muestran que el antecedente de depresión no predice de manera uniforme la aparición de depresión durante la perimenopausia, y en muchas mujeres, la depresión debuta durante la perimenopausia.^{297,385}

Endocrinología reproductiva como modificador de la evolución de los trastornos afectivos primarios

Una serie de observaciones ha sugerido que las alteraciones de la función reproductiva pueden influir o alterar la expresión de los síntomas de los trastornos psiquiátricos primarios. Primero, se ha observado exacerbación de los síntomas relacionada con la fase del ciclo menstrual, y existen varias publicaciones de pacientes psiquiátricos (maníacas o esquizofrénicas) cuyos síntomas aumentaban de gravedad antes de la menstruación y mejoraban después de la misma.³⁸⁶ Por ejemplo, Malikian y cols.³⁸⁶ describieron empeoramiento premenstrual de los síntomas de depresión en una muestra de mujeres con enfermedad depresiva crónica. De manera similar, se deduce la influencia potencial del ciclo menstrual sobre la expresión de los síntomas de la patología psiquiátrica a partir de numerosas publicaciones sobre la desproporción de la frecuencia de los intentos de suicidio y/o de los ingresos psiquiátricos durante la fase premenstrual.³⁸⁸⁻³⁹¹ Sin embargo, un estudio *post mortem* de biopsias endometriales como método de establecer la fase del ciclo menstrual no encontró un aumento de la proporción de suicidios durante el premenstruo.³⁹²

La función reproductiva alterada puede influir sobre la aparición (en contraposición con la gravedad) de los síntomas de un trastorno psiquiátrico simultáneo. Los síntomas episódicos

de determinados trastornos psiquiátricos (p. ej., el trastorno de angustia [de pánico]) disminuyen durante el embarazo y aumentan durante el posparto³⁹³ y la posmenopausia.³⁹⁴ Por otra parte, estudios prospectivos no han identificado una exacerbación relacionada con la fase del ciclo menstrual o un agrupamiento de los síntomas de pánico o ansiedad en pacientes con trastorno de pánico.³⁹⁵⁻³⁹⁷

Existen varias vías a través de las cuales el embarazo podría influir sobre la evolución de un trastorno afectivo. Por ejemplo, muchas mujeres interrumpen la medicación durante el primer trimestre, y el riesgo de reaparición del trastorno afectivo en los 6 meses posteriores a la suspensión de un tratamiento antidepresivo se calcula que llega al 50%.³⁹⁸⁻⁴⁰⁰ Aunque el efecto de interrumpir la medicación antidepresiva durante el embarazo o antes sigue siendo objeto de controversia, un estudio prospectivo reciente describió tasas de recaída del 75% (la mayoría durante el primer trimestre) después de la suspensión de los antidepresivos en las proximidades del momento de la concepción.⁴⁰¹ De manera semejante, no está claro si el embarazo disminuye o aumenta el riesgo de recaída de la enfermedad bipolar en aquellas mujeres que optaron por suspender los estabilizadores del ánimo, y existen publicaciones de casos de ambos tipos.⁴⁰² Sin embargo, los estudios han documentado el impacto negativo de suspender los estabilizadores del ánimo en pacientes bipolares no embarazadas, lo cual sugiere que la supresión de los estabilizadores del ánimo durante el embarazo aumentará la probabilidad de recaída.^{403,404} Está claro que las mujeres con trastorno bipolar tienen un aumento del riesgo de recaída durante el período del posparto, con cifras que oscilan entre el 33 y el 50%.^{253,405} Finalmente, Altschuler y cols.⁴⁰⁵ han destacado los efectos del embarazo sobre el volumen plasmático, la actividad enzimática microsómica hepática y/o el aclaramiento renal, que pueden tener consecuencias sobre los niveles de antidepresivos; se ignoran las implicaciones clínicas con respecto a la probabilidad de recaída en la depresión durante el embarazo.

Recientemente se ha encontrado que el segundo pico en edades medianas de la vida del inicio del trastorno bipolar descrito originalmente por Angst (presente en las mujeres pero no en los varones) se da en ambos sexos y, por tanto, es improbable que guarde relación con los efectos específicos del declive ovárico en la perimenopausia.^{407,408} Sin embargo, Kukopulos describió que la perimenopausia y la edad media en las mujeres se asociaban a un aumento del riesgo de desarrollar trastorno bipolar de ciclación rápida, un cuadro más llamativo en las mujeres.⁴⁰⁹ Finalmente, Freeman y cols. sugieren que las mujeres con enfermedad bipolar que no siguen terapia hormonal a menudo tienen un aumento del riesgo de desarrollar una recaída de sus síntomas durante la perimenopausia.⁴¹⁰

► CONCLUSIONES

Por diversas razones, es importante estar familiarizado con el papel del sistema reproductivo en la regulación del humor y los trastornos de la misma. Porcentajes sustanciales de mujeres sufren o sufrirán trastornos afectivos desencadenados por sucesos reproductivos. Es frecuente que estos trastornos, acompañados de discapacidad y sufrimiento, sean pasados por alto o diagnosticados de forma errónea. Las terapias hormonales reproductivas son eficaces en estos trastornos y por lo tanto suponen complementos importantes del arsenal psicoterapéutico, bien como tratamiento primario o potenciador. Dado que los esteroides reproductivos son capaces de desencadenar trastornos afectivos en algunas mujeres, proporcionan una sonda neurobiológica o trazador que puede ayudar a esclarecer los neurocircuitos y la fisiología molecular de la regulación del estado afectivo; es decir, que a diferencia de los trastornos afectivos clásicos, el desencadenante biológico es conocido. Finalmente, los trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor representan los efectos convergentes de un desencadenante reproductivo y una susceptibilidad a experimentar una

perturbación de la regulación afectiva, puesto que el mismo desencadenante biológico carece de efectos sobre el estado de ánimo en mujeres que no tienen esta susceptibilidad. Como tales, estos trastornos proporcionan una oportunidad sin paralelo para descubrir el sustrato biológico y ambiental de la vulnerabilidad a la perturbación de la regulación afectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1999.
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:759–765.
3. Miller WL. Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placentar unit. *Clin Perinatol* 1998;25:799–817.
4. Weiss G. Endocrinology of parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4421–4425.
5. Tulchinsky D, Hobel CJ, Yeager EM. Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1095–1100.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1983.
7. McNeilly AS. Lactational endocrinology: The biology of lam. *Adv Exp Med Biol* 2002;503: 199–205.
8. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5060–5066.
9. Santoro N, Brown JR, Adel T, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495–1501.
10. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: A cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 3537–3545.
11. Miller WL. Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198:7–14.
12. Huang C, Zhou J, Feng AK, et al. Nerve growth factor signaling in caveolae-like domains at the

- plasma membrane. *J Biol Chem* 1999;274:36707–36714.
13. Potter WZ, Manji HK. Catecholamines in depression: An update. *Clin Chem* 1994;40:279–287.
 14. Booij L, Van der Does AJW, Riedel WJ. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: Review. *Mol Psychiatry* 2003;8: 951–973.
 15. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T, et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:765–773.
 16. Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, et al. Regional brain metabolic correlates of α -methylparatyrosine-induced depressive symptoms: Implications for the neural circuitry of depression. *J Am Med Assoc* 2003;289:3125–3134.
 17. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7: 541–547.
 18. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:813–829.
 19. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240–249.
 20. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 1998;21:293–307.
 21. Gallagher M, Landfield PW, McEwen B, et al. Hippocampal neurodegeneration in aging. *Science* 1996;274:484–485.
 22. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004; 55:1–9.
 23. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Na Neurosci* 2002;5:1242–1247.
 24. Woolley CS, Schwartzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998;39:S2–S8.
 25. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, et al. Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):S8–S15.
 26. Rachman IM, Unnerstall JR, Pfaff DW, et al. Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swim test. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 13941–13946.
 27. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998;44:839–850.
 28. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Mol Brain Res* 1998;53:120–129.
 29. Clarke WP, Maayani S. Estrogen effects on 5-HT_{1A} receptors in hippocampal membranes from ovariectomized rats: Functional and binding studies. *Brain Res* 1990;518:287–291.
 30. Thomas ML, Bland DA, Clarke CH, et al. Estrogen regulation of serotonin (5-HT) transporter and 5-HT_{1A} receptor mRNA in female rat brain. *Abstr Soc Neurosci* 1997;23:1501.
 31. Sumner BEH, Fink G. Estrogen increases the density of 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995;54: 15–20.
 32. Sumner BEH, Fink G. Effects of acute estradiol on 5-hydroxytryptamine and dopamine receptor subtype mRNA expression in female rat brain. *Mol Cell Neurosci* 1993;4:83–92.
 33. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. Imipramine: Effect of ovarian steroids on modifications in serotonin receptor binding. *Science* 1981;211: 1183–1185.
 34. Wissink S, Van der Burg B, Katzenellenbogen BS, et al. Synergistic activation of the serotonin-1A receptor by nuclear factor- τ_{KB} and estrogen. *Molecular Endocrinol* 2001;15:543–552.
 35. Bethea CL, Mirkes SJ, Su A, et al. Effects of oral estrogen, raloxifene and arzoxifene on gene expression in serotonin neurons of macaques. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:431–445.
 36. Gundlach C, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, et al. Ovarian steroid effects on serotonin 1A, 2A and 2C receptor mRNA in macaque hypothalamus. *Mol Brain Res* 1999;63:325–339.
 37. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999;20: 279–307.
 38. Osterlund MK, Halldin C, Hurd YL. Effects of chronic 17 β -estradiol treatment on the serotonin 5-HT_{1A} receptor mRNA and binding levels in the rat brain. *Synapse* 2000;35:39–44.
 39. Krezel W, Dupont S, Krust A, et al. Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor β -deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12278–12282.

40. Lu NZ, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of 5-HT_{1A} receptor binding and G protein activation in female monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:12–24.
41. Hery M, Becquet D, Francois-Bellan AM, et al. Stimulatory effects of 5-HT_{1A} receptor agonists on luteinizing hormone-releasing hormone release from cultured fetal rat hypothalamic cells: Interactions with progesterone. *Neuroendocrinology* 1995;61:11–18.
42. Maswood S, Stewart G, Uphouse L. Gender and estrous cycle effects of the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT, on hypothalamic serotonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;51:807–813.
43. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:41–100.
44. Sumner BEH, Grant KE, Rosie R, et al. Effects of tamoxifen on serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor binding sites and mRNA levels in the brain of ovariectomized rats with or without acute estradiol replacement. *Mol Brain Res* 1999;73:119–128.
45. Fink G, Sumner BEH. Oestrogen and mental state. *Nature* 1996;383:306.
46. McQueen JK, Wilson H, Dow RC, et al. Oestradiol-17 β increases serotonin transporter (SERT) binding sites and SERT mRNA expression in discrete regions of female rat brain. *J Physiol* 1996;495.P:114P.
47. Carlsson M, Svensson K, Ericksson E, et al. Rat brain serotonin: Biochemical and functional evidence for a sex difference. *J Neural Transm* 1985;63:297–313.
48. Carlsson M, Carlsson A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:53–61.
49. Fischette CT, Biegon A, McEwen BS. Sex steroid modulation of the serotonin behavioral syndrome. *Life Sci* 1984;35:1197–1206.
50. Haleem DJ, Kennett GA, Curzon G. Hippocampal 5-hydroxytryptamine synthesis is greater in female rats than in males and more decreased by 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT. *J Neural Transm* 1990;79:93–101.
51. Haleem DJ, Kennett GA, Whitton PS, et al. 8-OH-DPAT increases corticosterone but not other 5-HT_{1A} receptor-dependent responses more in females. *Eur J Pharmacol* 1989;164:435–443.
52. Ebenezer IS, Tite R. Sex difference in the feeding responses of non-deprived rats to the 5-HT_{1A} agonists 8-OH-DPAT and gepirone. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;16:91–96.
53. Salamanca S, Uphouse L. Estradiol modulation of the hyperphagia induced by the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;43:953–955.
54. Uphouse L, Salamanca S, Caldarola-Pastuszka M. Gender and estrous cycle differences in the response to the 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:901–906.
55. Bethea CL. Colocalization of progesterin receptors with serotonin in raphe neurons of macaque. *Neuroendocrinology* 1993;57:1–6.
56. Bethea CL. Regulation of progesterin receptors in raphe neurons of steroid-treated monkeys. *Neuroendocrinology* 1994;60:50–61.
57. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5308–5313.
58. Biver F, Lotstra F, Monclus M, et al. Sex difference in 5-HT₂ receptor in the living human brain. *Neurosci Lett* 1996;204:25–28.
59. Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, et al. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: Sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:465–474.
60. Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme EA, et al. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychol Med* 1990;20:785–791.
61. Walsh AES, Oldman AD, Franklin M, et al. Dieting decreases plasma tryptophan and increases the prolactin response to d-fenfluramine in women but not men. *J Affect Disord* 1995;33:89–97.
62. Goodwin GM, Murray CL, Bancroft J. Oral d-fenfluramine and neuroendocrine challenge: Problems with the 30 mg dose in men. *J Affect Disord* 1994;30:117–122.
63. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. Serotonin function in anxiety: II. Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 1987;92:14–24.
64. Murphy DL, Mueller EW, Hill JL, et al. Comparative anxiogenic, neuroendocrine, and other physiologic effects of m-chlorophenylpiperazine given intravenously or orally to healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1989;98:275–282.

65. Su T-P, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1220–1228.
66. Dinan TG, Barry S, Yatham LN, et al. The reproducibility of the prolactin response to buspirone: Relationship to the menstrual cycle. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:119–123.
67. Bancroft J, Cook A, Davidson D, et al. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with perimenstrual mood change. *Psychol Med* 1991;21:305–312.
68. O'Keane V, O'Hanlon M, Webb M, et al. d-Fenfluramine/prolactin response throughout the menstrual cycle: Evidence for an oestrogen-induced alteration. *Clin Endocrinol* 1991;34:289–292.
69. Lippert TH, Filshie M, Möck AO, et al. Serotonin metabolite excretion after postmenopausal estradiol therapy. *Maturitas* 1996;24:37–41.
70. Mueck AO, Seeger H, Kabpohl-Butz S, et al. Influence of norethisterone acetate and estradiol on the serotonin metabolism of postmenopausal women. *Horm Metab Res* 1997;29:80–83.
71. Sherwin BB, Suranyi-Cadotte BE. Up-regulatory effect of estrogen on platelet 3H-imipramine binding sites in surgically menopausal women. *Biol Psychiatry* 1990;28:339–348.
72. Best NR, Barlow DH, Rees MP, et al. Lack of effect of oestradiol implant on platelet imipramine and 5-HT₂ receptor binding in menopausal subjects. *Psychopharmacology* 1989;98:561.
73. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995;37: 434–441.
74. Schmidt PJ, Raju J, Danaceau M, et al. The effects of gender and gonadal steroids on the neuroendocrine and temperature response to m-chlorophenylpiperazine in leuprolide-induced hypogonadism in women and men. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:900–812.
75. Moses EL, Drevets WC, Smith G, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry* 2000;48:854–860.
76. Nestler EJ, Terwilliger RZ, Duman RS. Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP-dependent protein kinase in rat frontal cortex. *J Neurochem* 1989;53:1644–1647.
77. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597–606.
78. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2365–2372.
79. Sohrabji F, Miranda RC, Toran-Allerand CD. Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. *J Neurosci* 1994;14:459–471.
80. Zhou Y, Watters JJ, Dorsa DM. Estrogen rapidly induces the phosphorylation of the cAMP response element binding protein in rat brain. *Endocrinology* 1996;137:2163–2166.
81. Sohrabji F, Greene LA, Miranda RC, et al. Reciprocal regulation of estrogen and NGF receptors by their ligands in PC12 cells. *J Neurobiol* 1994;25:974–988.
82. Cardona-Gómez P, Pérez M, Ávila J, et al. Estradiol inhibits GSK3 and regulates interaction of estrogen receptors, GSK3, and beta-catenin in the hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 2004;25:363–373.
83. Murphy DD, Cole NB, Segal M. Brain-derived neurotrophic factor mediates estradiol-induced dendritic spine formation in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11412–11417.
84. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 13290–13295.
85. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085–1098.
86. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorder indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000;48:766–777.
87. Watters JJ, Campbell JS, Cunningham MJ, et al. Rapid membrane effects of steroids in neuroblastoma cells: Effects of estrogen on mitogen activated protein kinase signalling cascade and c-fos immediate early gene transcription. *Endocrinology* 1997;138:4030–4033.
88. García-Segura LM, Cardona-Gómez P, Naftolin F, et al. Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroendocrinology* 1998; 9:593–597.
89. Gouras GK, Xu H, Gross RS, et al. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer beta-

- amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1202–1205.
90. Zhang L, Li B, Zhao W, et al. Sex-related differences in MAPKs activation in rat astrocytes: Effects of estrogen on cell death. *Mol Brain Res* 2002;103:1–11.
 91. Zhang L, Li B, Ma W, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated derivative (DHEAS) regulate apoptosis during neurogenesis by triggering the Akt signaling pathway in opposing ways. *Mol Brain Res* 2002;98:58–66.
 92. Berman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, et al. Modulation of cognition-specific cortical activity by gonadal steroids: A positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8836–8841.
 93. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *J Am Med Assoc* 1999;281:1197–1202.
 94. Resnick SM, Maki PM, Golski S, et al. Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav* 1998;34:171–182.
 95. Maki PM, Resnick SM. Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiol Aging* 2000; 21:373–383.
 96. Redei E, Li L, Halasz I, et al. Fast glucocorticoid feedback inhibition of ACTH secretion in the ovariectomized rat: Effect of chronic estrogen and progesterone. *Neuroendocrinology* 1994;60: 113–123.
 97. Young EA, Altemus M, Parkinson V, et al. Effects of estrogen antagonists and agonists on the ACTH response to restraint stress in female rats. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:881–891.
 98. Dayas CV, Xu Y, Buller KM, et al. Effects of chronic oestrogen replacement on stress-induced activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis control pathways. *J Neuroendocrinol* 2000; 12:784–794.
 99. Komesaroff PA, Esler M, Clarke IJ, et al. Effects of estrogen and estrous cycle on glucocorticoid and catecholamine responses to stress in sheep. *Am J Physiol* 1998;275:E671–E678.
 100. Burgess LH, Handa RJ. Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology* 1992;131:1261–1269.
 101. Carey MP, Deterd CH, De Koning J, et al. The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *J Endocrinol* 1995;144:311–321.
 102. Viau V, Meaney MJ. Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous cycle in the rat. *Endocrinology* 1991; 129:2503–2511.
 103. Marinari KT, Leschner AI, Doyle MP. Menstrual cycle status and adrenocortical reactivity to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology* 1976;1:213.
 104. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 1999;61:154–162.
 105. Collins A, Eneroth P, Landgren B. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1985;47:512–527.
 106. Ablanalp JM, Livingston L, Rose RM, et al. Cortisol and growth hormone responses to psychological stress during the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1977;39:158–177.
 107. Long TD, Ellingrod VL, Kathol RG, et al. Lack of menstrual cycle effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to insulin-induced hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000; 52:781–787.
 108. Galliven EA, Singh A, Michelson D, et al. Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *J Appl Physiol* 1997;83:1822–1831.
 109. Altemus M, Roca C, Galliven E, et al. Increased vasopressin and adrenocorticotropin responses to stress in the midluteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2525–2530.
 110. Roca CA, Schmidt PJ, Altemus M, et al. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3057–3063.
 111. Keller-Wood M, Silbiger J, Wood CE. Progesterone attenuates the inhibition of adrenocorticotropin responses by cortisol in nonpregnant ewes. *Endocrinology* 1988;123:647–651.
 112. Turner BB. Influence of gonadal steroids on brain corticosteroid receptors: A minireview. *Neurochem Res* 1997;22:1375–1385.
 113. Patchev VK, Almeida OFX. Gonadal steroids exert facilitating and «buffering» effects on

- glucocorticoid-mediated transcriptional regulation of corticotropin-releasing hormone and corticosteroid receptor genes in rat brain. *J Neurosci* 1996;16:7077–7084.
114. Young EA. The role of gonadal steroids in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Crit Rev Neurobiol* 1995;9:371–381.
115. Smith SS, Gong QH, Hsu F-C, et al. GABA_A receptor alpha-4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998;392:926–930.
116. Spruce BA, Baylis PH, Burd J, et al. Variation in osmoregulation of arginine vasopressin during the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 1985;22:37–42.
117. Smith R, Thomson M. Neuroendocrinology of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the puerperium. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1991;5:167–186.
118. Wisner KL, Stowe ZN. Psychobiology of postpartum mood disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:77–89.
119. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, et al. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1054–1059.
120. Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem* 1994;131:99–104.
121. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys: Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051–1957.
122. Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 2003;38:157–160.
123. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992;45:377–392.
124. Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, et al. Premenstrual symptoms in general practice patients: Prevalence and treatment. *J Reprod Med* 1997;42: 637–646.
125. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: Experience from the United States, United Kingdom, and France. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:1043–1052.
126. Gehlert S, Hartlage S. A design for studying the DSM-IV research criteria of premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997;18:36–44.
127. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med* 1999;8: 122–128.
128. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:1–23.
129. Angst J, Sellaro R, Stolar M, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:110–116.
130. López AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4:1241–1243.
131. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
132. *NIMH Premenstrual Syndrome Workshop Guidelines*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health (not published), 1983.
133. Rubinow DR, Hoban MC, Grover GN, et al. Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:5–11.
134. Backstrom T, Sanders D, Leask R, et al. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle: II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1983; 45:503–507.
135. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:259–267.
136. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, et al. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1123–1127.
137. Backstrom T, Aakvaag A. Plasma prolactin and testosterone during the luteal phase in women with premenstrual tension syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1981;6:245–251.
138. Eriksson E, Sundblad C, Lisjo P, et al. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17: 195–204.

139. Bloch M, Schmidt PJ, Su T-P, et al. Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biol Psychiatry* 1998;43: 897-903.
140. Reame NE, Marshall JC, Kelch RP. Pulsatile LH secretion in women with premenstrual syndrome (PMS): Evidence for normal neuroregulation of the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:205-213.
141. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, et al. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: Changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15: 269-277.
142. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP, et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:671-674.
143. Facchinetti F, Martignoni E, Petraglia F, et al. Premenstrual fall of plasma B-endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:570-573.
144. Chuong CJ, Coulam CB, Kao PC, et al. Neuropeptide levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1985;44:760-765.
145. Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, et al. Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. *Neuropsychobiology* 1984;12:16-18.
146. Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, et al. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1988;24:225-233.
147. Malmgren R, Collins A, Nilsson CG. Platelet serotonin uptake and effects of vitamin B6-treatment in premenstrual tension. *Neuropsychobiology* 1987;18:83-88.
148. Veeninga AT, Westenberg HGM. Serotonergic function and late luteal phase dysphoric disorder. *Psychopharmacology* 1992;108:153-158.
149. Tulenheimo A, Laatikainen T, Salminen K. Plasma β -endorphin immunoreactivity in premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94: 26-29.
150. Hamilton JA, Gallant S. Premenstrual symptom changes and plasma β -endorphin/ β -lipotropin throughout the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:505-514.
151. Schechter D, Strasser TJ, Endicott J, et al. Role of ovarian steroids in modulating mood in premenstrual syndrome. Abstracts of the Society of Biological Psychiatry 51st Annual Meeting 1996;646.
152. Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, et al. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:576-586.
153. Wang M, Seippel L, Purdy RH, et al. Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: Study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5α -pregnane-3,20-dione and 3α -hydroxy- 5α -pregnan-20-one. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 1076-1082.
154. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986;232:1004-1007.
155. Smith SS, Gong QH, Li X, et al. Withdrawal from 3α -OH- 5α -pregnan-20-one using a pseudopregnancy model alters the kinetics of hippocampal GABA_A-gated current and increases the GABA_A receptor $\alpha 4$ subunit in association with increased anxiety. *J Neurosci* 1998;18: 5275-5284.
156. Ströhle A, Romeo E, Hermann B, et al. Concentrations of 3α -reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry* 1999;45:274-277.
157. Romeo E, Brancati A, De Lorenzo A, et al. Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:366-369.
158. Romeo E, Strohle A, Spalletta G, et al. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155:910-913.
159. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3239-3244.
160. Bitran D, Purdy RH, Kellogg CK. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABA_A receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45:423-428.
161. Bitran D, Hilvers RJ, Kellogg CK. Anxiolytic effects of 3α -hydroxy- $5\alpha[\beta]$ -pregnan-20-one: Endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA_A receptor. *Brain Res* 1991;561: 157-161.
162. Wieland S, Lan NC, Mirasedeghi S, et al. Anxiolytic activity of the progesterone metabolite 5α -pregnan- 3α -ol-one. *Brain Res* 1991;565: 263-268.

163. Purdy RH, Morrow AL, Moore PH Jr, et al. Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4553–4557.
164. Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, et al. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:12599–13604.
165. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13512–13517.
166. Sundstrom I, Andersson A, Nyberg S, et al. Patients with premenstrual syndrome have a different sensitivity to a neuroactive steroid during the menstrual cycle compared to control subjects. *Neuroendocrinology* 1998;67:126–138.
167. Sundstrom I, Nyberg S, Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:370–381.
168. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:709–714.
169. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, et al. Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. *Eur J Endocrinol* 2000;142:269–273.
170. Bicikova M, Dibbelt L, Hill M, et al. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm Metab Res* 1998;30:227–230.
171. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:788–797.
172. Schmidt PJ, Purdy RH, Moore PH Jr, et al. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1256–1260.
173. Wang G-J, Volkow ND, Overall J, et al. Reproducibility of regional brain metabolic responses to lorazepam. *J Nucl Med* 1996;37:1609–1613.
174. Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: An open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:73–88.
175. Rubinow DR, Schmidt PJ. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:648–659.
176. Redei E, Freeman EW. Preliminary evidence for plasma adrenocorticotropin levels as biological correlates of premenstrual symptoms. *Acta Endocrinol* 1993;128:536–542.
177. Rosenstein DL, Kalogeras KT, Kalafut M, et al. Peripheral measures of arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide and adrenocorticotrophic hormone in premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:347–359.
178. Rabin DS, Schmidt PJ, Campbell G, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1158–1162.
179. Facchinetti F, Fioroni L, Martignoni E, et al. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1994;56:418–422.
180. Eriksson E, Alling C, Andersch B, et al. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites: A preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:201–213.
181. Parry BL, Gerner RH, Wilkins JN, et al. CSF and endocrine studies of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1991;5:127–137.
182. Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, et al. TSH and prolactin responses to TRH in patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1987;144:480–484.
183. Lee KA, Shaver JF, Giblin EC, et al. Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep* 1990;13:403–409.
184. Howard R, Mason P, Taghavi E, et al. Brainstem auditory evoked responses (BAERs) during the menstrual cycle in women with and without premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1992;32:682–690.
185. Parry BL, Berga SL, Kripke DF, et al. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1139–1146.
186. Parry BL, Mendelson WB, Duncan WB, et al. Longitudinal sleep EEG, temperature, and activity measurements across the menstrual cycle in patients with premenstrual depression and in age-matched controls. *Psychiatry Res* 1989;30:285–303.
187. Sherwood RA, Rocks BF, Stewart A, et al. Magnesium and the premenstrual syndrome. *Ann Clin Biochem* 1986;23:667–670.

188. Rosenstein DL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Magnesium measures across the menstrual cycle in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 1994; 35:557–561.
189. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, et al. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1174–1179.
190. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, et al. The premenstrual syndrome: Effects of «medical ovariectomy». *N Engl J Med* 1984;311:1345–1349.
191. Hammarback S, Backstrom T. Induced anovulation as a treatment of premenstrual tension syndrome: A double-blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:159–166.
192. Brown CS, Ling FW, Andersen RN, et al. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: Effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:779–786.
193. West CP, Hillier H. Ovarian suppression with the gonadotrophin-releasing hormone agonist goserelin (Zoladex) in management of the premenstrual tension syndrome. *Hum Reprod* 1994;9:1058–1063.
194. Hussain SY, Massil JH, Matta WH, et al. Buserelin in premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:57–64.
195. Mortola JF, Girton L, Fischer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;71:252A–252F.
196. Bancroft J, Boyle H, Warner P, et al. The use of an LHRH agonist, buserelin, in the long-term management of premenstrual syndromes. *Clin Endocrinol* 1987;27:171–182.
197. Mezrow G, Shoupe D, Spicer D, et al. Depot leuprolide acetate with estrogen and progestin add-back for long-term treatment of premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1994;62:932–937.
198. Sarno AP, Miller EJ Jr, Lundblad EG. Premenstrual syndrome: Beneficial effects of periodic, low-dose danazol. *Obstet Gynecol* 1987;70:33–36.
199. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril* 1991;56:1066–1069.
200. Casson P, Hahn PM, VanVugt DA, et al. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:99–105.
201. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:105–109.
202. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:209–216.
203. Muse K. Gonadotropin-releasing hormone agonist-suppressed premenstrual syndrome (PMS): PMS symptom induction by estrogen, progestin, or both. *Abstr Soc Gynecol Investig* 1989;118.
204. Ho HP, Olsson M, Westberg L, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: An animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacology* 2001;24:502–510.
205. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: A systematic review. *Lancet* 2000;356:1131–1136.
206. Steege JF, Stout AL, Knight DL, et al. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:168–172.
207. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:146–152.
208. Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, et al. Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1987;70:533–537.
209. Ashby CR Jr, Carr LA, Cook CL, et al. Alteration of 5-HT uptake by plasma fractions in the premenstrual syndrome. *J Neural Transm* 1990;79:41–50.
210. Bixo M, Allard P, Backstrom T, et al. Binding of [3 H]paroxetine to serotonin uptake sites and of [3 H]lysergic acid diethylamide to 5-HT_{2A} receptors in platelets from women with premenstrual dysphoric disorder during gonadotropin releasing hormone treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:551–564.
211. Yatham LN. Is 5-HT_{1A} receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. *Can J Psychiatry* 1993;38:662–664.
212. Adell A, Celada P, Abellán MT, et al. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Rev* 2002;39:154–180.

213. Sibille E, Pavlides C, Benke D, et al. Genetic inactivation of the serotonin_{1A} receptor in mice results in downregulation of major GABA_A receptor α subunits, reduction of GABA_A receptor binding and benzodiazepine-resistant anxiety. *J Neurosci* 2000;20:2758–2765.
214. Kishimoto K, Koyama S, Akaike N. Presynaptic modulation of synaptic gamma-aminobutyric acid transmission by tandospirone in rat basolateral amygdala. *Eur J Pharmacol* 2000;407:257–265.
215. Koyama S, Kubo C, Rhee J-S, et al. Presynaptic serotonergic inhibition of GABAergic synaptic transmission in mechanically dissociated rat basolateral amygdala neurons. *J Physiol* 1999;518(2):525–538.
216. Stutzmann GE, LeDoux JE. GABAergic antagonists block the inhibitory effects of serotonin in the lateral amygdala: A mechanism for modulation of sensory inputs related to fear conditioning. *J Neurosci* 1999;19:RC8 1–RC8 4.
217. Gulinello M, Gong QH, Li X, et al. Short-term exposure to a neuroactive steroid increases $\alpha 4$ GABA_A receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat. *Brain Res* 2001;910:55–66.
218. Halbreich U, Petty F, Yonkers K, et al. Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:718–720.
219. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, et al. Effects of ovarian hormone on human cortical excitability. *Ann Neurol* 2002;51:599–603.
220. Sundstrom I, Ashbrook D, Backstrom T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: A pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:25–38.
221. Freeman EW. Premenstrual syndrome: Current perspectives on treatment and etiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:147–153.
222. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994;32:37–44.
223. Roca CA, Schmidt PJ, Smith MJ, et al. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1876–1881.
224. Endicott J, Halbreich U. Retrospective report of premenstrual depressive changes: Factors affecting confirmation by daily ratings. *Psychopharmacol Bull* 1982;18:109–112.
225. Altshuler LL, Hendrick V, Parry B. Pharmacological management of premenstrual disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1995;2:233–245.
226. Rausch JL, Parry BL. Treatment of premenstrual mood symptoms. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:829–839.
227. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:1529–1534.
228. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1997;278:983–988.
229. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, et al. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: Effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444–452.
230. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:290–293.
231. Su T-P, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:346–356.
232. Sundblad S, Modigh K, Andersch B, et al. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: A placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:39–47.
233. Wood SH, Mortola JF, Chan Y-F, et al. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol* 1992;80:339–344.
234. Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist in treatment of premenstrual symptoms: With and without comorbidity of depression: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 1993;54:192–195.
235. Roca CA, Schmidt PJ, Rubinow DR. A follow-up study of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1999;60:763–766.
236. Wittchen H-U, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32:119–132.
237. Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome-evidence for symptom stability across cycles. *Am J Psychiatry* 1997;154:1741–1746.
238. Stout AL, Steege JF, Blazer DG, et al. Comparison of lifetime psychiatric diagnoses in premenstrual syndrome clinic and community samples. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:517–522.

239. Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S. Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: A preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2001;57:1571–1578.
240. DeJong R, Rubinow DR, Roy-Byrne PP, et al. Premenstrual mood disorder and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1985;142:1359–1361.
241. Cutrona CE. Causal attributions and perinatal depression. *J Abnorm Psychol* 1983;92:161–172.
242. Kumar R, Mordecai Robson K. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984;144:35–47.
243. O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:569–573.
244. Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Postpartum depression. *N Engl J Med* 2002;347:194–199.
245. Brockington IF, Winokur G, Dean C. Puerperal psychosis. In: Brockington IF, Kumar R (eds.), *Motherhood and Mental Illness*. London: Academic Press, 1982, pp. 37–69.
246. Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 1993;163:27–31.
247. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, et al. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol* 1991;100:63–73.
248. Josefsson A, Berg G, Nordin C, et al. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:251–255.
249. Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *Br Med J* 2001;323:257–260.
250. Yonkers KA, Ramin SM, Rush AJ, et al. Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system. *Am J Psychiatry* 2001;158:1856–1863.
251. Halbreich U. Prevalence of mood symptoms and depressions during pregnancy: Implications for clinical practice and research. *CNS Spectr* 2004;9:177–184.
252. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150:662–673.
253. Nolen-Hoeksema S, Grayson C, Larson J. Explaining the gender difference in depressive symptoms. *J Person Soc Psychol* 1999;77:1061–1072.
254. Harris B, Lovett L, Smith J, et al. Cardiff puerperal mood and hormone study. III. Postnatal depression at 5 to 6 weeks postpartum, and its hormonal correlates across the peripartum period. *Br J Psychiatry* 1996;168:739–744.
255. Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L, et al. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:465–475.
256. Wieck A, Kumar R, Hirst AD, et al. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *Br Med J* 1991;303:613–616.
257. Maus M, Bertrand P, Drouva S, et al. Differential modulation of D1 and D2 dopamine-sensitive adenylate cyclases by 17 β -estradiol in cultured striatal neurons and anterior pituitary cells. *J Neurochem* 1989;52:410–418.
258. Luisi S, Petraglia F, Benedetto C, et al. Serum allopregnanolone levels in pregnant women: Changes during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2429–2433.
259. Pearson Murphy BE, Steinberg SI, Hu FY, et al. Neuroactive ring A-reduced metabolites of progesterone in human plasma during pregnancy: Elevated levels of 5 α -dihydroprogesterone in depressed patients during the latter half of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5981–5987.
260. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:824–930.
261. Bonnin F. Cortisol levels in saliva and mood changes in early puerperium. *J Affect Disord* 1992;26:231–240.
262. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, et al. Prospective study of postpartum blues: Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:801–806.
263. Kuevi V, Causon R, Dixson AF, et al. Plasma amine and hormone changes in «post-partum blues». *Clin Endocrinol* 1983;19:39–46.
264. Harris B, Lovett L, Newcombe RG, et al. Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *Br Med J* 1994;308:949–953.
265. Feksi A, Harris B, Walker RF, et al. «Maternity blues» and hormone levels in saliva. *J Affect Disord* 1984;6:351–355.
266. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, et al. The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal

- axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol* 1996;44:419–428.
267. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, et al. Hypothalamic cortico-releasing hormone suppression during the postpartum period: Implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1912–1917.
268. O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1039–1045.
269. Appleby L, Warner R, Whitton A, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *Br Med J* 1997;314:932–936.
270. Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930–933.
271. Ahokas A, Aito A, Rimón R. Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:166–169.
272. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, et al. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol: A preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:332–336.
273. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414–420.
274. Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, et al. Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995;38:814–818.
275. Wisner KL, Perel JM, Piendl KS, et al. Prevention of postpartum depression: A pilot randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2004;161:1290–1292.
276. Ogrodniczuk JS, Piper WE. Preventing postnatal depression: A review of research findings. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11:291–307.
277. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608–620.
278. Wisner KL, Hanusa BH, Peindl KS, et al. Prevention of postpartum episodes in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004;56:592–596.
279. Burt VK, Suri R, Altschuler L, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001–1009.
280. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake use during pregnancy and new born neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368–375.
281. Marks MN, Wieck A, Checkley SA, et al. Contribution of psychological and social factors to psychotic and non-psychotic relapse after childbirth in women with previous histories of affective disorders. *J Affect Disord* 1992;29:253–263.
282. Davidson J, Robertson E. A follow-up study of post partum illness, 1946–1978. *Acta Psychiatr Scand* 1985;71:451–457.
283. Garvey MJ, Tuason VB, Lumry AE, et al. Occurrence of depression in the postpartum state. *J Affect Disord* 1983;5:97–101.
284. Grace SL, Evidar A, Stewart DE. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: A review and critical analysis of the literature. *Arch Womens Men Health* 2003;6:263–274.
285. McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soc Behav* 1987;28: 345–363.
286. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba project: A re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992;14:143–155.
287. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, et al. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214–220.
288. Matthews KA. Myths and realities of the menopause. *Psychosom Med* 1992;54:1–9.
289. Hunter M. The South-East England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992;14:117–126.
290. Stewart DE, Boydell K, Derzko C, et al. Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:213–220.
291. Dennerstein L, Smith AMA, Morse C, et al. Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 1993;159:232–236.
292. Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994;164:513–516.
293. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988;18:141–153.

294. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85–96.
295. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: A multiethnic community study. *Am J Publ Health* 2001;91:1435–1442.
296. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345–356.
297. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:62–70.
298. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: The PRIME-MD 100 study. *J Am Med Assoc* 1994;272:1749–1756.
299. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, et al. Subsyndromal symptomatic depression: A new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994;55:18–28.
300. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, et al. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:637–643.
301. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:685–698.
302. Broadhead WE, Blazer DG, George LK, et al. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *J Am Med Assoc* 1990;264:2524–2528.
303. Judd LL, Paulus MP, Wells KB, et al. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 1996;153:1411–1417.
304. Angst J. Minor and recurrent brief depression. In: Akiskal HS, Cassano GB (eds.), *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions*. New York: The Guilford Press, 1997, pp. 183–190.
305. Kendler KS, Gardner CO Jr. Boundaries of major depression: An evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 1998;155:172–177.
306. Akiskal HS, Judd LL, Gillin C, et al. Subthreshold depressions: Clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *J Affect Disord* 1997;45:53–63.
307. Kumar A, Jin Z, Bilker W, et al. Late-onset minor and major depression: Early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7654–7658.
308. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988;50:627–633.
309. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: Impact on 6-month survival. *J Am Med Assoc* 1993;270:1819–1825.
310. Schmidt PJ, Rubinow DR. Mood and the perimenopause. *Contemp Ob Gyn* 1994;39:68–75.
311. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gen Based Med* 2001;10:843–848.
312. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, et al. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:1842–1846.
313. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529–534.
314. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:627–632.
315. Brincat M, Studd JW, O'Dowd T, et al. Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms: A prospective study. *Lancet* 1984;1:16–18.
316. Montgomery JC, Brincat M, Tapp A, et al. Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet* 1987;1:297–299.
317. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, et al. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:991–995.
318. Sherwin BB, Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:153–160.
319. Brambilla F, Maggioni M, Ferrari E, et al. Tonic and dynamic gonadotropin secretion in depressive and normothymic phases of affective disorders. *Psychiatry Res* 1990;32:229–239.

320. Amsterdam JD, Winokur A, Lucki I, et al. Neuroendocrine regulation in depressed postmenopausal women and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:43–49.
321. Altman N, Sachar EJ, Gruen PH, et al. Reduced plasma LH concentration in postmenopausal depressed women. *Psychosom Med* 1975;37:274–276.
322. Guicheney P, Léger D, Barrat J, et al. Platelet serotonin content and plasma tryptophan in peri- and postmenopausal women: Variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms. *Eur J Clin Investig* 1988;18:297–304.
323. Ballinger S. Stress as a factor in lowered estrogen-levels in the early postmenopause. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:95–113.
324. Huerta R, Mena A, Malacara JM, et al. Symptoms at perimenopausal period: Its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function, and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:135–148.
325. Saletu B, Brandstatter N, Metka M, et al. Hormonal, syndromal and EEG mapping studies in menopausal syndrome patients with and without depression as compared with controls. *Maturitas* 1996;23:91–105.
326. Barrett-Connor E, Von Muhlen D, Laughlin GA, et al. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: The Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:685–691.
327. Cawood EHH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol Med* 1996;26:925–936.
328. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, et al. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:907–920.
329. Majewska MD, Demirgören S, Spivak CE, et al. The neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate is an allosteric antagonist of the GABA_A receptor. *Brain Res* 1990;526:143–146.
330. Compagnone NA, Mellon SH. Dehydroepiandrosterone: A potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4678–4683.
331. Baulieu E-E, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4089–4091.
332. Robel P, Baulieu E-E. Neurosteroids, biosynthesis and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:1–8.
333. Zwain IH, Yen SSC. Dehydroepiandrosterone: Biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 1999;140:880–887.
334. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1360–1367.
335. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999;156:646–649.
336. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:311–318.
337. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Dehydroepiandrosterone treatment of mid-life dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1533–1541.
338. Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, et al. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2363–2367.
339. Goodyer IM, Herbert J, Altham PME, et al. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychol Med* 1996;26:245–256.
340. Goodyer IM, Herbert J, Altham PME. Adrenal steroid secretion and major depression in 8- to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychological Medicine* 1998;28:265–273.
341. Ferrari E, Locatelli M, Arcaini A, et al. Chronobiological study of some neuroendocrine features of major depression in elderly people. Abstracts of the 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1997.
342. Heuser I, Deuschle M, Luppá P, et al. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3130–3133.
343. Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: The Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3561–3568.

344. Cumming DC, Rebar RW, Hopper BR, et al. Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1069–1071.
345. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1016–1023.
346. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, et al. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59: 551–555.
347. Orentreich N, Brind JL, Vogelman JH, et al. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1002–1004.
348. Belanger A, Candas B, Dupont A, et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1086–1090.
349. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:189–212.
350. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002;63:45–48.
351. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406–412.
352. Appleby L, Montgomery J, Studd J. Oestrogens and affective disorders. In: Studd J (ed.), *Progress in Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, pp. 289–302.
353. Amsterdam J, García-España F, Fawcett J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11–17.
354. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97–106.
355. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:393–399.
356. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: A preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003;160: 1519–1522.
357. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–333.
358. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's health initiative memory study. *J Am Med Assoc* 2004; 291:2947–2958.
359. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's health initiative memory study. *J Am Med Assoc* 2004;291:2959–2968.
360. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:2651–2662.
361. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701–1712.
362. Fava M, Abraham M, Alpert J, et al. Gender differences in Axis I comorbidity among depressed outpatients. *J Affect Disord* 1996;38:129–133.
363. Rubinow DR, Schmidt PJ. Hormone replacement therapy: The last waltz or a new step? *Science SAGE* [Online]. 2004.
364. Naftolin F, Taylor HS, Karas R, et al. The women's health initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;81:1498–1501.
365. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP, et al. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:519–526.
366. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: Associations across the reproductive cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993;23: 157–162.

367. Collins A, Landgren B-M. Reproductive health, use of estrogen and experience of symptoms in perimenopausal women: A population-based study. *Maturitas* 1995;20:101–111.
368. Soares CD, Almeida OP. Depression during the perimenopause. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:306.
369. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685–691.
370. Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, et al. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: The Harvard study of mood and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:418–424.
371. Warner P, Bancroft J, Dixson A, et al. The relationship between perimenstrual depressive mood and depressive illness. *J Affect Disord* 1991;23:9–23.
372. Smith RNJ, Studd JWW, Zamblera D, et al. A randomised comparison over 8 months of 100 µg and 200 µg twice weekly doses of transdermal oestradiol in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:475–484.
373. Watson NR, Savvas M, Studd JWW, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989;2:730–732.
374. Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause: A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996;41:633–639.
375. Schmidt PJ, Rubinow DR. Parallels between premenstrual syndrome and psychiatric illness. In: Smith S, Schiff I (eds.), *Modern Management of Premenstrual Syndrome*. New York: W.W. Norton & Company, 1993, pp. 71–81.
376. Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, et al. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:663–679.
377. Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord* 1993;29:193–200.
378. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: How are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 3): 62–67.
379. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.
380. Kim DR, Gyulai L, Freeman EW, et al. Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Arch Womens Ment Health* 2004;7:37–47.
381. Philipps LHC, O'Hara MW. Prospective study of postpartum depression: 4 1/2-year follow-up of women and children. *J Abnorm Psychol* 1991; 100:151–155.
382. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, et al. Timing of depression recurrence in the first year after birth. *J Affect Disord* 2004;78:249–252.
383. Jones I, Craddock N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: Results of a family study. *Am J Psychiatry* 2001;158:913–917.
384. Praschak-Rieder N, Willeit M, Neumeister A, et al. Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2001;63:239–242.
385. Smith PJ, Haq MA, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*, in press.
386. Rubinow DR, Roy-Byrne PP. Premenstrual syndromes: Overview from a methodologic perspective. *Am J Psychiatry* 1984;141:163–172.
387. Malikian JE, Hurt S, Endicott J, et al. Premenstrual dysphoric changes in depressed patients. Abstracts of the American Psychiatric Association 142nd Annual Meeting 1989;128.
388. Dalton K. Comparative trials of new oral progestogenic compounds in treatment of premenstrual syndrome. *Br Med J* 1959;5162: 1307–1309.
389. Janowsky DW, Gorney R, Castelnovo-Tedesco P, et al. Premenstrual-menstrual increases in psychiatric admission rates. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:189–191.
390. Mandell AJ, Mandell MP. Suicide and the menstrual cycle. *J Am Med Assoc* 1967;200:792–793.
391. Tonks CM, Rack PH, Rose MJ. Attempted suicide in the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 1968;11: 319–323.
392. Vanezis P. Deaths in women of reproductive age and relationship with menstrual cycle phase. An autopsy study of cases reported to the coroner. *Forensic Sci Int* 1990;47:39–57.
393. Metz A, Sichel DA, Goff DC. Postpartum panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1988;49:278–279.
394. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Prevalence and correlates of panic attacks

- in postmenopausal women: Results from an ancillary study to the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2003;163:2041–2050.
395. Cameron OG, Kuttlesch D, McPhee K, et al. Menstrual fluctuation in the symptoms of panic anxiety. *J Affect Disord* 1988;15:169–174.
396. Cook BL, Noyes R Jr, Garvey MJ, et al. Anxiety and the menstrual cycle in panic disorder. *J Affect Disord* 1990;19:221–226.
397. Stein MB, Schmidt PJ, Rubinow DR, et al. Panic disorder and the menstrual cycle: Panic disorder patients, healthy control subjects, and patients with premenstrual syndrome. *Am J Psychiatry* 1989;146:1299–1303.
398. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769–773.
399. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093–1099.
400. Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986;143:18–23.
401. Cohen LS, Nonacs RM, Bailey JW, et al. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: A preliminary prospective study. *Arc Womens Ment Health* 2004;7:217–221.
402. Grof P, Robbins W, Alda M, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;61:31–39.
403. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179–184.
404. Viguera AC, Cohen LJ, Tondo L, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder: Letter to the editor. *J Affect Disord* 2002;72:107–108.
405. Reich T, Winokur G. Postpartum psychoses in patients with manic depressive disease. *J Nerv Ment Dis* 1970;151:60–68.
406. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2):29–33.
407. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Archiv Fur Neurologie und Psychiatrie* 1995;146:5–16.
408. Angst J. The course of affective disorders. II: Typology of bipolar manic-depressive illness. *Archiv Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1978;226:65–73.
409. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmako-psychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13:156–167.
410. Freeman MP, Wosnitzer Smith K, Freeman SA, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002;63:284–287.

SECCIÓN III

*Trastornos
cardiovasculares
y cerebrovasculares*

CAPÍTULO 10

Enfermedad cardiovascular y trastornos afectivos

KAREN E. JOYNT, K. R. R. KRISHAN Y CHRISTOPHER M. O'CONNOR

► INTRODUCCIÓN

La depresión y la enfermedad cardiovascular (ECV) son dos de los problemas sanitarios de mayor prevalencia en la nación. La depresión, que afecta cada año a 18.8 millones de norteamericanos,¹ supone unos gastos directos e indirectos que superan 40 000 millones de dólares anuales² y es la primera causa de discapacidad en todo el mundo.³ La ECV, que afecta cada año a 64.4 millones de norteamericanos, es la primera causa de muerte y de hospitalización en los Estados Unidos, y fue responsable en el año 2001 de 931 108 muertes, 6.2 millones de altas hospitalarias y de un gasto de 368 400 millones de dólares.⁴

Siendo la depresión más prevalente en personas con ECV que en la población general, puede además predisponer al desarrollo de ECV y es un parámetro de predicción independiente de evolución desfavorable en pacientes que sufren enfermedad cardiovascular.⁵⁻⁷ El objetivo de este capítulo es proporcionar al clínico una panorámica de la conexión epidemiológica entre ECV y depresión, así como presentar la investigación disponible que podría arrojar luz sobre los mecanismos que subyacen a este vínculo. Este capítulo tratará además acerca de las complejidades del diagnóstico de la depresión en pacientes con ECV, y revisará los estudios que han investigado el

tratamiento de la depresión en pacientes con ECV. Por último, se hará un esbozo de algunos de los ámbitos en los que se podría concentrar la investigación del futuro con el fin de entender mejor la naturaleza y la conexión entre estos dos procesos importantes y frecuentes.

► DEMOSTRACIÓN DEL VÍNCULO ENTRE ECV Y DEPRESIÓN

Varios estudios han demostrado que la depresión es más frecuente en pacientes con ECV que en la población general. Según el *National Institute of Mental Health*, en un año dado, el 5% de la población adulta sufre un trastorno depresivo mayor (TDM).¹ Por el contrario, estudios realizados en el transcurso de la última década que han investigado la depresión en personas con ECV han descrito unas cifras de prevalencia relativamente coherentes del 16 al 30%⁸⁻²¹ (Tabla 10-1). Está claro que la depresión es un problema común e importante en el seno de la población de pacientes con ECV. Sin embargo, se debe señalar que resulta hasta cierto punto problemático comparar los estudios por las diferencias metodológicas, que comprenden la diversidad de las poblaciones de pacientes, la falta de información respecto a la gravedad de la ECV de los pacientes y la utilización de numerosos instrumentos diag-

► **TABLA 10-1** PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN EL CONTEXTO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Autor (año)	N	Población de pacientes	Instrumento diagnóstico	Prevalencia de depresión
Barefoot y cols. (1996) ⁸	1250	Ingresados para angiografía, CI presente	Zung, SDS	25.7% leve, 11.2% moderada/grave
Burg y cols. (2003) ⁹	89	Ingresados para derivación coronaria no urgente	BDI	28.1%
Bush y cols. (2001) ¹⁰	271	Ingresados por IAM	BDI, entrevista	19.9% por BDI, 9.5% de depresión mayor por entrevista
Connerney y cols. (2001) ¹¹	309	Postderivación coronaria	BDI, DIS	20% de depresión mayor por DIS
Frasure-Smith y cols. (1993) ¹²	222	Ingresados por IAM	DIS	16%
Frasure-Smith y cols. (1995) ¹³	222	Ingresados por IAM	BDI	16%
Kaufmann y cols. (1999) ¹⁴	391	Ingresados por IAM	DIS	27.2%
Lane y cols. (2001) ¹⁵	288	Ingresados por IAM	BDI	30.9%
Lane y cols. (2002) ¹⁶	288	Ingresados por IAM	BDI	29.9%
Lesperance y cols. (2000) ¹⁷	430	Ingresados por angina inestable	BDI	41.4%
Lesperance y cols. (2002) ¹⁸	896	Ingresados por IAM	BDI	23.5% leve, 8.8% moderada/grave
Mayou y cols. (2000) ¹⁹	344	Ingresados por IAM	HAD	7.6% probable, 9.9% límite
Penninx y cols. (2001) ²⁰	2847	Muestra comunitaria	CES-D, entrevista	17.8% menor, 2.4% mayor entre quienes tienen cardiopatía
Strick y cols. (2003) ²¹	318	Un mes después del primer IAM	SCL-90	47.1%

Abreviaturas: BDI, *Inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory)*; CES-D, *Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (Center for Epidemiological Studies Depression Scale)*; CI, *Cardiopatía isquémica*; DIS, *Programa de entrevista diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule)*; HAD, *Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale)*; IAM, *Infarto agudo del miocardio*; NS, *No significativa*; SCL-90, *Lista de control de síntomas de 90 ítems (90-item Symptom Check List)*; SDS, *Escala autoevaluada de depresión (Self-Rating Depression Scale)*.

nósticos. La diferencia de las tasas publicadas de prevalencia en las poblaciones de pacientes ingresados frente a los pacientes ambulatorios merece mención especial; mientras que los estudios con pacientes ingresados que han

publicado los índices de depresión mayor y menor han señalado cifras de depresión mayor de entre el 8 y 20%,^{8,10,11,18} el único gran estudio de ámbito comunitario notificó una tasa de depresión de sólo el 2.4%.²⁰

Quizá invitan aún más a la reflexión estudios recientes que sugieren que la depresión podría aumentar de hecho el riesgo de un individuo de desarrollar ECV en el futuro^{20,22-34} (Tabla 10-12). El estudio más prolongado incluyó 1190 estudiantes de Medicina varones y realizó un seguimiento durante 37 años; esta investigación mostró que la depresión notificada por los propios afectados se asocia a un riesgo relativo (RR) de infarto agudo de miocardio (IAM) de 2.12.²⁷ En un estudio realizado por Ferketich y cols., en el que se incluyeron casi 8000 pacientes con un promedio de 55 años de edad, la depresión confería en ambos sexos un riesgo relativo de 1.7 de incidencia de cardiopatía isquémica (CI), con un aumento del riesgo de mortalidad por CI sólo en varones (RR = 2.34).²⁶ Esto puede deberse en parte al hecho de que en las mujeres la ECV suele desarrollarse a una edad más avanzada que en los varones; por lo tanto, es posible que sus episodios morbosos no hayan sido capturados en el período de seguimiento. Un estudio realizado por Whooley y Browner sobre 7518 mujeres de más de 67 años demostró un RR de 2.14 en la mortalidad por todas las causas y de 1.8 en la mortalidad por ECV en las que estaban deprimidas.³⁴ Sin embargo, los resultados han sido discordantes; Wasserthiel-Smoller y cols. encontraron una asociación significativa en mujeres pero no en varones,³³ mientras que Penninx y cols. informaron de resultados significativos en hombres pero no en mujeres, y en la depresión aguda pero no en la depresión crónica.²⁹ En su mayor parte, estos estudios epidemiológicos empleaban instrumentos de autoevaluación por los propios pacientes para valorar la depresión, y por lo tanto pueden no ser tan específicos como una entrevista diagnóstica. La principal ventaja de estos estudios es su gran tamaño, que potencia su capacidad de detectar un efecto. Sin embargo, se ha de señalar que los estudios de este tipo pueden sufrir un sesgo de publicación, es decir, que se publiquen de manera preferente aquellos análisis en los que se encuentran asociaciones significativas y no los que demuestran la ausencia de un vínculo.

La depresión puede también conferir un pronóstico desfavorable a los pacientes con ECV previa⁸⁻²¹ (Tabla 10-3). Aunque muchos estudios se ven limitados por el escaso número de episodios, los autores han descrito que la depresión se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad de 1.5 a 4 veces. En el mayor estudio realizado en pacientes ingresados por Barefoot y cols. sobre 1250 ingresados para angiografía, los autores encontraron que la depresión leve se asociaba a un RR de muerte de origen cardíaco de 1.57 a lo largo de más de 10 años de seguimiento, y que la depresión mayor se asoció a un RR de 1.78.⁸ En un grupo de 271 pacientes quirúrgicos, Bush y cols. describieron que la presencia de cualquier depresión conllevaba un RR de 3.5 en la mortalidad por todas las causas en los 4 meses posteriores a la cirugía de derivación coronaria.¹⁰ Lesperance y cols. publicaron datos sobre 896 pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio y demostraron que, a lo largo de 5 años de seguimiento, la depresión leve (RR = 2.35) y la depresión moderada a grave (RR = 3.57) se asociaba a un aumento del riesgo de muerte de origen cardíaco.¹⁸ No obstante también en esto ha habido resultados negativos. Lane y cols. publicaron que la depresión carecía de impacto sobre la mortalidad por todas las causas a los 12 meses¹⁵ o 3 años¹⁶ en un grupo de 288 pacientes post-IAM, mientras que Mayou y cols. demostraron que un índice combinado de depresión y ansiedad no se asociaba a un pronóstico diferente, a lo largo de 6 meses de seguimiento, en 344 pacientes en el postinfarto.¹⁹ A medida que la supervivencia sigue mejorando en el período postinfarto inmediato, con una disminución del número de episodios anuales en la población que ha sufrido un IAM, es probable que sean necesarios tamaños muestrales mayores y períodos de seguimiento más prolongados para proporcionar datos más precisos y completos respecto a la magnitud exacta de las consecuencias pronósticas negativas de la depresión en la ECV.

En resumen, los datos disponibles sugieren que la depresión es frecuente en pacientes con

► **TABLA 10-2** IMPACTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Autor (año)	N	Población de pacientes	Instrumento diagnóstico	Seguimiento (media o mediana)	Parámetro principal	Registro relativo (ajustado cuando está disponible) para el parámetro principal frente a ausencia de depresión. Valores de $P \leq 0.05$ si no se indica lo contrario
Anda y cols. (1993) ²² Ariyo y cols. (2000) ²³	2832 4493	45-77 años edad 65 años y más	GWS CES-D	12.4 años 6 años	CI mortal y no mortal Desarrollo de ECV, mortalidad por todas causas	1.50 1.15 para ECV, 1.16 para mortalidad
Aromaa y cols. (1994) ²⁴ Barefoot y Schroll (1996) ²⁵	5355 730	Edades 40-64 Nacidos en 1914	PSE MMPI	6.6 años Máximo 27 años	IAM mortal y no mortal IAM mortal y no mortal	2.62 en varones, 1.90 en mujeres 1.7 para diferencia de 2 DE en puntuación de depresión
Ferketich y cols. (2000) ²⁶	7893	Participantes en NHANES I, promedio de edad 55	CES-D	8.3 años	Incidencia de CI y mortalidad	Incidencia de CI 1.73 mujeres y 1.71 en hombres, NS en mujeres y 2.34 en hombres para mortalidad por CI
Ford y cols. (1998) ²⁷	1190	Sólo varones, incluidos en un promedio de edad de 26 años	Depresión notificada por ellos mismos	37 años	Incidencia de CI, IAM	2.12 para incidencia de CI, 2.12 para incidencia de IAM
Mendes de Leon y cols. (1998) ²⁸	2812	65 años de edad y más	CES-D	Máximo 9 años	Incidencia de CI, mortalidad por CI	1.03 por unidad de aumento de la puntuación de CES-D tanto para la incidencia y la mortalidad, NS en varones
Penninx y cols. (1998) ²⁹	3701	70 años de edad y más	CES-D	4 años	Episodios de ECV, mortalidad por ECV	Nueva depresión: 2.07 para episodios de ECV y 1.74 para la mortalidad por ECV en varones, NS en mujeres; depresión crónica: NS
Pratt y cols. (1996) ³⁰	1551	18 años de edad y más	DIS	Máximo 12 años	IAM	OR = 4.54
Schwartz y cols. (1998) ³¹	2960	65 años de edad y más	CES-D	3 años	IAM	2.23
Sesso y cols. (1998) ³²	1305	Sólo varones, edades 40-90	MMPI-2	7 años	CI total, CI total y angina	NS para CI, 2.07 para CI total y angina
Wassertheil-Smoller y cols. (1996) ³³	4736	60 años de edad y más, hipertensos	CES-D	Máximo 5 años	IAM o ictus 5 años	CES-D inicial NS, 1.2 por 5 unidades de aumento en el CES-D en mujeres, NS en varones
Wholey y Browner (1998) ³⁴	7518	Sólo mujeres, 67 años de edad o más	GDS	6 años	Mortalidad por todas las causas, mortalidad por ECV	2.14 para la mortalidad por todas las causas, 1.8 para mortalidad ECV

Abreviaturas: BDI, Inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory); CES-D, Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (Center for Epidemiological Studies Depression Scale); CI, Cardiopatía isquémica; DIS, Programa de entrevista diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule); ECV, Enfermedad cardiovascular; GDS, Escala de depresión geriátrica (Geriatric Depression Scale); GWS, Escala de bienestar general (General Well Being Scale); IAM, Infarto agudo de miocardio; MMPI, Inventario multifásico de personalidad de Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Inventory); NS, No significativa; PSE, Examen del estado actual (Present State Examination).

► **TABLA 10-3** VALOR PRONÓSTICO DE LA DEPRESIÓN EN EL CONTEXTO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Autor (año)	N	Población de pacientes	Instrumento diagnóstico	Seguimiento	Parámetro principal	Riesgo relativo (ajustado cuando está disponible) para el parámetro principal frente a ausencia de depresión. Valores de $P \leq 0.05$ si no se indica lo contrario
Barefoot y cols. (1996) ⁸	1250	Ingresados para angiografía, CI presente	Zung, SDS	>11 años	Mortalidad cardíaca	1.57 leve, 1.78 mod/grave
Burg y cols. (2003) ⁹	89	Ingresados para derivación coronaria no urgente	BDI	2 años	Mortalidad cardíaca	23.16
Bush y cols. (2001) ¹⁰	271	Ingresados por IAM	BDI, entrevista	4 meses	Mortalidad por todas las causas	3.5 para cualquier depresión
Connerney y cols. (2001) ¹¹	309	Postderivación	BDI, DIS	12 meses	Episodios cardíacos	2.3
Frasure-Smith y cols. (1993) ¹²	222	Ingresados por IAM	DIS	6 meses	Mortalidad por todas las causas	4.29
Frasure-Smith y cols. (1995) ¹³	222	Ingresados por IAM	BDI	18 meses	Mortalidad cardíaca	OR = 6.64
Kaufmann y cols. (1999) ¹⁴	391	Ingresados por IAM	DIS	12 meses	Mortalidad por todas las causas	4.29 a los 6 meses, NS a 12 meses
Lane y cols. (2001) ¹⁵	288	Ingresados por IAM	BDI	12 meses	Mortalidad por todas las causas	NS
Lane y cols. (2002) ¹⁶	288	Ingresados por IAM	BDI	3 años	Mortalidad cardíaca, mortalidad por todas las causas	NS
Lesperance y cols. (2000) ¹⁷	430	Ingresados por angina inestable	BDI	12 meses	Muerte cardíaca o IAM no mortal	OR = 6.73
Lesperance y cols. (2002) ¹⁸	896	Ingresados por IAM	BDI	5 años	Mortalidad cardíaca	2.35 leve, 3.57 mod/grave
Mayou y cols. (2000) ¹⁹	344	Ingresados por IAM	HAD	6 meses	Mortalidad por todas las causas	NS para la depresión y ansiedad combinadas
Penninx y cols. (2001) ²⁰	2847	Muestra comunitaria	CES-D, entrevista	4 años	Mortalidad por todas las causas	1.6 menor, 3.0 mayor entre los portadores de cardiopatía
Strick y cols. (2003) ²¹	318	Un mes después del primer IAM	SCL-90	3.4 años	IAM mortal o no mortal	2.32

Abreviaturas: BDI, Inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory); CES-D, Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (Center for Epidemiological Studies Depression Scale); CI, Cardiopatía isquémica; DIS, Programa de entrevista diagnóstica (Diagnostic Interview Schedule); HAD, Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale); IAM, Infarto agudo de miocardio; NS, No significativa; SCL-90,

ECV, que puede aumentar el riesgo de desarrollar ECV, y que constituye un factor de riesgo independiente de evolución desfavorable en presencia de una ECV preexistente. Lo lógico es preguntarse a continuación por qué sucede esto.

► EL MECANISMO DE LA RELACIÓN ENTRE ECV Y DEPRESIÓN

A pesar de la evidencia de que la ECV y la depresión están vinculadas epidemiológicamente, no se conoce bien el mecanismo de la correlación entre ambas. Sin embargo existen varios potenciales mediadores de esta relación cuya exploración es importante a medida que seguimos buscando maneras de mejorar el pronóstico de las personas con depresión, ECV o ambas. Por ejemplo, la mediación fisiopatológica puede desempeñar un papel; la depresión se asocia a alteraciones fisiológicas, como activación del sistema nervioso, perturbaciones del ritmo cardíaco, inflamación sistémica y localizada e hipercoagulabilidad, que afectan de forma negativa al sistema cardiovascular.

Además factores psicosociales como el cumplimiento terapéutico, el apoyo social y el estrés pueden contribuir a la conexión entre estos dos procesos. Por último, la depresión se asocia a la presencia de factores de riesgo cardiovascular como fumar y la hipertensión. En esta sección se explorarán estas tres principales categorías de mecanismos potenciales que subyacen a la relación entre depresión y ECV (Fig. 10-1).

Factores fisiopatológicos

Aunque la depresión se clasifica como trastorno mental, un amplio *corpus* de investigación sugiere que posee también un poderoso impacto físico. Las manifestaciones físicas de la depresión comprenden la activación neurohormonal, alteraciones del ritmo cardíaco, inflamación sistémica y localizada e hipercoagulabilidad. Cada una de estas alteraciones puede tener a su vez consecuencias negativas sobre el sistema cardiovascular, y por lo tanto desempeñar un papel en las conexiones observadas entre depresión y ECV (Tabla 10-4).

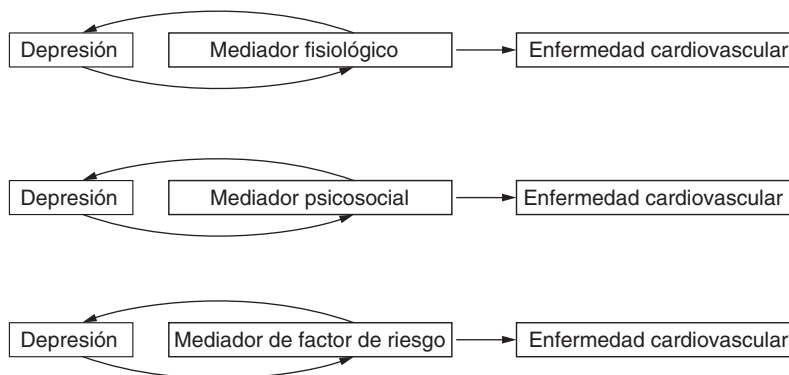


Figura 10-1. Posibles relaciones de mecanismo entre la depresión y la ECV. La depresión podría influir sobre la ECV causando una variación fisiológica, psicosocial o de factor de riesgo. Alternativamente, determinados estados fisiológicos, influencias psicosociales o cúmulos de factores de riesgo podrían causar tanto depresión como ECV.

► **TABLA 10-4** PARÁMETROS FISIOLÓGICOS QUE VINCULAN LA DEPRESIÓN Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Parámetro fisiológico asociado a la depresión	Naturaleza del cambio fisiológico	Impacto sobre el sistema cardiovascular o el pronóstico
Activación neurohormonal	Hipercortisolemia	Aceleración de la aterosclerosis
	Ausencia de supresión en la provocación con dexametasona	Hipertensión
Alteraciones del ritmo cardíaco	Elevación de la noradrenalina plasmática	Elevación de la frecuencia cardíaca
	Disminución de la VFC	Vulnerabilidad a las arritmias
	Disminución del control barorreflejo cardíaco	Aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco
Inflamación	Aumento de la dispersión de QT	Aumento de la frecuencia de taquicardia ventricular
	Elevación de la concentración plasmática de moléculas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF)	Aceleración de la aterosclerosis
Inestabilidad de las placas ateroscleróticas	Elevación de la concentración plasmática de reactantes de fase aguda (PCR)	Aumento de riesgo de IAM e ictus
Hipercoagulabilidad	Aumento de la activación y agregación plaquetarias	Coagulación microvascular y/o macrovascular
	Concentraciones plasmáticas elevadas de factores de coagulación	Aumento del riesgo de IAM o ictus

Abreviaturas: IAM, Infarto agudo de miocardio; IL-1, Interleucina-1; IL-6, Interleucina-6; PCR, Proteína C-reactiva; TNF, Factor de necrosis tumoral (Tumor necrosis factor); VFC, Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Activación neurohormonal

Los estudios han documentado de manera sistemática la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS) en pacientes deprimidos. Los pacientes deprimidos muestran hipercortisolemia, aumento del factor liberador de corticotropina (CRF) en el líquido cefalorraquídeo, disminución de la respuesta de la corticotropina (ACTH) a la estimulación con CRF y aumento del tamaño de la hipófisis y la suprarrenal.^{7,35-37} Además los pacientes deprimidos presentan unos patrones no circadianos y desorganizados de liberación de cortisol,³⁸ y falta de supresión de la secreción de cortisol en respuesta a la dexametasona.³⁵⁻³⁷ Se ha descrito que el test de

supresión de la dexametasona es anormal en el 80% de los pacientes deprimidos,³⁹ y la magnitud de la falta de supresión puede estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, sobre todo en relación con los síntomas vegetativos.⁴⁰

La hiperactividad del HHS a su vez aumenta la hiperactividad simpática a través de vías reguladoras centrales. La hiperactividad simpática se manifiesta por la elevación de la noradrenalina (NA) plasmática y de los metabolitos de catecolaminas en orina, así como por una hipersecreción de catecolaminas en respuesta al ortostatismo, y se ha demostrado en pacientes que sufren depresión.^{41,42} Por ejem-

plo, Wong y cols. mostraron que los pacientes deprimidos tenían niveles significativamente más altos de NA que los controles (137.46 pg/mL frente a 102.36 pg/mL, respectivamente, $P < 0.02$), y niveles de cortisol plasmático más altos que los controles (11.6 µg/dL frente a 8.7 µg/dL, $P < 0.02$), y que los niveles de NA y cortisol estaban correlacionados.⁴³ Además, estos pacientes exhibieron unos niveles inapropiadamente elevados de ACTH para la elevación de los niveles de cortisol, lo cual sugiere un trastorno de la regulación de los bucles normales de retroacción del eje HHS. Veith y cols. informaron que los pacientes deprimidos mostraban un aumento de la aparición pero un aclaramiento semejante de la NA en comparación con los controles.⁴⁴ Sin embargo, no todos los estudios han encontrado esta asociación; un informe de Carney y cols. sugirió que no existe relación entre los niveles de NA y la depresión en un estudio de 89 pacientes con cardiopatía isquémica (niveles de NA en los pacientes deprimidos frente a los no deprimidos: 280 pg/mL frente a 323 pg/mL, valores transformados al \log_{10} , $P = 0.36$).⁴⁵

Se ha visto que la activación neurohormonal acelera el desarrollo de ECV. El cortisol elevado promueve el desarrollo de arteriosclerosis e hipertensión y acelera la lesión de las células endoteliales vasculares.^{46,47} Las elevaciones de las catecolaminas plasmáticas provocan vasoconstricción, activación plaquetaria y aumento de la frecuencia cardíaca, todas ellas lesivas para el sistema cardiovascular.⁴⁸ Matthews y cols. mostraron que la magnitud de la variación de la presión del pulso inducida por el estrés predecía la aparición de arteriosclerosis carotídea en 254 mujeres inicialmente sanas, lo que constituye una evidencia adicional de que la respuesta simpática excesiva puede tener consecuencias sobre el desarrollo y la progresión de ECV.⁴⁹

No está claro si el tratamiento de la depresión modifica los parámetros neurohormonales. Veith y cols. han descrito que la administración de desipramina se asociaba a un descenso de la velocidad de aparición de NA plasmática así como con un aumento de la velocidad de acla-

ramiento en un grupo de 17 pacientes deprimidos.⁴⁴ En un estudio cruzado de pequeño tamaño realizado con voluntarios sanos, Shores y cols. encontraron que el tratamiento a corto plazo con sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), también provocaba una disminución de la velocidad de aparición de NA plasmática.⁵⁰

Por lo tanto, podemos llegar a la conclusión de que la depresión se asocia a potenciación del eje HHS y de la actividad nerviosa simpática, que su vez puede dañar el sistema cardiovascular, lo cual puede explicar, en parte, que la depresión se asocie al desarrollo de ECV y a un pronóstico desfavorable de la ECV establecida. Sin embargo, es preciso investigar más en la relación entre la activación del sistema nervioso y el pronóstico, así como el impacto del tratamiento farmacológico y conductual de la depresión sobre los parámetros neurohormonales.

Trastornos del ritmo

La depresión es una situación que se acompaña de perturbación de la regulación vegetativa, como se ha tratado más arriba. Las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) así como de la desviación estándar de los intervalos RR normales (SDNN, del inglés *standard deviation of normal-to-normal RR intervals*) permite cuantificar el equilibrio entre la influencia simpática y parasimpática sobre el corazón; una disminución de la VFC sugiere una reducción proporcional de la modulación vagal del corazón y por lo tanto una menor protección parasimpática contra las arritmias.^{48,51} La combinación de una reducción de la protección parasimpática y de la elevación de la actividad simpática incrementa la susceptibilidad de los pacientes a las arritmias desencadenadas por una estimulación simpática sin la oposición adecuada.⁵²

Los pacientes deprimidos muestran perturbaciones importantes del ritmo cardíaco, lo cual sugiere un trastorno de la regulación del equilibrio entre la cardioprotección parasimpática y la estimulación simpática.⁵³ Se ha encon-

trado que los pacientes deprimidos tienen menos VFC tanto en las medidas lineales como no lineales;^{53,54} además, algunos investigadores han señalado un efecto dosis-respuesta, es decir, que los pacientes con depresión más grave tenían una VFC menor.⁵⁵ Carney y cols., en un estudio de 674 pacientes postinfarto, demostraron que los pacientes deprimidos mostraban una disminución significativa de la VFC en cuatro índices de la misma en comparación con los casos no deprimidos,⁵⁶ mientras que Stein y cols. revelaron que los pacientes con cardiopatía isquémica y depresión moderada o grave tenían una SDNN media de 99 ms, mientras que los no deprimidos mostraban una SDNN media de 119 ms.⁵⁷ En un grupo de pacientes ancianos con síndromes coronarios agudos Guinjoan y cols. encontraron que la depresión se asociaba a una VFC de alta frecuencia significativamente más baja, índice específico de un trastorno de la influencia parasimpática sobre el corazón.⁵⁸

En los pacientes deprimidos se han observado también otras anomalías del ritmo; Watkins y cols. mostraron que los síntomas depresivos se asociaban a una disminución del 30% en el control cardíaco barorreflejo, una medida de la capacidad del cuerpo de modificar la frecuencia cardíaca en respuesta a las variaciones de la presión arterial.⁵⁹ De manera semejante, Yeragani y cols. hallaron que los pacientes deprimidos tenían una mayor variabilidad del QT (que puede ser un signo de especial mal pronóstico en pacientes que tienen una disminución simultánea de la VFC) que los controles.⁶⁰ Nahshoni y cols. demostraron un aumento de la dispersión del QT corregido para la frecuencia en una pequeña muestra de ancianos con depresión en comparación con ancianos de control (81 ms frente a 43 ms $P=0.001$);⁶¹ la dispersión del QT suele oscilar entre 20 y 50 ms en los individuos normales y entre 60 y 80 ms en cardiopatas.⁶¹ Dunbar y cols., en un estudio sobre 176 pacientes a los que se había colocado recientemente un desfibrilador automático implantable (DAI), encontraron que la perturbación del estado de ánimo era un pará-

metro significativo de predicción de los sucesos arrítmicos a los 3 y 6 meses, incluso después de controlar para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), los antecedentes de arritmias y el empleo de medicación,⁶² y Carney y cols. demostraron que los pacientes con cardiopatía isquémica y depresión tenían una probabilidad significativamente mayor de sufrir episodios de taquicardia ventricular durante la monitorización ambulatoria que quienes no estaban deprimidos (RR = 8.2, IC del 95% 2.14, 31.70).⁶³

Las alteraciones del ritmo se asocian a mal pronóstico en pacientes con ECV. La muerte súbita de origen cardíaco supone el 50% de las muertes en pacientes con ECV,⁶⁴⁻⁶⁶ y una mayoría de las muertes repentinas en pacientes con ECV se debe a arritmias ventriculares.^{67,68} La disminución de la VFC es un factor de riesgo conocido de muerte súbita y de arritmias ventriculares en pacientes con ECV.^{51,52} Por ejemplo, Kleiger y cols. encontraron que los pacientes con ECV y VFC baja, definida como una SDNN inferior a 50 ms, tenían una probabilidad 5.3 veces mayor de morir a los 31 meses de seguimiento que el grupo con una variabilidad normal de la FC (SDNN > 100 ms),⁶⁹ y La Rovere y cols. encontraron que una SDNN < 70 ms comportaba un RR de muerte de origen cardíaco de 3.2 en un grupo de 1284 pacientes postinfarto.⁷⁰ Además, La Rovere y cols. demostraron que una baja sensibilidad barorrefleja (< 3.0 ms/mmHg) se asociaba a un RR de muerte cardíaca de 2.8.⁷⁰ También la dispersión del QT es un signo pronóstico negativo; De Bruyne y cols. realizaron un seguimiento de 5812 pacientes ancianos y encontraron que los que se situaban en el tercil superior de dispersión del QT tenían un riesgo doble de muerte cardíaca (RR = 2.5, $P < 0.05$) y de muerte súbita de origen cardíaco (RR = 1.9, $P < 0.05$) comparados con los del tercil más bajo.⁷¹ En pacientes con ECV conocida se han observado hallazgos semejantes,⁷² si bien no todos los estudios avalan este hallazgo.⁷³

Las alteraciones del ritmo pueden tener consecuencias trascendentales sobre la mortalidad

en pacientes con depresión y ECV; Frasure-Smith y cols., que realizaron un seguimiento de más de 200 pacientes después de un IAM, encontraron que, a pesar de que los pacientes deprimidos tenían un cociente de posibilidades (*odds ratio*) de mortalidad del 6.64 en comparación con los no deprimidos, en los pacientes deprimidos con una elevada frecuencia de extrasístoles ventriculares el *odds ratio* de la mortalidad fue de 29.1.¹³ Una gran parte del aumento de la mortalidad se debió a muerte súbita; los autores formularon la hipótesis de que este incremento podría ser resultado de un descenso de la VFC en los pacientes deprimidos de su muestra.¹³

La evidencia del efecto del tratamiento de la depresión sobre los parámetros del ritmo es hasta cierto punto equívoca. Se sabe que los antidepresivos tricíclicos (ATC) tienen efectos cardíacos, como una disminución de la VFC, y están contraindicados en pacientes con prolongación del QT, bloqueo cardíaco o infarto agudo de miocardio.^{74,75} Sin embargo, los estudios han sugerido que los ISRS poseen un efecto neutro^{76,77} o incluso beneficioso⁷⁸ sobre el ritmo, como un aumento de la VFC. En un estudio de pacientes con cardiopatía isquémica y depresión, Roose y cols. encontraron que el ATC nortriptilina causaba un aumento de la frecuencia cardíaca así como una disminución de la VFC, mientras que la paroxetina, un ISRS, carecía de efectos sobre estos parámetros.⁷⁶ McFarlane y cols. encontraron que 12 pacientes deprimidos postinfarto experimentaban una recuperación de la VFC cuando fueron tratados con sertralina, un ISRS, similar a la del grupo postinfarto sin depresión, mientras que 15 pacientes postinfarto deprimidos que recibieron placebo mantenían el declive de la VFC durante el período de estudio; no hubo correlación entre la mejoría de los síntomas depresivos y la mejoría de las medidas de la VFC.⁷⁸ Por el contrario, un estudio reciente con sertralina en 369 pacientes deprimidos postinfarto demostró que no había un efecto significativo sobre las arritmias ventriculares, el intervalo QT o la VFC; el grupo tratado tuvo menos epi-

sodios cardiovasculares que el grupo de control (14.5% frente a 22.4%), aunque la diferencia no llegó a alcanzar significación estadística.⁷⁷ Agelink y cols. describieron que el tratamiento con nefazodona se asociaba a disminuciones de la frecuencia cardíaca media en reposo y de la presión arterial, pero sin impacto sobre la VFC.⁷⁹ Es interesante que Khaykin y cols. demostraron que quienes respondieron al tratamiento (aquellos que mostraban mejoría de los síntomas depresivos) con el ATC doxepina o el ISRS fluoxetina demostraban un aumento de la VFC, mientras que los que no mostraron respuesta experimentaron un leve descenso de la VFC⁸⁰; este hallazgo suscita la cuestión de si el mecanismo que subyace a los efectos de los antidepresivos sobre la VFC es la remisión de los síntomas, más que los efectos farmacológicos. En apoyo de esta hipótesis, Carney y cols. mostraron que 16 sesiones de terapia cognitivo-conductual llevaban a un descenso de la frecuencia cardíaca así como un aumento significativo de la VFC a corto plazo en pacientes gravemente deprimidos con cardiopatía isquémica estable.⁸¹

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la depresión se asocia a perturbaciones del ritmo que podrían predisponer a arritmias, capaces de explicar en parte el efecto negativo de la depresión sobre el pronóstico de la ECV. Son necesarios más estudios para relacionar las alteraciones del ritmo con el pronóstico en estudios de pacientes deprimidos con ECV, así como examinar el impacto del tratamiento de la depresión sobre la mortalidad relacionada con episodios de arritmia.

Inflamación

Los niveles plasmáticos elevados de citocinas proinflamatorias son característicos de la depresión.⁸²⁻⁸⁶ Estas citocinas, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tisular-alfa (TNF- α) reflejan la respuesta del organismo al estrés agudo o crónico, localizado o generalizado, y su mecanismo de señalización puede ser el receptor beta-adrenérgico.^{84,87} El aumento de los niveles de moléculas inflamatorias observado en pacientes deprimidos puede repre-

sentar por lo tanto una respuesta al estrés psicológico agudo o crónico.⁸⁸ Maes y cols., en un estudio sobre 115 pacientes, demostraron que las concentraciones plasmáticas de IL-6 superaban el doble en el grupo de pacientes deprimidos que en los controles (5.52 pg/mL frente a 2.50 pg/mL, $P = 0.00002$)⁸⁹; Sluzewska y cols. reprodujeron estos hallazgos en un estudio de 64 individuos (4.28 pg/mL frente a 1.24 pg/mL, $P < 0.0001$),⁸² y Miller y cols. en pacientes con cardiopatía isquémica y depresión frente a pacientes que sólo tenían CI (3.0 pg/mL frente a 1.9 pg/mL, $P = 0.007$).⁹⁰ Es interesante que un informe reciente que investigó un grupo de 53 varones sanos sin diagnóstico de depresión mayor demostró que la presencia de síntomas depresivos incluso ligeros o moderados guardaba relación con elevación de los marcadores inflamatorios, sugiriendo que la depresión puede tener un impacto fisiológico negativo mucho antes de hacerse evidente en la clínica.⁹¹ Musselman y cols. mostraron que los pacientes deprimidos con cáncer tenían niveles de IL-6 significativamente más altos que los controles sanos no deprimidos y que los controles no deprimidos con cáncer, pero comparables a los controles sanos deprimidos.⁹² Appels y cols. encontraron que la depresión se asociaba a niveles elevados de IL-1 en pacientes de angioplastia,⁸⁶ mientras que Owen y cols. detectaron elevaciones semejantes de IL-1 en la depresión mayor y posviral en comparación con controles sanos y con controles posvirales.⁹³ Mikova y cols.⁹⁴ describieron concentraciones elevadas de TNF sérico en pacientes deprimidos, y Seidel y cols.⁹⁵ aumento del interferón gamma. No obstante, estos estudios no han demostrado asociación entre la gravedad de la depresión y el grado de elevación de las citocinas, y hacen notar la posibilidad de que las citocinas proinflamatorias elevadas sean un rasgo marcador de depresión más que un marcador de estado de depresión actual.^{89,92,93}

A la inversa, las IL y otras citocinas pueden causar depresión.⁸⁸ Los pacientes sometidos a inmunoterapia con IL-1, IL-2, TNF o interferón alfa por cáncer o infección viral crónica tien-

den a desarrollar síntomas como estado de ánimo deprimido, ansiedad, anorexia y astenia que son independientes de la enfermedad primaria.^{84,96} Se ha demostrado que las facetas afectiva y cognitiva de este síndrome responden al tratamiento con ISRS, mientras que la anorexia y el cansancio no, lo cual sugiere que las citocinas pueden mediar distintos componentes de la depresión a través de mecanismos diferenciados.⁹⁶

También es posible que las IL y otras citocinas afecten al comienzo y la progresión de la depresión a través de daño endotelial local e isquemia, más que por efectos sistémicos. Se ha postulado que la respuesta inflamatoria excesiva desempeña un papel en la lesión endotelial de los vasos cerebrales, y contribuye así al desarrollo de un subtipo específico de depresión conocido como «depresión vascular». La depresión vascular se caracteriza por apatía, alteraciones psicomotoras y afectación cognitiva; es más frecuente en ancianos y se asocia menos a menudo a un antecedente familiar de depresión.⁹⁷⁻⁹⁹ En los dos estudios de población y en estudios centrados en individuos deprimidos, las alteraciones vasculares, definidas por lesiones visualizadas en la imagen por RM, se asocian a síntomas depresivos peores.^{98,99} Además, estas alteraciones vasculares se relacionan con el grado de arteriosclerosis presente, lo cual avala la probabilidad de un sustrato común.⁹⁷ Steffens y cols. realizaron recientemente un estudio prospectivo, el cual demostraba que la patología cerebrovascular inicial predecía el empeoramiento de los síntomas de depresión con el paso del tiempo.⁹⁹ Taylor y cols. demostraron que el grado de empeoramiento de las lesiones visualizadas en la imagen de RM guardaba relación con la probabilidad de que los pacientes tuvieran un pronóstico desfavorable de su depresión, es decir, que no lograran alcanzar y mantener la remisión de los síntomas.¹⁰⁰ Thomas y cols. demostraron que la expresión de la molécula de adhesión intracelular1 (ICAM-1, del inglés *intercellular adhesion molecule*), un marcador de la inflamación inducido por isquemia, es más elevada

en la corteza prefrontal dorsolateral en pacientes deprimidos.¹⁰¹ Taylor y cols. encontraron que era más frecuente visualizar lesiones en la RM de la corteza frontal de los pacientes deprimidos que en los controles no deprimidos.¹⁰² Estos hallazgos sugieren que la patología vascular cerebral, y la isquemia resultante, puede provocar lesión inflamatoria en las regiones cerebrales involucradas en la depresión.¹⁰¹ En la actualidad no existen datos que sugieran que la depresión vascular sea más común en pacientes con ECV que sin ella; una correlación corroboraría aún más la idea de que la arteriosclerosis acelerada por la inflamación es la patología común que subyace a la depresión y a la ECV, y podría explicar su asociación.

Las citocinas proinflamatorias han sido implicadas en la patogenia de la aterosclerosis y, en consecuencia, de la ECV.¹⁰³⁻¹⁰⁵ El daño al endotelio de los vasos coronarios provoca la liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α . Estas citocinas inducen quimiotaxis de los leucocitos, mientras que la exposición a moléculas de adhesión hace que las células inflamatorias se adhieran al endotelio.¹⁰⁶ A continuación, los macrófagos y las células T invaden la pared vascular y prosiguen la activación de cascadas de citocinas y la liberación de factor de crecimiento. En respuesta a ello, las células musculares lisas de la íntima proliferan, y la aterosclerosis se acelera. La degradación sostenida de la matriz de las placas por los macrófagos puede hacer que éstas se vuelvan inestables, promoviendo la formación de trombo y la consiguiente oclusión vascular.^{103,104}

Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción hepática de reactantes de fase aguda, entre ellos proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno, haptoglobina y glucoproteína ácida alfa-1 (AGP, del inglés *alpha-1-acid glycoprotein*). La depresión se asocia también a esta respuesta de fase aguda; Kop y cols. encontraron que la presencia de depresión se acompañaba de pequeñas elevaciones de la PCR y del fibrinógeno en una muestra de 4268 individuos sin ECV,⁸⁵ mientras que Maes y cols.

detectaron que los individuos deprimidos tenían elevaciones de la haptoglobina, el fibrinógeno y la AGP en comparación con los controles e independientes de la gravedad de la enfermedad.¹⁰⁷ Seidel y cols. observaron aumentos de la PCR en individuos con depresión mayor en comparación con los controles (0.45 mg/dL frente a 0.31 mg/dL, $P < 0.05$),⁹⁵ y Lanquillon y cols. describieron hallazgos semejantes (5.45 mg/L frente a 1.95 mg/L, $P < 0.001$).¹⁰⁸ Sluzewska y cols. mostraron que la AGP estaba significativamente elevada en pacientes deprimidos y que guardaba relación directa con los niveles de IL-6, apoyando el papel de la IL-6 en el desencadenamiento de la liberación de reactantes de fase aguda.⁸²

La magnitud de esta respuesta proinflamatoria de fase aguda a la lesión endotelial puede predecir la progresión y el pronóstico de la enfermedad coronaria. En pacientes con isquemia aguda y/o IAM, se ha descrito elevación de la PCR plasmática, un marcador sustitutivo de acción de la IL-6,⁸⁷ y predice la isquemia recurrente y el IAM en pacientes con angina inestable.^{106,109,110} Ridker y cols. mostraron que varones inicialmente sanos con niveles basales elevados de PCR tenían más riesgo de infarto de miocardio e ictus que aquéllos con niveles normales; los hombres en el cuartil más alto de PCR tenían 3 veces más riesgo de infarto que los del cuartil más bajo a lo largo de los 8 años de seguimiento.¹¹⁰ Además, el ácido acetilsalicílico, una sustancia antiinflamatoria, ejerce sus mayores efectos de disminuir el riesgo de infarto de miocardio en los hombres con los niveles más altos de PCR.¹¹⁰ Estos datos sugieren que el grado de inflamación de partida en cualquier individuo puede tener consecuencias sobre la respuesta del organismo a la iniciación del proceso arteriosclerótico.

Los datos respecto al efecto del tratamiento de la depresión sobre la inflamación son variados. Los antidepresivos de diversas clases pueden ejercer efectos antiinflamatorios a través del restablecimiento del control normal por retroacción en el eje HHS, la normalización de la hiperactividad simpática o la inhibi-

ción directa de la liberación de citocinas proinflamatorias por los monocitos.⁸⁸ Sin embargo, Maes y cols. publicaron que el tratamiento crónico con ISRS carecía de efecto sobre las moléculas de fase aguda o inflamatorias, lo cual avala que se trata de un rasgo, más que un marcador de estado de la depresión.⁸⁹ Mikova y cols. informaron que quienes responden al tratamiento farmacológico (definido por la reducción de los síntomas depresivos) mostraban una disminución de la inflamación, mientras que los casos que no respondían no evidenciaban cambios;⁹⁴ de manera semejante, Lanquillon y cols. observaron un descenso del TNF- α sólo en los pacientes que respondían al tratamiento con amitriptilina.¹⁰⁸ Resulta difícil determinar si lo que impacta sobre la inflamación es la remisión de los síntomas o la farmacología, a falta de datos referentes a la inflamación tras terapia de disminución de estrés o cognitivo-conductual. Además, no se han emprendido estudios que combinen mediciones de la ECV, la depresión y la inflamación, y no se dispone de datos que sugieran que una reducción de la inflamación inducida por antidepresivos mejore el pronóstico de los pacientes deprimidos o cardiopatas.

En consecuencia, las pruebas disponibles sugieren que la depresión se asocia a unos niveles séricos elevados de mediadores, y también marcadores, de la inflamación, como son los reactantes de fase aguda. La potenciación de la inflamación observada en pacientes deprimidos puede contribuir al desarrollo de ECV en pacientes susceptibles, o a la progresión de la misma cuando la enfermedad está establecida. Sin embargo, los datos de relación no nos permiten determinar si la inflamación observada en los pacientes deprimidos es un rasgo marcador de la depresión, o si la inflamación contribuye a la patogenia de la depresión. Son necesarios más estudios que analicen de forma prospectiva estos procesos.

Hipercoagulabilidad

Los estudios han demostrado de manera consistente que los pacientes deprimidos no trata-

dos tienen diversas anomalías de la función plaquetaria que provocan un aumento de la agregación plaquetaria.¹¹¹⁻¹¹³ En trabajos llevados a cabo en pacientes deprimidos se ha demostrado un aumento de la reactividad de las plaquetas hasta un 40% mayor que en los controles, a juzgar por los valores de β -tromboglobulina (β -TG), factor plaquetario 4 (FP4) y los niveles plasmáticos de anticuerpos anti-sitios de unión inducidos por el ligando (LIBS, del inglés *anti-ligand-induced binding site*)¹¹⁴⁻¹¹⁶; el grado de activación es semejante al observado en pacientes con enfermedad aterosclerótica de grandes vasos.^{117,118} Sin embargo, los estudios sobre la agregación plaquetaria en respuesta a la trombina, el difosfato de adenosina y el colágeno en pacientes deprimidos han obtenido resultados mixtos.^{118,119}

Se ha encontrado que la depresión se asocia a un aumento de la densidad de receptores 5-HT_{2A} de serotonina plaquetarios¹²⁰⁻¹²²; estos hallazgos tienen un interés especial, dada la implicación de las anomalías de la serotonina en la fisiopatología de la depresión.¹²³ No están claras las consecuencias de este aumento de densidad de receptores; muchos estudios han publicado que los pacientes deprimidos muestran una disminución de la agregación plaquetaria en respuesta a la serotonina,¹²⁴ aunque recientemente Shimbo y cols. han descrito que la reactividad a la serotonina estaba significativamente aumentada en pacientes deprimidos, mientras que la reactividad al difosfato de adenosina era idéntica en los pacientes deprimidos y en controles emparejados.¹²⁵ Whyte y cols. mostraron que los pacientes deprimidos con el genotipo *ll* de la región promotora ligada al transportador de serotonina (asociado a un número más alto de transportadores de serotonina) tenían una mayor activación plaquetaria que los controles no deprimidos y que los pacientes deprimidos sin el genotipo *ll*, lo cual sugiere que las diferencias genéticas pueden influir sobre el efecto del trastorno de la regulación de la activación plaquetaria por la serotonina relacionado con la depresión.¹²⁶

Los estudios sobre tratamiento proporcionan información adicional respecto a la relación entre la depresión y la función plaquetaria. Un estudio *in vitro* sobre el ISRS sertralina y su metabolito *N*-desmetilsertralina encontró que ambos inhiben las plaquetas de forma dosis-dependiente y significativa.¹²⁷ Serebruany, en estudio reciente de 126 pacientes con cardiopatía isquémica que acudían a revascularización, encontró que los que tenían antecedente de tratamiento con ISRS sufrían una activación basal de las plaquetas significativamente más baja, con medidas muy diversas, que quienes no utilizaban ISRS.¹²⁸ Pollock demostró que la administración del ISRS paroxetina a pacientes deprimidos con cardiopatía isquémica y FP4/ β -TG elevados provocaba una reducción significativa de FP4 y β -TG, mientras que la nortriptilina no tenía consecuencias sobre las determinaciones plaquetarias;¹²⁹ de forma similar, Musselman y cols. encontraron que la activación de las plaquetas estaba disminuida a niveles comparables con los controles al cabo de 6 semanas de tratamiento con paroxetina.¹³⁰ Serebruany y cols. hallaron que la administración de sertralina disminuía de forma significativa la activación plaquetaria en comparación con el placebo, incluso con la administración concomitante de ácido acetilsalicílico y clopidogrel.¹³¹ Sin embargo, todavía se desconoce si la normalización de la función plaquetaria después del tratamiento con ISRS es el resultado de una disminución de los síntomas depresivos o un efecto directo sobre las plaquetas.¹³⁰

Los estudios que investigan factores procoagulantes plasmáticos en la depresión han encontrado evidencia limitada de hipercoagulabilidad en personas deprimidas.¹³² El estudio Desarrollo de riesgo arterial coronario en adultos jóvenes (CARDIA, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) sugirió que los niveles de fibrinógeno tenían una asociación positiva con la presencia de síntomas depresivos, si bien el grado de aumento fue pequeño.¹³³ Kop y cols., en un estudio que incluyó a 4268 individuos libres de cardiopatía isquémica, encontró que los deprimidos exhibían elevacio-

nes de fibrinógeno y del factor VIIc incluso después de controlar variables demográficas y clínicas, pero estas asociaciones se volvieron no significativas cuando se añadieron al modelo factores físicos como la fuerza de prensión con el puño y el nivel de actividad.⁸⁵ La relación entre los factores procoagulantes y la depresión puede ser mediada por la hiperactividad HHS o simpática, puesto que se ha demostrado que ambas estimulan la coagulación sanguínea; el hipercortisolismo va acompañado de aumento del factor VIII y del factor Von Willebrand así como de una disminución de la actividad fibrinolítica, mientras que la elevación de la NA se ha asociado con aumentos simultáneos de la coagulación y la fibrinólisis.¹³²

La activación plaquetaria también desempeña claramente un papel en la ECV. Thaulow y cols. llevaron a cabo un estudio prospectivo de 437 varones aparentemente sanos, y encontraron que, al cabo de casi 14 años de seguimiento, la concentración plaquetaria y la agregabilidad de las plaquetas iniciales predecían futuros episodios coronarios.¹³⁴ Una investigación reciente, realizada por Heeschen y cols. en un grupo de pacientes con CI inestable, demostró que la elevación de los niveles del ligando soluble de CD40 se asociaba a un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares (RR = 2.71, $P < 0.001$) y que la terapia antiplaquetaria reducía de manera significativa este riesgo.¹³⁵ Además, la potente capacidad de la terapia antiplaquetaria, como el ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, de mejorar la supervivencia a largo plazo en pacientes con IAM en evolución o angina inestable apoya el papel central de las plaquetas en el pronóstico cardiovascular.¹³⁶

Aparte de la actividad plaquetaria, también resultan cruciales en el desarrollo y el pronóstico de la ECV los factores plasmáticos de coagulación y la fibrinólisis.¹³⁷ Cuando estos componentes tienen alterada su regulación, puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad; la consiguiente promoción del depósito de fibrina en los vasos aumenta la progresión

de la ECV. Se ha demostrado que el aumento de los niveles plasmáticos de entidades promotoras de la coagulación (fibrinógeno, actividad del factor VII, actividad del factor VIII, antígeno del factor Von Willebrand, antígeno inhibidor del activador del plasminógeno de tipo tisular tipo 1, el dímero D, el complejo plasmina-2 antiplasmina) predice los síndromes coronarios, como la angina inestable, el IAM y la muerte súbita de origen cardíaco, tanto en pacientes con ECV como en individuos sanos.¹³⁸ Los beneficios terapéuticos de la terapia anticoagulante fibrinolítica en el tratamiento de los pacientes con síndromes coronarios agudos y crónicos avala aún más la importancia de la hipercoagulabilidad en el pronóstico de los pacientes con ECV.^{139,140}

Tomados en conjunto, los datos disponibles sugieren que la depresión se asocia a anomalías de la coagulación; estas anomalías pueden tener una influencia negativa sobre la microvascularización en individuos susceptibles, así como en pacientes con ECV. Se necesita investigación prospectiva que determine simultáneamente síntomas depresivos, parámetros de coagulación y evolución cardiovascular.

Factores psicosociales

También los factores psicosociales, como el cumplimiento terapéutico, el apoyo social y el estrés, pueden mediar en la relación entre la patología cardiovascular y la depresión (Tabla 10-5).

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento de las recomendaciones médicas comprende tomar correctamente la medicación, seguir una dieta si se ha prescrito, hacer el ejercicio recomendado, acudir a las citas y adoptar opciones de estilo de vida saludable.¹⁴¹ Según un metaanálisis del 2000 realizado por DiMatteo y cols., los pacientes deprimidos con diversas enfermedades como la insuficiencia renal terminal, el cáncer y la artritis reumatoide tienen un cociente de posibilidades (*odds ratio*: OR) de no cumplir las recomendaciones médicas del 3.03 (IC del 95%, 1.96-4.89) cuando se comparan con pacientes no deprimidos con enfermedades semejantes.¹⁴¹ Además, un estudio reciente de 496 pacientes en tratamiento de hipertensión encontró que la única variable asociada de manera independiente a mayores posibilidades de incumplimiento era la depresión,¹⁴² y algunas investigaciones han demos-

► **TABLA 10-5** PARÁMETROS PSICOSOCIALES QUE VINCULAN LA DEPRESIÓN Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Parámetro psicosocial asociado a depresión	Naturaleza del cambio	Consecuencias sobre el sistema cardiovascular o el pronóstico
Cumplimiento terapéutico	Disminución del cumplimiento del tratamiento farmacológico y los programas de rehabilitación	Menor utilización de terapias basadas en la evidencia El mal cumplimiento tiene una asociación independiente con pronóstico desfavorable
Apoyo social	Disminución del apoyo social	Aumento de la mortalidad cardiovascular
Estrés	Isquemia miocárdica inducida por el estrés mental Hiperactividad del sistema nervioso central Inflamación	Aumento de la isquemia miocárdica ambulatoria

trado que los pacientes deprimidos tienen una probabilidad más baja de seguir de forma asidua los programas de rehabilitación cardíaca después del infarto de miocardio.^{143,144} Un estudio, en busca de variables psicosociales y cumplimiento terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca, encontró que una salud mental superior predecía la conducta global de cumplimiento.¹⁴⁵ Por lo tanto, los pacientes deprimidos pueden tener un riesgo mayor de falta de adhesión tanto a las recomendaciones farmacológicas como de conducta.

A menudo, tratar la ECV supone pautas de tratamiento farmacológico complicadas además de importantes modificaciones del estilo de vida. En la población de postinfartados se han llevado a cabo un gran número de ensayos clínicos de asignación aleatoria, controlados con placebo, y los metaanálisis sugieren una reducción del 20-25% en el RR de muerte con el uso de ácido acetilsalicílico, del 20-30% con betabloqueantes, del 20-25% con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y del 25-40% con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).¹³⁹ Cuando las personas con cardiopatía isquémica toman estas cuatro clases de medicación, se calcula que obtienen una reducción del 70-75% del riesgo de recidiva de episodios cardíacos.¹⁴⁶ Sin embargo, los pacientes que no cumplen las recomendaciones farmacológicas o del estilo de vida no experimentarán los beneficios demostrados de estas intervenciones. Los datos sugieren que de hecho se infrutilizan muchos de estos fármacos; Butler y cols. publicaron que de 846 pacientes postinfarto, menos de la mitad de la población de estudio fue dada de alta con betabloqueantes; el 85% había recibido una receta 30 días después del alta, pero sólo el 63 y el 61% seguían tomando el fármaco a los 6 meses y 1 año, respectivamente.¹⁴⁷ Un estudio basado en la población de más de 100 000 adultos ancianos del Canadá demostró que las tasas de adhesión al tratamiento con estatinas a los 2 años en los pacientes a los que se habían prescrito inicialmente eran sólo del 40.1% en pacientes con un síndrome coronario agudo

reciente y del 36.1% en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.¹⁴⁸

Es interesante que el propio mal cumplimiento terapéutico puede ser perjudicial para el pronóstico. El *Coronary Drug Project Research Group* encontró un riesgo de mortalidad relativa en los sujetos que no cumplieran el tratamiento con clofibrato y con placebo de 1.7 y 1.9 respectivamente, en comparación con los pacientes que cumplieran cada uno de ellos ($P < 0.001$ en cada uno),¹⁴⁹ mientras que un ensayo clínico de betabloqueantes en crisis cardíacas demostró que quienes no cumplieran el tratamiento con propranolol o con placebo tenían cocientes de posibilidades (OR) de muerte de 2.6 ($P = 0.03$).¹⁵⁰ Aunque no todos los estudios han encontrado esta asociación, un metaanálisis llevado a cabo por McDermott sugiere que el mal cumplimiento del placebo o de la medicación activa se asocia a un riesgo más elevado de nueva hospitalización y de mortalidad.¹⁵¹

Hasta la fecha sólo se ha publicado un pequeño número de estudios analizando las consecuencias sobre el cumplimiento terapéutico de las intervenciones farmacológicas o conductuales para la depresión. Dos pequeños estudios en pacientes deprimidos con diabetes, uno que utilizó nortriptilina¹⁵² y otro con terapia cognitivo-conductual,¹⁵³ tuvieron éxito en disminuir la depresión y mejorar el control glucémico, pero no mejoraron la adherencia a la monitorización de la glucosa. Rich y cols. mostraron que una intervención multidisciplinaria tenía éxito en mejorar el cumplimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero en este estudio no se dispone de datos de morbilidad o mortalidad.¹⁵⁴ Aunque estas publicaciones sugieren que las intervenciones conductuales podrían mejorar el cumplimiento y en consecuencia disminuir la hospitalización y la mortalidad, no se dispone de evidencia directa y por lo tanto es necesario ser prudente a la hora de extraer conclusiones.

Parece probable que el cumplimiento terapéutico desempeñe un papel en la interacción entre depresión y ECV, pero los datos dispo-

nibles en la actualidad no permiten sacar conclusiones firmes. Para determinar la verdadera naturaleza de este vínculo, se necesita investigación prospectiva que incorpore mediciones cuidadosas de los síntomas depresivos, el cumplimiento y el pronóstico.

Apoyo social

El apoyo social puede tener consecuencias importantes sobre la depresión. Se ha demostrado que la presencia de apoyo social guarda relación con un riesgo más bajo de depresión en un estudio de 2810 pacientes ancianos con patología crónica.¹⁵⁵ Estudios transversales de gemelos sugieren que la falta de apoyo social relaciona con la depresión, si bien los estudios longitudinales con gemelos no detectaron que la falta de apoyo social constituya un factor de riesgo prospectivo para el desarrollo de depresión.¹⁵⁶ El apoyo social puede tener un impacto sobre la evolución de la depresión; un estudio de 166 pacientes ancianos encontró que el apoyo social subjetivo se asociaba a un OR de 1.21 (IC del 95%, 1.09-1.35) de no remisión de la depresión,¹⁵⁷ y se ha demostrado que la presencia de apoyo social amortigua el declive funcional asociado a la depresión en ancianos.¹⁵⁸

La falta de apoyo social se ha relacionado con un pronóstico desfavorable en diversos procesos, como el ictus^{159,160} y la cardiopatía.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Por ejemplo, Berkman y cols. demostraron que la falta de apoyo emocional previo al infarto de miocardio predecía una mortalidad casi 3 veces mayor en los 6 meses después del IAM (OR 2.9, $P < 0.05$).¹⁶¹ Un estudio de casi 2000 pacientes con cardiopatía isquémica demostró que la falta de recursos emocionales (pacientes que carecían de un confidente y eran solteros) se asociaba a un RR de muerte a los 5 años de 3.34 ($P < 0.0001$).¹⁶³ De modo parecido, en 1234 pacientes estudiados por Case y cols., el vivir solos se asociaba a un RR de un episodio cardíaco recurrente de 1.54 en el transcurso de los 2 años siguientes.¹⁶⁴ En un grupo inicialmente sano de 32 624 varones, Kawachi y cols. demostraron que el aislamiento social llevaba asociado

un RR de muerte de origen cardiovascular de 1.90 ($P < 0.05$) al cabo de un seguimiento de más de 120 000 pacientes-año.¹⁶⁵ Además, el apoyo social puede tener consecuencias positivas sobre el cumplimiento terapéutico por parte del paciente,¹⁴⁵ otro mecanismo potencial a través del cual el apoyo social podría afectar a la evolución.

Pocos estudios realizados en pacientes con ECV han intentado promover de manera específica el apoyo social; Krumholz y cols. publicaron que la educación y la intervención de apoyo conseguían con éxito disminuir los ingresos hospitalarios y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (RR = 0.69, IC del 95% 0.52, 0.92, $P = 0.01$), pero no se evaluó de forma específica el mecanismo a través del cual sucedía esto, si era por el mejor cumplimiento terapéutico o la capacitación del paciente.¹⁶⁶ Las intervenciones multidisciplinares para pacientes deprimidos con cardiopatía isquémica, que incorporan el apoyo por enfermeras, nutricionistas, consejeros y otros, han mostrado resultados variados en su capacidad de afectar a la morbilidad y la mortalidad,¹⁶⁷ y se analizarán con más detalle en un apartado posterior de este capítulo.

La evidencia disponible sugiere que la falta de apoyo social puede tener una influencia perjudicial sobre la evolución de la ECV y la depresión. Aunque esta observación no explica la elevada prevalencia de depresión en la ECV, puede contribuir al impacto negativo de la depresión sobre el pronóstico en la ECV establecida.

Estrés

La definición biológica de estrés sugiere que es «un estado de amenaza a la homeostasis provocado por un factor estresante psicológico, ambiental o fisiológico.»¹⁶⁸ La definición de «estrés» es algo menos estricta cuando se pasa de los experimentos controlados de laboratorio a las observaciones de la vida real, y muchos estudios utilizan el «estrés» descrito por los propios pacientes, una medida mucho menos precisa, con el fin de evaluar el efecto del estrés

sobre la depresión. Hecha esta advertencia, los datos sugieren que el estrés en la vida diaria podría influir sobre el comienzo y la evolución de la depresión.¹⁶⁹⁻⁷⁷¹ En muestras de la comunidad y de consultas, se ha demostrado que las experiencias vitales estresantes guardan relación con el inicio y la evolución de los trastornos depresivos.¹⁷²⁻¹⁷⁵ Un estudio longitudinal de 680 parejas de gemelos que investigó variables genéticas, de acontecimientos vitales y de temperamento, halló que el parámetro de predicción más potente de depresión era un acontecimiento estresante en el año previo.¹⁷⁶ Se ha demostrado que el ambiente laboral estresante guarda relación con síntomas depresivos,¹⁷⁷ además de predecir un aumento longitudinal de los síntomas depresivos.¹⁷⁸ Bosworth y cols. evaluaron a 335 pacientes ingresados con cardiopatía isquémica y encontraron que los «acontecimientos vitales negativos» notificados por los propios enfermos predecían depresión (OR = 4.30, IC del 95% 1.39, 13.27, $P < 0.05$) incluso después de controlar factores demográficos.¹⁷⁹ Sin embargo, muchos de los datos que impulsan la bibliografía en este ámbito son de observación, lo que hace hasta cierto punto difícil extraer conclusiones.¹⁷¹

El estrés ha sido involucrado también en el desarrollo y pronóstico de la ECV. Por ejemplo, un estudio prospectivo de 73 424 varones y mujeres del Japón encontró que las mujeres que describían en sí mismas un nivel de «estrés alto» tenían un RR de IAM de 2.58 (IC del 95% 1.21, 5.47, $P < 0.05$) y de 2.28 (IC del 95% 1.17, 4.43, $P < 0.05$) incluso después de ajustar para factores demográficos, médicos y psicológicos; las asociaciones no eran significativas en el caso de los varones.¹⁸⁰ Un estudio de 7000 varones en Suecia sugirió un RR de enfermedad cardiovascular de 1.5 en los que describían un alto nivel de estrés, pero no encontró asociación entre el estrés y la ECV en una muestra posterior más pequeña.¹⁸¹ Tennant y cols. llevaron a cabo un estudio prospectivo de pacientes postinfarto que sugirió que el estrés agudo y crónico se asociaban a un RR de reinfarto de 2.5 y 2.3 respectivamente,¹⁸² mientras

que otros dos estudios no encontraron relación entre el nivel de estrés vital y la mortalidad después de un infarto de miocardio.^{183,184}

El estrés puede afectar a la salud cardiovascular de muchas maneras. Por ejemplo, el estrés mental puede inducir isquemia miocárdica en individuos con cardiopatía isquémica, lo que podría contribuir a empeorar la situación cardíaca.^{168,185-187} Se ha demostrado que el cálculo mental en condiciones estresantes causa constricción coronaria paradójica en pacientes con enfermedad aterosclerótica, mientras que los controles sanos responden con dilatación.¹⁸⁸ Blumenthal y cols.¹⁸⁹ y Jiang y cols.¹⁹⁰ realizaron monitorización ambulatoria con Holter durante 48 horas en una muestra de 132 individuos con ECV documentada, y posteriormente efectuaron una ventriculografía isotópica durante tareas causantes de tensión mental (hablar en público, cálculos matemáticos, dibujar una figura reflejada en un espejo) además de una prueba de esfuerzo.¹⁸⁹ El seguimiento a los 5 años sugirió que los pacientes que tenían resultado «positivo» de isquemia inducida por el estrés mental (aparición de anomalías del movimiento de la pared nuevas o disminución de la fracción de eyección $> 5\%$) presentaban mayor probabilidad de experimentar un episodio cardíaco (muerte, IAM o revascularización), incluso después de ajustar para la edad, los antecedentes de IAM y la fracción de eyección inicial (OR = 2.8, IC del 95%, 1.0-7.7); la transformación de la disminución de la fracción de eyección en una variable continua arrojó un cociente de riesgo estandarizado de episodios cardíacos de 2.4.¹⁹⁰ Sheps y cols. evaluaron la respuesta al estrés mental (una tarea de hablar en público), utilizando la ventriculografía isotópica en 196 pacientes con ECV conocida, y encontraron que la presencia de nuevas alteraciones del movimiento parietal durante el estrés mental se asociaba a un RR de mortalidad de 2.95 a lo largo de un seguimiento de 5 años.¹⁹¹ Sin embargo, los pacientes en los que se demostraba isquemia durante la monitorización ambulatoria con Holter no tenían un aumento de riesgo de complicaciones en nin-

guno de estos estudios, lo cual sugiere que la presencia de isquemia inducida por el estrés puede ser un marcador de pronóstico desfavorable no por la isquemia crónica sino por un mecanismo diferente, como puede ser la respuesta vegetativa excesiva, un aumento de la respuesta neurohormonal o alteraciones en otros correlatos biológicos del estrés psicológico que tendrían consecuencias sobre el pronóstico cardíaco.¹⁹⁰

Merece la pena señalar también que la función vegetativa y la inflamación, dos sistemas tratados anteriormente, también pueden explicar el efecto del estrés sobre el sistema cardiovascular. La respuesta del estrés está regulada por el eje HHS y el sistema nervioso simpático, lo cual sugiere que muchos de los efectos perjudiciales que la hiperactividad de estos sistemas puede tener sobre el sistema cardiovascular podrían ser desencadenados o potenciados por el estrés.^{168,192} De manera similar, varios estudios han propuesto que el factor mediador es la inflamación; se ha demostrado que el estrés mental induce la producción de citocinas,^{193,194} y la producción de citocinas puede tener un impacto negativo sobre la salud cardiovascular.

Un pequeño número de estudios ha analizado intervenciones diseñadas de forma específica para abordar la isquemia inducida por estrés. En un grupo reducido de individuos con angina estable, se demostró que tanto el atenolol como el nifedipino resultaban eficaces para atenuar el desarrollo de anomalías del movimiento parietal en respuesta al estrés mental.¹⁹⁵ Un estudio reciente de 121 varones con isquemia inducida por estrés asignó aleatoriamente a los pacientes a un programa de manejo del estrés, ejercicio o a los cuidados habituales, y encontró que el programa de manejo del estrés iba acompañado de una disminución de los episodios cardíacos a lo largo de un período de seguimiento de 5 años ($P=0.037$).¹⁹⁶ En un apartado posterior de este capítulo se tratarán intervenciones generales de reducción de estrés.

El estrés, aunque resulta difícil de definir y todavía más de cuantificar, puede desempeñar

un papel en la patogenia de la depresión y la ECV. Son necesarios más estudios para clarificar aún más la dirección de esta relación, así como las consecuencias potenciales de disminuir la isquemia inducida por estrés sobre el pronóstico de la ECV.

Agrupación de factores de riesgo

Varios factores aumentan el riesgo de ECV del individuo, como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia y la obesidad.^{197,198} Además, se han identificado factores de riesgo «novedosos», como la homocisteína.¹⁹⁹ Es más probable que los deprimidos tengan uno o más de estos factores de riesgo, y, por tanto, el vínculo entre la depresión y la ECV puede deberse en parte a agrupación de factores de riesgo (Tabla 10-6). Aunque la mayoría de los estudios que analizan este vínculo han controlado los factores de riesgo, la suma de las partes puede ser mayor que el todo; es decir, es posible que no se haya controlado adecuadamente la presencia de múltiples factores de riesgo por la robustez de su efecto.

Fumar

Fumar cigarrillos se asocia a un aumento de riesgo de ECV; el RR de muerte cardiovascular asociado a cada paquete de cigarrillos adicional fumado por día es aproximadamente 1.39.²⁰⁰ En los Estados Unidos, fuma el 49% de los individuos con depresión, mientras que sólo lo hace el 20-30% de la población general.²⁰¹ En 1996, un estudio sugirió que un antecedente de depresión mayor suponía un riesgo triple de convertirse en fumador.²⁰² También puede ser cierto lo inverso; la prevalencia de depresión a lo largo de la vida en los fumadores es del 30-45%, significativamente más elevada que el 5-10% observado en la población general.^{203,204} Repetidas veces se ha demostrado que los fumadores deprimidos tienen menos probabilidad de éxito en abandonar el hábito, y es más probable que experimenten síntomas

► **TABLA 10-6** FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR QUE RELACIONAN LA DEPRESIÓN Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Factor de riesgo de ECV	Aumento del riesgo de depresión	Riesgo de mortalidad cardiovascular
Fumar	Aumento del riesgo de fumar si está deprimido Menor probabilidad de éxito en abandonar el hábito si está deprimido	1.39 por cada paquete fumado al día
Hipertensión	Mayor riesgo de desarrollar hipertensión a lo largo de muchos años si está deprimido	Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular relacionado con la magnitud de la elevación de la presión arterial
Diabetes	Aumento de riesgo de depresión	Aumento de mortalidad cardiovascular
Hipercolesterolemia	La depresión se asocia a colesterol bajo	Potencialmente positivo
Obesidad	Las mujeres obesas tienen mayor probabilidad de estar deprimidas No hay relación entre obesidad y depresión en los varones	Aumento del 64% en el riesgo de enfermedad cardiovascular
Homocisteína	Niveles más elevados en pacientes deprimidos	Los niveles altos se asocian a aumento del riesgo cardiovascular

de abstinencia durante sus intentos de abandono.^{201,203,204} Estos factores se combinan para aumentar la prevalencia del tabaquismo en la población deprimida en comparación con quienes no padecen depresión.

Hipertensión

Los pacientes con hipertensión tienen una probabilidad significativamente más alta de desarrollar ECV; un aumento prolongado de 10 mmHg por encima de la presión diastólica normal se asocia a un incremento del riesgo de ECV del 37%.¹⁹⁸ Varios estudios han investigado la relación entre depresión y presión arterial, formulando la teoría de que la hiperactividad vegetativa observada en pacientes con ansiedad o depresión (véase más adelante) posee un efecto presor sobre el sistema cardiovascular, aunque los estudios prospectivos han obtenido

resultados variados. Shinn y cols. hicieron un seguimiento de 508 adultos durante 4 años y no encontraron asociación entre ansiedad o depresión y la tensión arterial.²⁰⁵ Sin embargo, Jonas y cols. realizaron un seguimiento de 3310 pacientes inicialmente normotensos del *National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES I, Estudio nacional de salud y nutrición) y encontraron que la presencia de síntomas de depresión y ansiedad al inicio se asociaba a un riesgo mayor de desarrollar hipertensión en el transcurso de los 20 años de seguimiento (RR [mujeres de raza blanca] = 1.73, RR [mujeres de raza negra] = 3.12, RR [todos los varones] = 1.56), una vez controlados los factores de riesgo demográficos y conductuales de hipertensión como la edad, el tabaquismo y el índice de masa corporal (IMC).²⁰⁶ Davidson y cols. realizaron un segui-

miento de 3340 individuos en el estudio CARDIA y encontraron que aquéllos que tenían puntuaciones ≥ 16 en el CES-D presentaban una probabilidad significativamente más elevada de desarrollar hipertensión durante los 5 años de seguimiento, de nuevo controlando los factores demográficos y conductuales. Este efecto fue especialmente robusto en los individuos de raza negra participantes en el estudio (OR = 2.70; IC del 95%, 1.49-4.92).²⁰⁷

Diabetes

La diabetes se asocia a un aumento del triple o el cuádruple del riesgo de ECV y muerte de causa cardiovascular.²⁰⁸ La prevalencia de la depresión es mayor en las personas con diabetes que la población general; un metaanálisis reciente que examinó 39 estudios sobre depresión y diabetes detectó un cociente de posibilidades compuesto de depresión de 2.0 (IC del 95%, 1.8-2.2).²⁰⁹ Los datos del estudio Área de captación epidemiológica (ECA, del inglés *Epidemiologic Catchment Area*) sugirieron un RR del 2.23 de desarrollar diabetes a lo largo de los 13 años de seguimiento en personas deprimidas por lo demás sanas comparadas con los controles, pero los datos no fueron estadísticamente significativos ($P = 0.11$; IC del 95%, 0.90-5.55).²¹⁰ Se ha demostrado que la depresión posee una influencia negativa sobre el control glucémico en pacientes diabéticos,²¹¹ además de aumentar el riesgo de complicaciones como la nefropatía, neuropatía y retinopatía.²¹²

Hipercolesterolemia

También la hipercolesterolemia es un factor de riesgo establecido de ECV. La mortalidad por ECV aumenta un 9% por cada 10 mg/dL de incremento del colesterol plasmático,²¹³ y los individuos en el cuartil superior de colesterol plasmático tienen una probabilidad 3 veces más alta de morir de ECV que los del cuartil más bajo.²⁰⁰ Sin embargo, no se ha encontrado un vínculo entre niveles elevados de colesterol y depresión, sino más bien entre niveles de colesterol bajo y depresión,²¹⁴⁻²¹⁷ y se ha descrito que

los agentes reductores del colesterol causan síntomas depresivos.²¹⁸ Un estudio reciente realizado por Steegmans y cols. reprodujo ensayos clínicos anteriores más pequeños, y encontró que los hombres con niveles crónicamente bajos de colesterol tenían una mayor probabilidad de experimentar síntomas depresivos que los controles, incluso después de ajustar para posibles factores de confusión como la edad, el consumo de alcohol y la enfermedad crónica (RR = 7.0; IC del 95%, 1.7- 29.5).²¹⁷ Olusi y cols. mostraron que la recuperación clínica de la depresión se asociaba a un aumento del colesterol sérico a niveles normales.²¹⁵ Una explicación posible de estos hallazgos es una alteración del metabolismo de la serotonina: los ácidos grasos compiten con el triptófano, un precursor de la serotonina, por la unión a la albúmina; la presencia de menos ácidos grasos libres en la sangre deja más albúmina disponible para unirse al triptófano, con lo que queda menos triptófano libre apto para su conversión en serotonina en el cerebro.²¹⁶ En apoyo de esta hipótesis, unos niveles plasmáticos bajos de serotonina se asociaron a niveles bajos de colesterol en un estudio de 100 individuos.²¹⁶ Es interesante que los datos del estudio de Framingham sugirieron que los niveles descendentes de colesterol a lo largo de los primeros 14 años de observación, encontrados en el 14% de los varones y en el 20% de las mujeres, se asociaban a un aumento del riesgo de muerte por ECV en los 18 años siguientes, si bien no se dispone de datos respecto a la depresión en este estudio.²¹³

Obesidad

La obesidad es otro factor de riesgo conocido de ECV. Un estudio reciente de los datos de Framingham mostró que el sobrepeso (IMC 25.0-29.9) y la obesidad (IMC ≥ 30) se asociaban a un RR de ECV de 1.2 y 1.64, respectivamente, en comparación con los individuos de peso normal (IMC 18.5 - 24. 9).²¹⁹ Puede haber diferencias de género en la relación entre depresión y obesidad; un estudio de 2853 individuos participantes en el NHANES I mostró que la obesidad se asociaba a un aumento del riesgo de depresión en

las mujeres (OR = 1.38, IC del 95% 1.07, 1.69), pero no en los varones.²²⁰ En un estudio del año 2000 realizado por Carpenter y cols. se incluyeron más de 42 000 individuos, demostrando que la obesidad se ha asociado a un aumento del riesgo de depresión en las mujeres (OR = 1.37; IC del 95%, 1.09-1.73) pero a una disminución del riesgo de depresión en los varones (OR = 0.63; IC del 95%, 0.60-0.67).²²¹

Homocisteína

La homocisteína plasmática elevada es un factor de riesgo cardiovascular novedoso; un metaanálisis reciente encontró que un nivel de homocisteína un 25% más bajo se asociaba a un riesgo de ECV un 11% menor,²²² y se ha visto que la disminución de los niveles de homocisteína con suplementos de vitamina B disminuye las frecuencias de episodios vasculares después de la intervención coronaria percutánea.²²³ Recientemente se ha observado también que un polimorfismo genético que causa elevaciones de la homocisteína plasmática también está vinculado con la ECV.²²⁴ Los niveles de homocisteína están más elevados en pacientes deprimidos que en controles sanos, y entre el 20 y el 50% de los deprimidos muestran niveles de homocisteína que, basándose en los estudios sobre pacientes con ECV, confieren un riesgo mayor de muerte por ECV.¹⁹⁹ Además, los suplementos de folato, de los que es conocido que disminuyen los niveles plasmáticos de homocisteína, pueden potenciar el efecto antidepressivo de la fluoxetina en las mujeres,²²⁵ y en un pequeño ensayo clínico de pacientes ancianos se encontró que el folato por sí solo tiene propiedades antidepressivas.²²⁶

► DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ECV

Está clara la importancia de abordar la presencia de depresión en pacientes con ECV, porque su prevalencia es elevada y su impacto negativo sobre el pronóstico considerable. Sin embargo, existen importantes limitaciones que obstaculizan los esfuerzos clínicos de hacerlo.

La primera limitación es una falta de atención a la depresión por parte del conjunto de la comunidad médica. Quizá en parte debido a conceptos erróneos en torno a qué constituye una depresión, es frecuente que no sea diagnosticada; se ha sugerido que entre el 30 y el 50% de los casos de depresión en la población general nunca son detectados por un profesional de la medicina.²²⁷⁻²²⁹ Los médicos pueden no abordar la depresión por no haber recibido el adiestramiento adecuado para identificar los síntomas depresivos típicos y atípicos, como consecuencia de limitaciones de tiempo en entornos de un gran volumen de pacientes, o porque ignoran la mejor manera de tratarla.²³⁰ Muchos pacientes pueden mostrarse remisos a desvelar su malestar emocional a sus médicos, por temor a resultar estigmatizados con una etiqueta de enfermedad mental, por considerar que sus sentimientos forman parte de su patología médica, o debido a que no desean que se registre un diagnóstico psiquiátrico en su historia clínica.^{230,231}

Los datos de la *National Comorbidity Survey Replication*, un estudio en el que se realizaron entrevistas cara a cara a 9090 individuos, sugirieron que sólo el 57.3% de las personas que cumplían criterios de depresión habían recibido tratamiento para ésta en los 12 meses previos a la entrevista, y que sólo el 64.3% de ellos recibieron un tratamiento que cumplía unos criterios de ser siquiera mínimamente adecuado.²³² Aunque están en marcha programas de salud pública para aumentar la conciencia de la depresión, y la proporción de norteamericanos que reciben tratamiento contra la depresión va en aumento,²³³ el infradiagnóstico de la depresión sigue siendo un problema considerable.²³⁴ Es fundamental que tanto los clínicos como los pacientes sean conscientes de que la presencia de depresión mayor no es inherente al hecho de vivir con ECV. Aunque sentirse irritado de cuando en cuando por tener una enfermedad grave puede ser casi universal, la verdadera depresión mayor no es una reacción normal a la enfermedad y debe ser reconocida como el proceso incapacitante, crónico y susceptible de tratamiento que es.²³¹

La segunda limitación es la dificultad implícita de diagnosticar depresión en el contexto de la patología médica, sobre todo en la población anciana.^{235,236} Resulta complicado diagnosticar depresión en el seno de una enfermedad cuyos síntomas pueden imitar a los de la depresión. La depresión se caracteriza por un estado de ánimo triste, pérdida de interés por las actividades habituales, aumento o pérdida de peso, dificultades para dormir, escasa energía, sentimientos de falta de valía y una disminución de la capacidad de concentrarse,^{229,237} mientras que la ECV, sobre todo cuando se complica por insuficiencia cardíaca, va acompañada a menudo de cansancio, malestar e insomnio.²³⁸ Además, los efectos del tratamiento farmacológico pueden imitar o aumentar los síntomas depresivos. Por ejemplo se ha descrito que el empleo de betabloqueantes se acompaña de un incremento del riesgo de depresión.^{239,240} Un metaanálisis reciente,²⁴¹ así como algunas publicaciones centradas en este asunto,^{242,243} han encontrado que esto no es así, pero tanto los clínicos como los pacientes pueden atribuir los síntomas depresivos a un tratamiento medicamentoso en lugar de a un trastorno afectivo subyacente.

La variabilidad de los instrumentos de búsqueda de casos de depresión complica su diagnóstico; Koenig y cols. han mostrado que la prevalencia de depresión mayor en una población de 460 ancianos con patología médica variaba con un factor de 2 (del 10 al 21%) según el esquema diagnóstico utilizado.²⁴⁴ Esta dificultad se acrecienta cuando los síntomas de la enfermedad se solapan con los de la depresión, puesto que la mayoría de los cuestionarios sobre depresión no tienen en cuenta esta superposición.²⁴⁵ Con fines de investigación, es importante identificar y cuantificar la depresión con la mayor precisión posible. Con este propósito se desarrolló específicamente la Entrevista de depresión y Hamilton estructurado (DISH, del inglés *Depression Interview and Structured Hamilton*), para diagnosticar y evaluar la gravedad de la depresión a través de entrevista en un contexto de enfermedad médica; se utilizó en el ensayo clínico Potenciación de la recuperación en cardio-

patía coronaria (ENRICH, del inglés *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*) y se halló que era válido y eficiente en su aplicación.¹⁹³ En futuros estudios sobre depresión en la insuficiencia cardíaca los investigadores deberían considerar emplear el DISH u otros instrumentos diseñados específicamente para el diagnóstico de depresión en pacientes con patología médica.

Por el contrario, en la clínica resulta más importante identificar la depresión que una cuantificación precisa de los síntomas depresivos. En la actualidad el Grupo de trabajo de los servicios de prevención de Estados Unidos (*US Preventive Services Task Force*) recomienda la detección sistemática de depresión como parte de la sistemática de la atención médica, pero a menudo no se lleva a cabo por limitaciones de tiempo o por falta de familiaridad con los instrumentos disponibles.²⁴⁶ Sin embargo, un estudio que puso a prueba siete cuestionarios sobre depresión, en una población de 590 pacientes, en una consulta de urgencias encontró que un instrumento de búsqueda de casos de depresión de 2 ítems tenía una sensibilidad del 96% y una especificidad del 57% para la depresión, semejantes a la de los otros seis instrumentos, mucho más largos.²³⁷ Las dos preguntas eran: «En los 2 últimos meses se ha sentido desanimado, deprimido o desesperanzado?» y «¿ha tenido poco interés o no disfrutaba de hacer cosas en el último mes?» Incluso el empleo de este instrumento simple, sobre todo en situaciones de gran carga asistencial con limitaciones de tiempo, podría ayudar a identificar casos de depresión no detectados en la actualidad en pacientes con ECV.

► TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON ECV

A medida que se ha reconocido cada vez más la relación existente entre depresión y ECV y crece la aceptación por parte de la comunidad médica, se han iniciado varios ensayos clínicos para examinar el impacto de las intervenciones

farmacológicas y no farmacológicas sobre la depresión en pacientes con cardiopatía. En teoría, si la depresión posee una influencia lesiva sobre el sistema cardiovascular, el tratamiento de la depresión debería disminuir su impacto pronóstico. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha que abordan esta teoría han mostrado resultados variados.^{77,167,247,248} Por lo tanto, han surgido preocupaciones entre los profesionales de la medicina de la conducta respecto a las consecuencias que estos hallazgos discordantes podrían tener sobre futuros ensayos clínicos.²⁴⁹ Un aspecto muy importante de los progresos sostenidos en este campo será la capacidad de demostrar una conexión convincente entre el tratamiento de la depresión en pacientes con cardiopatía y una disminución de la morbimortalidad asociada a la comorbilidad de estos procesos.

El propósito de esta sección es revisar los principales ensayos clínicos de tratamiento farmacológico y no farmacológico en el campo de la depresión y la ECV, y analizar lo que podemos aprender de estos estudios. Además, este apartado esbozará las complejidades metodológicas que salpican el estudio de la depresión y la ECV, sugiriendo formas a través de las cuales los futuros ensayos clínicos podrían contribuir a arrojar luz sobre la relación entre la depresión y la morbimortalidad cardiovascular.

Tratamiento farmacológico de la depresión

SADHART

El primer ensayo clínico en investigar la seguridad y eficacia del tratamiento con sertralina del TDM en pacientes con ECV, una población de pacientes que anteriormente no había sido incluida en los ensayos clínicos de tratamiento farmacológico de la depresión, fue el Ensayo clínico del antidepresivo sertralina en el ataque cardíaco (SADHART*, del inglés *Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial*). Los investigado-

res del SADHART incluyeron 369 pacientes con TDM e infarto agudo de miocardio o angina inestable en un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo. Al cabo de un período de preinclusión simple ciego con placebo, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir sertralina a dosis flexible de 50-200 mg o placebo durante 24 semanas.⁷⁷

Desde el punto de vista de la seguridad, SADHART logró sus objetivos; no se observaron variaciones en la fracción de eyección media de ventrículo izquierdo (FEVI), prolongación del intervalo QTc, o alteraciones de otras medidas cardíacas.⁷⁷ En comparación con los ATC, que se sabe tienen efectos cardíacos potenciales dañinos y que, en general, están contraindicados en pacientes con patología cardíaca conocida,⁷⁴ el ensayo demostró que la sertralina se puede emplear con seguridad en pacientes con cardiopatía isquémica.

Sin embargo, en lo que atañe a la eficacia, los hallazgos fueron variados. De manera inesperada, la sertralina no fue demasiado eficaz en el tratamiento de la depresión de esta población. En el conjunto de pacientes, la sertralina se reveló estadísticamente superior al placebo en la escala de mejoría de la impresión clínica global (CGI-I, del inglés *clinical global impression improvement*) (medida a lo largo de 24 semanas, 2.57 frente a 2.75, $P = 0.049$) pero no en la variación de la puntuación de la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) (medida a lo largo de 16 semanas, 8.4 frente a 7.6, $P = 0.14$). Sin embargo, en un análisis de subgrupos predefinido, que examinó los pacientes con depresión recurrente o grave, se demostró que la sertralina era más eficaz que el placebo tanto en las mediciones de CGI-I como en el HAM-D.⁷⁷ En este grupo, la sertralina se acompañó también de una mejoría significativa de la calidad de vida y del funcionamiento.²⁵⁰ Un posible factor de confusión en la muestra global fue que la respuesta al placebo fue del 53%, considerablemente superior a las frecuencias de 25-35% que se suelen observar en los ensayos clínicos de antidepresivos.²⁵¹

Es probable que el hallazgo más estimulante de las investigaciones de SADHART fuera que la

* Este acrónimo hace un juego de palabras con la expresión inglesa *sad heart*, traducible como «corazón triste» (*N. del T.*)

incidencia de episodios cardíacos graves (muerte, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus y angina recurrente) resultó numéricamente inferior en los receptores de sertralina que en los pacientes a los que se administró placebo (14.5% frente 22.4%, RR 0.77; IC del 95%, 0.51-1.16) aunque este resultado no alcanzó significación estadística.⁷⁷ En un subestudio de SADHART, los investigadores determinaron que la sertralina se asociaba a un descenso de los marcadores de activación plaquetaria y endotelial, lo que sugiere uno de los posibles mecanismos a través de los cuales la sertralina podría aportar una ventaja en morbilidad y mortalidad.²⁵² Aunque de pequeño tamaño, este subestudio es importante, puesto que combina datos psicológicos, cardiovasculares y farmacológicos en una única base de datos, proporcionando a los investigadores una mejor visión de los mecanismos que podrían mediar los resultados obtenidos en el ensayo mayor. Dado que SADHART no estaba dotado de la potencia necesaria para detectar una diferencia de morbimortalidad en esta muestra relativamente pequeña de pacientes, sigue sin estar claro el impacto del tratamiento con sertralina de la depresión mayor sobre los criterios de valoración robustos en el paciente con cardiopatía isquémica. Sin embargo, la principal contribución de SADHART fue demostrar la seguridad de este tipo de tratamiento, abriendo la puerta a futuros estudios con la potencia adecuada para examinar más de cerca los criterios de valoración de morbilidad y mortalidad. El ensayo de intervención sobre infarto de miocardio y depresión (MIND-IT, del inglés *Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial*), actualmente en marcha en Holanda, estudiará la mirtazapina, el citalopram y el placebo en pacientes postinfarto deprimidos, y puede contribuir a nuestros conocimientos en este campo.²⁵³

Tratamiento no farmacológico de la depresión

Aunque se dispone de abundante bibliografía que apoya la eficacia del tratamiento no farma-

cológico de la depresión,^{254,255} es escasa la investigación sobre este tema realizada específicamente en pacientes con ECV. Por lo tanto, sólo podemos extrapolar examinando el impacto de intervenciones psicosociales más amplias sobre un grupo más extenso de pacientes: programas multidisciplinarios para pacientes con ECV que incorporan apoyo de enfermeras, nutricionistas, consejeros y otros.

Sin embargo, los resultados de estas intervenciones han sido variados en su capacidad de afectar a la morbilidad y mortalidad, no informaron respecto a criterios fisiológicos o psicológicos intermedios y no evaluaron la depresión en los pacientes.⁷ Por ejemplo, Frasure-Smith y Prince encontraron que 229 pacientes postinfarto en los que se practicaron intervenciones reductoras de estrés tenían un descenso del 50% de la mortalidad cardíaca (4.5% frente a 9%) aunque no se detectó variación en las tasas de reingreso.¹⁶⁷ Blumenthal y cols. demostraron que 40 pacientes postinfarto de un programa de manejo del estrés experimentaron un RR de episodios cardíacos de 0.26 en comparación con 33 controles.²⁵⁶ Por otra parte, el Ensayo clínico de readaptación al ataque cardíaco de Montreal (MHART, del inglés *Montreal Heart Attack Readjustment Trial*), encontró que 684 mujeres que recibieron una intervención no farmacológica de reducción de la ansiedad después de un IAM tuvieron de hecho una probabilidad mayor de morir (RR = 1.36) en comparación con 692 controles, y el aumento de mortalidad estaba fundamentalmente relacionado con la muerte súbita causada por arritmias.²⁴⁸ Un metaanálisis de 1996 sugirió que la adición de intervenciones psicosociales a los cuidados estándar en pacientes con cardiopatía isquémica se asociaba a una mejoría global en las tasas de recidiva de la enfermedad y de mortalidad; sin embargo, muchos de los estudios incluidos en el análisis estaban limitados por el tamaño muestral y la duración del seguimiento.²⁵⁷ Es interesante que los tres ensayos clínicos de mayor tamaño sobre intervenciones psicosociales en pacientes con ECV realizados hasta la fecha^{248,258,259} no han logrado demostrar diferencias entre los grupos

de intervención y de control en el pronóstico psicosocial y cardiovascular. No obstante, merece la pena señalar que la inmensa mayoría de estas intervenciones se emprendieron sobre mezclas heterogéneas de pacientes, en lugar de sobre grupos de pacientes seleccionados de forma explícita por sufrir depresión.

ENRICHD

Hasta el ENRICHD no se había realizado un ensayo clínico centrado específicamente en el tratamiento no farmacológico de la depresión en pacientes con ECV. ENRICHD, el primer ensayo clínico de medicina de la conducta financiado por el Instituto estadounidense del corazón, el pulmón y la sangre (NHLBI, del inglés *National Heart, Lung and Blood Institute*), incluyó a 2481 pacientes con infarto de miocardio y depresión y/o escaso apoyo social percibido.²⁴⁷ La intervención estudiada se basaba en la terapia cognitivo-conductual adaptada individualmente, iniciada 2-3 semanas después de un infarto de miocardio y mantenida durante un promedio de 11 sesiones a lo largo de 6 meses. Además, los pacientes con una puntuación superior en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) o que demostraban una reducción inferior al 50% en el Inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck Depression Inventory*) al cabo de 5 semanas eran candidatos a recibir un ISRS.²⁴⁷

Los resultados del ensayo ENRICHD fueron mixtos. La evolución psicológica fue mejor en la valoración a los 6 meses en los pacientes sometidos a intervención que en el grupo de control, con una puntuación media del BDI de 9.1 en el grupo de intervención frente a 12.2 en el grupo de control ($P < 0.001$), pero estos efectos no persistieron en la valoración a los 30 meses. No hubo diferencias entre los dos grupos en la supervivencia libre de complicaciones (75.9% frente al 75.8%, $P =$ no significativa).²⁴⁷ En un análisis de seguimiento intentando aclarar estos resultados, los investigadores demostraron que la depresión era realmente un factor de riesgo independiente de muerte después de un IAM (HR [*hazard ratio*, cociente de riesgos instantáneos] 2.4; IC del 95%, 1.2-4.7),²⁶⁰ a pesar

del hecho de que el éxito del tratamiento de la depresión no se acompañó de una disminución de este riesgo. En este ensayo, un posible factor de confusión fue el empleo concomitante de medicación antidepressiva, que alcanzó una prevalencia del 20.6% en el grupo de control y del 28% del grupo de intervención al final del seguimiento; es interesante que el uso de medicación antidepressiva se acompañó de un descenso significativo del riesgo de muerte o IAM no mortal (HR, 0.57; IC del 95%, 0.38-0.85).²⁴⁷

Complejidad metodológica de los ensayos clínicos en depresión y ECV

Tratar la depresión en pacientes con cardiopatía es sumamente importante. El éxito del tratamiento de la depresión puede mejorar de manera significativa la calidad de vida de los pacientes que sufren este trastorno debilitante y a menudo crónico.^{250,261,262} SADHART demostró que el empleo de sertralina para lograr la remisión en depresión grave o recurrente resulta seguro y eficaz en pacientes con cardiopatía isquémica. ENRICHD demostró que el empleo de estrategias de tratamiento no farmacológico también era capaz de tener un impacto positivo sobre los síntomas depresivos en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Sin embargo, todavía no se ha logrado demostrar de manera convincente una relación entre el tratamiento de la depresión y una posterior mejoría de la morbi-mortalidad. ¿A qué se debe?

En primer lugar, se debe reconocer que la depresión es una variable compleja, cuya definición y medida son intrínsecamente difíciles. No todos los pacientes deprimidos son iguales; muchos entrarán en remisión espontánea, mientras que otros seguirán sufriendo una depresión crónica de por vida.²⁶³⁻²⁶⁵ Numerosos pacientes con ECV experimentarán una depresión leve que no resulta fácil de distinguir de una respuesta del duelo normal al diagnóstico de una enfermedad importante, mientras que muchos otros sufrirán una depresión mode-

rada o grave.^{8,266} Como se ha tratado anteriormente, también resulta difícil diagnosticar una depresión en el contexto de la ECV y de otra patología médica.

Además, la ejecución de ensayos clínicos para examinar los tratamientos de la depresión es compleja. Debido a la gran desviación estándar de las valoraciones psicosociales, en los ensayos clínicos sobre depresión a menudo son necesarios tamaños muestrales grandes y prohibitivos, para tener la potencia adecuada con el fin de demostrar una conexión entre los cambios de los parámetros psicosociales y los criterios de valoración robustos. A pesar de la elevada prevalencia de depresión y ECV, hallar pacientes candidatos puede resultar una tarea ardua: por ejemplo, los investigadores de SADHART evaluaron 11 456 pacientes para obtener su muestra final de 269, una cantidad increíble de tiempo y esfuerzo a invertir en un ensayo clínico con un diseño relativamente claro.⁷⁷ Los investigadores del ENRICHD tuvieron la complejidad añadida de una intervención conductual, incluidos los esfuerzos de estandarizar el tratamiento en ocho centros clínicos.²⁴⁷ En ambos casos el personal del ensayo clínico coordinó a los investigadores de al menos dos departamentos clínicos (psiquiatría y cardiología), una tarea titánica en los grandes centros docentes actuales. También se plantean con frecuencia cuestiones éticas; algunos ponen en duda la utilización de una rama de placebo en los ensayos clínicos sobre depresión debido a la existencia de tratamientos eficaces conocidos para este trastorno,²⁶⁷ mientras otros sostienen que los ensayos clínicos controlados con placebo son fundamentales para una metodología científica rigurosa, y se pueden llevar a cabo dando prioridad a la seguridad del paciente.^{352,268} Otro factor de confusión es el cruzamiento; pacientes asignados al grupo de placebo pueden iniciar tratamiento antidepresivo al consultar con su médico de atención primaria, o solicitar tratamiento farmacológico a su médico del estudio. Si no se incluye esta probabilidad en los cálculos de potencia estadística previos al estudio, se puede subestimar

gravemente el tamaño muestral necesario para demostrar una determinada correlación.

También es posible que resulte difícil interpretar los resultados, incluso de los ensayos clínicos mejor diseñados, en el campo de la depresión y la ECV. Dado que las respuestas a placebo son bastante altas en la mayoría de los ensayos clínicos de eficacia de antidepresivos,²⁵¹ puede ser complicado discernir las consecuencias precisas sobre los síntomas depresivos de una determinada intervención. En la investigación bioconductual no es sencillo cuantificar una relación dosis-respuesta; en el caso de la terapia cognitivo-conductual, por ejemplo, el uso de la terapia individual frente a la terapia del grupo debe entrar de alguna forma en el cálculo, junto con la frecuencia de la terapia y la duración, con el fin de determinar la «dosis» apropiada para lograr un resultado concreto.

Añadir a la mezcla resultados como la morbilidad y la mortalidad complica aún más la metodología de la investigación, sobre todo cuando se investiga la relación entre depresión y pronóstico cardiovascular. Incluso si es posible demostrar una mejoría sintomática de la depresión, puede no ir seguida de una mejoría de la morbimortalidad. Si el tratamiento estudiado no aborda la fisiopatología subyacente que explica el incremento de la morbimortalidad asociado a la depresión en pacientes con ECV, una mejoría de la depresión no tendrá ninguna relación con esos resultados. Por ejemplo, si la hipercoagulabilidad fuera el mecanismo por el cual los pacientes deprimidos se volvieren susceptibles a la ECV, sería difícil que la terapia cognitivo-conductual impidiera la formación de un coágulo de sangre. Por otra parte, el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel podrían mostrar beneficios en pacientes deprimidos con ECV superiores a los observados en pacientes no deprimidos con ECV. Dado que no conocemos plenamente el vínculo entre depresión y ECV a nivel fisiopatológico, nos resulta imposible predecir qué tratamientos eficaces para la depresión pueden tener impacto sobre criterios robustos de valoración como la morbilidad y la mortalidad. Si se combina todo

esto con la fisiología cardiovascular compleja y variable que tienen muchos pacientes con ECV, no sorprende la extrema dificultad para relacionar las variaciones de la depresión con los cambios en la evolución cardiovascular.

► CONCLUSIONES

La depresión es frecuente en pacientes con ECV. Puede contribuir al desarrollo de ECV en poblaciones vulnerables, y predice de forma independiente un pronóstico desfavorable, incluidos reingresos y mortalidad. Este efecto puede ser mediado por vías fisiopatológicas compartidas por la ECV y la depresión, como la activación neurohormonal, ciertas alteraciones del ritmo, inflamación e hipercoagulabilidad. También puede contribuir la influencia de la depresión sobre el incumplimiento de las recomendaciones médicas, la relación entre depresión y falta de apoyo social y las consecuencias deletéreas del estrés sobre la salud mental y física. Cada uno de estos aspectos de interconexión representa una posible diana terapéutica para mejorar los resultados en la ECV. Siguen sin estar bien estudiadas las consecuencias del tratamiento conductual y farmacológico de la depresión en pacientes que sufren ECV. Entender los vínculos entre depresión y ECV requerirá investigaciones a gran escala, con recogida simultánea de datos fisiológicos y de resultados. El pronóstico desfavorable asociado a la depresión exige que los clínicos se mantengan vigilantes para detectarla en el contexto de la ECV, puesto que la atención a este poderoso parámetro predictivo puede mejorar la calidad de vida, disminuir los ingresos hospitalarios y hacer descender la mortalidad por ECV en los pacientes que sufren depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Mental Health. *The Numbers Count: Mental Disorders in America*. NIH Publication 01-4584. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001.
2. American Psychiatric Association. *Let's Talk Facts About Depression*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1998.
3. Murray CJL, López AD (eds.). *The Global Burden of Disease and Injury Series, Volume 1: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press, 1996.
4. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update*. Dallas, TX: American Heart Association, 2003.
5. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: Mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry* 2003;54:248–261.
6. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580–592.
7. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192–2217.
8. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78: 613–617.
9. Burg MM, Benedetto MC, Soufer R. Depressive symptoms and mortality two years after coronary artery bypass graft surgery (CABG) in men. *Psychosom Med* 2003;65:508–510.
10. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:337–341.
11. Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: A prospective study. *Lancet* 2001;358:1766–1771.
12. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819–1825.
13. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999–1005.
14. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999;138:549–554.

15. Lane D, Carroll D, Ring C, et al. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: Effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001;63:221–230.
16. Lane D, Carroll D, Ring C, et al. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1179–1182.
17. Lesperance F, Frasura-Smith N, Juneau M, et al. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000;160:1354–1360.
18. Lesperance F, Frasura-Smith N, Talajic M, et al. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1049–1053.
19. Mayou RA, Gill D, Thompson DR, et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62: 212–219.
20. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221–227.
21. Strik JJ, Denollet J, Lousberg R, et al. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1801–1807.
22. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 1993;4:285–294.
23. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 2000;102:1773–1779.
24. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:77–82.
25. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93: 1976–1980.
26. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, et al. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000;160:1261–1268.
27. Ford DE, Mead LA, Chang PP, et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch Intern Med* 1998;158:1422–1426.
28. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982–1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med* 1998;158:2341–2348.
29. Penninx BW, Guralnik JM, Mendes de Leon CF, et al. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons > 70 years of age. *Am J Cardiol* 1998;81:988–994.
30. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123–3129.
31. Schwartz SW, Cornoni-Huntley J, Cole SR, et al. Are sleep complaints an independent risk factor for myocardial infarction? *Ann Epidemiol* 1998;8: 384–392.
32. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, et al. Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Am J Cardiol* 1998;82:851–856.
33. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the elderly). *Arch Intern Med* 1996;156:553–561.
34. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158:2129–2135.
35. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160:1–12.
36. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol* 2001;57:141–152.
37. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:293–307.
38. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, et al. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder

- and major depression: A chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996;40:79–88.
39. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341–356.
 40. Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, et al. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2169–2178.
 41. Gold PW, Gabry KE, Yasuda MR, et al. Divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: Clinical and pathophysiological implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;31:37–62.
 42. Maas JW, Katz MM, Koslow SH, et al. Adrenomedullary function in depressed patients. *J Psychiatr Res* 1994;28:357–367.
 43. Wong ML, Kling MA, Munson PJ, et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:325–330.
 44. Veith RCM. Catecholamines, depressive disorder. Sympathetic nervous system activity in major depression: Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics.[Article]. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:411–422.
 45. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:458–463.
 46. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2664–2672.
 47. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, et al. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977;26:151–162.
 48. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl F):F62–F71.
 49. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH, et al. Stress-induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis. *Stroke* 1998;29:1525–1530.
 50. Shores MM, Pascualy M, Lewis NL, et al. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:433–439.
 51. Huikuri HV, Makikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci* 2001;90:95–101.
 52. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: The dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45–54.
 53. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000;140:77–83.
 54. Yeragani VK, Rao KA, Smitha MR, et al. Diminished chaos of heart rate time series in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51: 733–744.
 55. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139–149.
 56. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104: 2024–2028.
 57. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48: 493–500.
 58. Guinjoan SM, De Guevara MS, Correa C, et al. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes. *J Psychosom Res* 2004;56:83–88.
 59. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999;137:453–457.
 60. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, et al. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 2000;93:225–235.
 61. Nahshoni E, Aizenberg D, Strasberg B, et al. QT dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affect Disord* 2000;60:197–200.
 62. Dunbar SB, Kimble LP, Jenkins LS, et al. Association of mood disturbance and arrhythmia events in patients after cardioverter defibrillator implantation. *Depress Anxiety* 1999;9:163–168.
 63. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993;95:23–28.

64. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:2466–2472.
65. Goldstein S, Friedman L, Hutchinson R, et al. Timing, mechanism and clinical setting of witnessed deaths in postmyocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1111–1117.
66. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al. Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1119–1127.
67. Bayes DL, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151–159.
68. Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, et al. Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: Clinical context, arrhythmic events and device responses. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:24–32.
69. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
70. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–484.
71. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: The Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97: 467–472.
72. Dabrowski A, Kramarz E, Piotrowicz R, et al. Predictive power of increased QT dispersion in ventricular extrasystoles and in sinus beats for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1693–1697.
73. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543–2550.
74. Glassman AH, Bigger JT Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:815–820.
75. Tulen JHM. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:135–145.
76. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:287–291.
77. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial. *JAMA* 2002;288:701–709.
78. McFarlane AM. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142:617–623.
79. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, et al. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord* 2001;62:187–198.
80. Khaykin Y, Dorian P, Baker B, et al. Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry* 1998;43: 183–186.
81. Carney RM, Freedland KE, Stein PK, et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62: 639–647.
82. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res* 1996;64:161–167.
83. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. *Brain Behav Immun* 2002;16: 513–524.
84. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, et al. Interleukin-1 beta: A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:1189–1193.
85. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419–424.
86. Appels A, Bar FW, Bar J, et al. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000;62:601–605.
87. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in

- human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127–137.
88. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:767–780.
 89. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995;34:301–309.
 90. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, et al. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279–1283.
 91. Suárez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003;65:362–368.
 92. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252–1257.
 93. Owen BM, Eccleston D, Ferrier IN, et al. Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 226–228.
 94. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, et al. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:203–208.
 95. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, et al. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol* 1995;41:534–538.
 96. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643–652.
 97. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1994;25:318–327.
 98. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997;154:497–501.
 99. Steffens DC, Krishnan KR, Crump C, et al. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 2002;33:1636–1644.
 100. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1090–1096.
 101. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, et al. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000;157:1682–1684.
 102. Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, et al. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:539–544.
 103. Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: An overview. *Cardiol Rev* 2001;9:31–35.
 104. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201–204.
 105. Robbins M, Topol EJ. Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(Suppl 2):SII130–SII142.
 106. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635–641.
 107. Maes M, Delange J, Ranjan R, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997;66:1–11.
 108. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:370–379.
 109. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina.[comment]. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.
 110. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979.
 111. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: Potential psychophysiologic mechanisms. *Psychosom Med* 1991;53:643–668.
 112. Nair GV, Gurbel PA, O'Connor CM, et al. Depression, coronary events, platelet inhibition, and serotonin reuptake inhibitors. *Am J Cardiol* 1999;84:321–323.

113. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J* 2000;140:S57–S62.
114. Kuijpers PM, Hamulyak K, Strik JJ, et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002;109:207–210.
115. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, et al. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290–295.
116. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313–1317.
117. Musselman DL, Marzec U, Davidoff M, et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression, thoracic aortic atherosclerosis, or renal dialysis treatment. *Depress Anxiety* 2002;15:91–101.
118. Lederbogen F, Gilles M, Maras A, et al. Increased platelet aggregability in major depression? *Psychiatry Res* 2001;102:255–261.
119. Maes M, Van der Planken M, Van Gastel A, et al. Blood coagulation and platelet aggregation in major depression. *J Affect Disord* 1996;40:35–40.
120. Hrdina PD, Bakish D, Chudzik J, et al. Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: Upregulation of 5-HT₂ receptors. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20:11–19.
121. Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, et al. Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res* 1999;85:189–198.
122. Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, et al. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry* 1995;37:442–447.
123. Leonard BE. Evidence for a biochemical lesion in depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 6):12–17.
124. Mendelson SD. The current status of the platelet 5-HT_{2A} receptor in depression. *J Affect Disord* 2000;57:13–24.
125. Shimbo D, Child J, Davidson K, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:331–333.
126. Whyte EM, Pollock BG, Wagner WR, et al. Influence of serotonin-transporter-linked promoter region polymorphism on platelet activation in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:2074–2076.
127. Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: A possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001;43:453–462.
128. Serebruany VL, O'Connor CM, Gurbel PA. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1398–1400.
129. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:137–140.
130. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:875–882.
131. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial function in depressed patients treated with a selective serotonin reuptake inhibitor after acute coronary events: The Sertaline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circulation* 2003;108(8):939–944.
132. Von Kanel R, Mills PJ, Fainman C, et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: A biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001;63:531–544.
133. Folsom AR, Qamhieh HT, Flack JM, et al. Plasma fibrinogen: Levels and correlates in young adults. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:1023–1036.
134. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991;84:613–617.
135. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111.
136. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71–86.
137. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242–250.

138. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res* 1996;82:1–32.
139. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Am Coll Cardiol* 2003;2:27.
140. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
141. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–2107.
142. Wang PS, Bohn RL, Knight E, et al. Noncompliance with antihypertensive medications: The impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17:504–511.
143. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, et al. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med* 1982;44:519–527.
144. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, et al. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:40–46.
145. Evangelista LS, Berg J, Dracup K. Relationship between psychosocial variables and compliance in patients with heart failure. *Heart Lung* 2001;30: 294–301.
146. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2–3.
147. Butler J, Arbogast PG, BeLue R, et al. Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1589–1595.
148. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:462–467.
149. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303:1038–1041.
150. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:542–545.
151. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157:1921–1929.
152. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241–250.
153. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:613–621.
154. Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101:270–276.
155. Penninx BW, Van Tilburg T, Boeke AJ, et al. Effects of social support and personal coping resources on depressive symptoms: Different for various chronic diseases? *Health Psychol* 1998;17:551–558.
156. Wade TD, Kendler KS. The relationship between social support and major depression: Cross-sectional, longitudinal, and genetic perspectives. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:251–258.
157. Bosworth HB, Hays JC, George LK, et al. Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:238–246.
158. Hays JC, Steffens DC, Flint EP, et al. Does social support buffer functional decline in elderly patients with unipolar depression? *Am J Psychiatry* 2001;158:1850–1855.
159. Colantonio A, Kasl SV, Ostfeld AM, et al. Psychosocial predictors of stroke outcomes in an elderly population. *J Gerontol* 1993;48:S261–S268.
160. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, et al. Predicting disability in stroke: A critical review of the literature. *Age Ageing* 1996;25:479–489.
161. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003–1009.

162. Gorkin L, Schron EB, Brooks MM, et al. Psychosocial predictors of mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-1 (CAST-1). *Am J Cardiol* 1993;71:263–267.
163. Williams RB, Barefoot JC, Califf RM, et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1992;267:520–524.
164. Case RB, Moss AJ, Case N, et al. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. *JAMA* 1992;267:515–519.
165. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:245–251.
166. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:83–89.
167. Frasure-Smith N, Prince R. Long-term follow-up of the Ischemic Heart Disease Life Stress Monitoring Program. *Psychosom Med* 1989;51:485–513.
168. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2002; 52:1–23.
169. Brown GW, Harris TO. *Social Origins of Depression: A Study of Psychiatric Disorder in Women*. New York: Free Press. 1978.
170. Harris T. Recent developments in understanding the psychosocial aspects of depression. *Br Med Bull* 2001;57:17–32.
171. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997;48:191–214.
172. Lora A, Fava E. Provoking agents, vulnerability factors and depression in an Italian setting: A replication of Brown and Harris's model. *J Affect Disord* 1992;24:227–235.
173. Monroe SM, Bellack AS, Hersen M, et al. Life events, symptom course, and treatment outcome in unipolar depressed women. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:604–615.
174. Monroe SM, Harkness K, Simons AD, et al. Life stress and the symptoms of major depression. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:168–175.
175. Ravindran AV, Griffiths J, Waddell C, et al. Stressful life events and coping styles in relation to dysthymia and major depressive disorder: Variations associated with alleviation of symptoms following pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:637–653.
176. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, et al. The prediction of major depression in women: Toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry* 1993;150:1139–1148.
177. Chevalier A, Bonenfant S, Picot MC, et al. Occupational factors of anxiety and depressive disorders in the French National Electricity and Gas Company. The Anxiety-Depression Group. *J Occup Environ Med* 1996;38:1098–1107.
178. Paterniti S, Niedhammer I, Lang T, et al. Psychosocial factors at work, personality traits and depressive symptoms. Longitudinal results from the GAZEL Study. *Br J Psychiatry* 2002;181: 111–117.
179. Bosworth HB, Steffens DC, Kuchibhatla M, et al. The relationship of social support, social networks and negative events with depression in patients with coronary artery disease. *Ageing Ment Health* 2000;4:253–258.
180. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Mombusho (JACC Study). *Circulation* 2002;106:1229–1236.
181. Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991;68:1171–1175.
182. Tennant CC, Palmer KJ, Langeluddecke PM, et al. Life event stress and myocardial reinfarction: A prospective study. *Eur Heart J* 1994; 15:472–478.
183. Jenkinson CM, Madeley RJ, Mitchell JR, et al. The influence of psychosocial factors on survival after myocardial infarction. *Public Health* 1993;107:305–317.
184. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med* 2000;247:629–639.
185. Bairey Merz CN, Dwyer J, Nordstrom CK, et al. Psychosocial stress and cardiovascular disease: Pathophysiological links. *Behav Med* 2002;27: 141–147.
186. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267: 1244–1252.
187. Esch T, Stefano GB, Frichione GL, et al. Stress in cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2002; 8:RA93–RA101.

188. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325:1551–1556.
189. Blumenthal JA, Jiang W, Waugh RA, et al. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life. Association and hemodynamic features. *Circulation* 1995;92:2102–2108.
190. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA* 1996;275:1651–1656.
191. Sheps DS, McMahon RP, Becker L, et al. Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia study. *Circulation* 2002;105:1780–1784.
192. McEwen BS. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886:172–189.
193. Song C, Kenis G, Van Gastel A, et al. Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res* 1999; 85:293–303.
194. Uchakin PN, Tobin B, Cabbage M, et al. Immune responsiveness following academic stress in first-year medical students. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21:687–694.
195. Andrews TC, Parker JD, Jacobs S, et al. Effects of therapy with nifedipine GITS or atenolol on mental stress-induced ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1680–1686.
196. Blumenthal JA, Babyak M, Wei J, et al. Usefulness of psychosocial treatment of mental stress-induced myocardial ischemia in men. *Am J Cardiol* 2002;89:164–168.
197. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: The biologic role of risk factors. [Review] [82 refs]. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:964–976.
198. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.
199. Severus WE, Littman AB, Stoll AL. Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:280–293.
200. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986;15:254–273.
201. Quattrocki E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:99–110.
202. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, et al. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:161–166.
203. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* 1990;264:1541–1545.
204. Hall SM, Muñoz RF, Reus VI, et al. Nicotine, negative affect, and depression. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:761–767.
205. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, et al. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: A prospective study. *Am J Hypertens* 2001;14:660–664.
206. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med* 2000;62:188–196.
207. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, et al. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1495–1500.
208. García MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105–111.
209. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–1078.
210. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097–1102.
211. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Depression and poor glycemic control: A meta-

- analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934–942.
212. De Groot M, Anderson R, Freedland KE. Association of depression and diabetes complications: A meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619–630.
 213. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257:2176–2180.
 214. Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, et al. Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med* 1997;59:521–528.
 215. Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1128–1131.
 216. Steegmans PH, Fekkes D, Hoes AW, et al. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men. *Br Med J* 1996;312:221.
 217. Steegmans PH, Hoes AW, Bak AA, et al. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol levels. *Psychosom Med* 2000;62:205–211.
 218. Hyyppa MT, Kronholm E, Virtanen A, et al. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:181–194.
 219. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867–1872.
 220. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:999–1003.
 221. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, et al. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health* 2000;90:251–257.
 222. Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015–2022.
 223. Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, et al. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1769–1776.
 224. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023–2031.
 225. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: A randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000;60:121–130.
 226. Guaraldi GP, Fava M, Mazzi F, et al. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5:101–105.
 227. Ormel J, Koeter MW, Van den Brink W, et al. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:700–706.
 228. Simon GE, VonKorff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995;4:99–105.
 229. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749–1756.
 230. Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The under-recognition and undertreatment of depression: What is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 7):4–9.
 231. Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *J Gen Intern Med* 1999;14:569–580.
 232. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–3105.
 233. Olfson M, Marcus SC, Druss B, et al. National trends in the outpatient treatment of depression. *JAMA* 2002;287:203–209.
 234. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1997;277:333–340.
 235. Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN, et al. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:164–174.
 236. Charlson M, Peterson JC. Medical comorbidity and late life depression: What is known and what are the unmet needs? *Biol Psychiatry* 2002;52:226–235.
 237. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439–445.
 238. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: Comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002;87:235–241.

239. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA* 1986;255:357-360.
240. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, et al. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:2286-2290.
241. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-357.
242. Bright RA, Everitt DE. Beta-blockers and depression. Evidence against an association. *JAMA* 1992;267:1783-1787.
243. Kohn R. Beta-blockers an important cause of depression: A medical myth without evidence. *Med Health R I* 2001;84:92-95.
244. Koenig HG, George LK, Peterson BL, et al. Depression in medically ill hospitalized older adults: Prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997;154:1376-1383.
245. Freedland KE. The Depression Interview and Structured Hamilton (DISH): Rationale, development, characteristics, and clinical validity. *Psychosom Med* 2002;64:897-905.
246. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. Screening for depression in adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:765-776.
247. Writing Committee for the ENRICHD Investigators: The Effects of Treating Depression and Low Perceived Social Support on Clinical Events After Myocardial Infarction: The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.
248. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, et al. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:473-479.
249. Sheps DS. ENRICHD and SADHART: Implications for future biobehavioral intervention efforts. *Psychosom Med* 2003;65:1-2.
250. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, et al. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1271-1276.
251. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002;287:1840-1847.
252. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003;108:939-944.
253. Van den Brink RH, Van Melle JP, Honig A, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: Rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002;144:219-225.
254. Dobson KS. A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:414-419.
255. Robinson LA, Berman JS, Neimeyer RA. Psychotherapy for the treatment of depression: A comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* 1990;108:30-49.
256. Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA, et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Arch Intern Med* 1997;157:2213-2223.
257. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745-752.
258. Jones DA, West RR. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: Multicentre randomised controlled trial. *Br Med J* 1996;313:1517-1521.
259. Maeland JG, Havik OE. The effects of an in-hospital educational programme for myocardial infarction patients. *Scand J Rehabil Med* 1987;19:57-65.
260. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-1281.
261. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM, et al. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7(Suppl):125-137.
262. Fortner MR, Brown K, Varia IM, et al. Effect of bupropion SR on the quality of life of elderly depressed patients with comorbid medical disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:174-179.

263. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:694–700.
264. Beekman AT, Geerlings SW, Deeg DJ, et al. The natural history of late-life depression: A 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:605–611.
265. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002;52:529–542.
266. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161:1849–1856.
267. Puzynski S. Placebo in the investigation of psychotropic drugs, especially antidepressants. *Sci Eng Ethics* 2004;10:135–142.
268. Baldwin D, Broich K, Fritze J, et al. Placebo-controlled studies in depression: Necessary, ethical and feasible. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:22–28.

CAPÍTULO 11

Trastornos afectivos después de un ictus

OLADIPO A. KUKOYI Y ROBERT G. ROBINSON

► INTRODUCCIÓN

El ictus representa un problema de salud pública importante en numerosos países de todo el mundo. En los Estados Unidos, se producen alrededor de 500 000 nuevos ictus y 200 000 ictus recurrentes cada año. Se trata del trastorno neurológico grave más frecuente en los Estados Unidos y la tercera causa de muerte.¹ El ictus es la primera fuente de discapacidad importante y hasta un tercio de los supervivientes sufren afectación residual significativa, con un 20% que requiere atención en un centro en los 3 meses posteriores al ictus.² Sólo va por detrás de la demencia como causa del ingreso en residencia. Se espera que la incidencia aumente a medida que lo haga el porcentaje de ancianos en los Estados Unidos en los próximos 20 años. Además, la incidencia de ictus se duplica en cada decenio de vida a partir de los 55 años y el 62% de los ictus de cada año aparecen en personas de más de 65 años.³ La *American Heart Association* estima que en la actualidad existen 4.8 millones de supervivientes de ictus.⁴

Durante más de 20 años, los estudios sistemáticos han documentado la elevada incidencia de trastornos afectivos después del ictus y su impacto sobre la recuperación y la supervivencia. Este capítulo trata acerca de la prevalencia, el diagnóstico, el diagnóstico diferencial,

la patogenia y el tratamiento de la depresión y los trastornos bipolares después del ictus.

► HISTORIA

Los primeros informes acerca de la depresión después de una lesión cerebral (p. ej., en el período posterior a un ictus) fueron descripciones de casos realizadas por neurólogos y psiquiatras. Adolf Meyer advirtió que los nuevos descubrimientos sobre la localización cerebral de principios del siglo xx, como la función del lenguaje, llevaron a una identificación excesivamente rápida de centros y funciones en el cerebro. Identificó varios trastornos como el delirium, la demencia y la afasia que eran consecuencia directa de la lesión cerebral.⁵ Sin embargo, de acuerdo con su punto de vista de las causas biopsicosociales de la mayoría de las «reacciones» mentales, consideró que la enfermedad maniaco-depresiva y las paranoias surgían de una combinación de lesión cerebral (citando específicamente el lóbulo frontal izquierdo y las convexidades corticales) con un antecedente familiar de trastorno psiquiátrico y trastornos psiquiátricos personales premórbidos como causantes de la reacción mental específica.⁵ Bleuler señaló que después de un ictus «es frecuente la aparición de estados de ánimo melancólicos que duran meses y a veces

más tiempo». ⁶ Kraepelin reconoció una asociación entre la locura maniaco-depresiva y la enfermedad cerebrovascular. Afirmó que «el diagnóstico de estados de depresión puede ofrecer dificultades, sobre todo cuando está implicada la arteriosclerosis». Kraepelin llegó a la conclusión de que el trastorno cerebrovascular puede ser un fenómeno acompañante de la enfermedad maniaco-depresiva o provocar por sí mismo el trastorno depresivo. ⁷

► DEPRESIÓN POSTICTUS

Prevalencia

Numerosos estudios han examinado prevalencia de depresión postictus (DPI). En la Tabla 11-1 se muestra un resumen de estos estudios. Como resulta evidente en esta tabla, existe una amplia variación en la prevalencia estimada de DPI, que depende en gran medida de si los pacientes fueron examinados en el hospital o en encuestas realizadas en la comunidad, si se estudiaron durante el período agudo tras el ictus o muchos meses después del mismo, de si se incluía la depresión «menor» y de si se usaron medidas de gravedad con valores discriminantes de puntuación para definir la existencia de DPI en lugar del «patrón de referencia» de las entrevistas estructuradas combinadas con criterios diagnósticos establecidos.

Basándose en los datos de los estudios anteriores, se calcula una prevalencia media de depresión mayor (TDM) del 22% en pacientes hospitalizados por ictus agudo o en servicios de rehabilitación, mientras que la depresión menor (la depresión mayor subsindrómica según los criterios DSM-IV) apareció en el 17%. En poblaciones ambulatorias con ictus, la prevalencia medida fue del 23% para el TDM, y del 35% en la depresión menor. En muestras de la comunidad, la prevalencia media de TDM fue del 13% y del 10% en el caso de la depresión menor.

Diagnóstico

A menudo resulta complicado diagnosticar una DPI en el superviviente de un ictus. Por ejemplo, la presencia de dificultades del lenguaje o del habla (afasia), afectación cognitiva intensa, la inconsciencia de los sentimientos de tristeza (anosognosia) y la incapacidad de mover los músculos faciales para transmitir la tristeza pueden obstaculizar evaluar con fiabilidad la presencia de depresión. Por ejemplo, un paciente con aprosodia tiene dificultades en adaptar las palabras a su situación emocional. La aprosodia receptiva, asociada a lesiones parietales derechas, incapacita a los pacientes para diferenciar si una frase suena alegre, triste o colérica. Las aprosodias expresivas, relacionadas con lesiones frontales derechas, hacen perder las inflexiones emocionales de las palabras. Así, el paciente no es capaz de decir palabras que transmiten enfado, tristeza o alegría, emitiéndolas de forma plana y desprovista de las inflexiones emocionales.

Basándose en la cuarta edición revisada del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR), ⁸ el diagnóstico de depresión relacionada con un ictus es un trastorno afectivo debido a ictus con: a) manifestaciones depresivas, b) episodio semejante a un episodio depresivo mayor, c) manifestaciones maníacas, d) manifestaciones mixtas.

Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que varios síntomas somáticos utilizados por el DSM-IV-TR para el diagnóstico de depresión mayor, como es la pérdida de energía, el escaso apetito, el adelgazamiento y el insomnio, también se encuentran en pacientes con ictus sin trastorno afectivo, debido al ambiente hospitalario, el empleo de medicamentos, la patología médica asociada o el propio ictus. ⁹ El DSM-IV-TR aborda esta cuestión de manera explícita, indicando que el clínico debe contar todos estos síntomas en el sentido del diagnóstico de un episodio depresivo mayor, excepto en casos en los que se puede demostrar de forma clara y convincente que los síntomas son secundarios al ictus.

► **TABLA 11-1** ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE DEPRESIÓN DESPUÉS DE UN ICTUS

Investigadores	Población de pacientes	N	Criterios	% mayor	% menor	Total (%)
Wade y cols. (1987) ³⁸	Comunidad	379	Puntuación discriminante			30
House y cols. (1991) ⁵⁵	Comunidad	89	PSE-DSM-III	11	12	23
Burvill y cols. (1995) ⁵⁶	Comunidad	294	PSE-DSM-III	15	8	23
Kotila y cols. (1998) ⁵⁷	Comunidad	321	Puntuación discriminante			44
Medias de datos agrupados para estudios realizados en la comunidad N total = 1083				14.1	9.1	31.8
Robinson y cols. (1983) ²⁵	Hospital: agudos	103	PSE-DSM-III	27	20	47
Ebrahim y cols. (1987) ⁵⁸	Hospital: agudos	149	Puntuación discriminante			23
Fedoroff y cols. (1991) ⁵⁹	Hospital: agudos	205	PSE-DSM-III	22	19	41
Castillo y cols. (1995) ⁶⁰	Hospital: agudos	291	PSE-DSM-III	20	18	38
Starkstein y cols. (1992) ⁶¹	Hospital: agudos	80	PSE-DSM-III	16	13	29
Astrom y cols. (1993) ¹⁶	Hospital: agudos	80	DSM-III	25	NR	25*
Herrmann y cols. (1993) ⁶²	Hospital: agudos	21	CDI	24	14	38
Singh y cols. (2000) ⁶³	Hospital: agudos	81	Puntuación discriminante			36
Andersen y cols. (1994) ⁶⁴	Hospital: agudos o consulta externa	285	Puntuación discriminante Ham-D	10	11	21
Gainotti y cols. (1999) ⁶⁵	Hospital: agudos o rehabilitación	153	PSDRS			31
	< 2 meses	27%				
	2-4 meses	27%				
	> 4 meses	40%				
Folstein y cols. (1977) ⁶⁶	Hospital: rehabilitación	20	PSE más ítems			45
Finklestein y cols. (1982) ⁶⁷	Hospital: rehabilitación	25	Puntuación discriminante			48
Sinyor y cols. (1986) ⁶⁸	Hospital: rehabilitación	35	Puntuación discriminante			36
Finset y cols. (1989) ⁶⁹	Hospital: rehabilitación	42	Puntuación discriminante			36
Eastwood y cols. (1989) ²²	Hospital: rehabilitación	87	SADS-CDI	10	40	50
Morris y cols. (1990) ¹⁴	Hospital: rehabilitación	99	CIDI-DSM-III	14	21	35
Schubert y cols. (1992) ²⁹	Hospital: rehabilitación	18	DSM-III-R	28	44	72
Schwartz y cols. (1993) ⁷⁰	Hospital: rehabilitación	91	DSM-III	40		40'
Datos agrupados de todos los hospitales agudos y de rehabilitación				19.3	18.5	35.5+

(continúa)

► **TABLA 11-1** ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE DEPRESIÓN DESPUÉS DE UN ICTUS (CONTINUACIÓN)

Investigadores	Población de pacientes	N	Criterios	% mayor	% menor	Total (%)
Pohjasvaara y cols. (1998) ²⁶	Consulta externa	277	PSE-DSM-III-R	26	14	40
Feibel y cols. (1982) ⁷¹	Consulta externa (6 meses)	91	Evaluación enfermería			26
Robinson y cols. (1982) ⁷²	Consulta externa (6 meses a 10 años)	103	Puntuación discriminante			29
Herrmann y cols. (1998) ²⁷	Consulta externa (3 meses)	150	Puntuación discriminante			27
	(1 año)	136	Puntuación discriminante			22
Vataja y cols. (2001) ⁷³	Consulta externa (3 meses)	275	PSE-DSM-III-R	26	14	40
Collin y cols. (1987) ⁷⁴	Consulta externa	111	Puntuación discriminante			42
Astrom y cols. (1993) ¹⁶	Consulta externa (3 meses)	77	DSM-III	31	NI	31
	(1 año)	73	DSM-III	16	NI	16*
	(2 años)	57	DSM-III	19	NI	19*
	(3 años)	49	DSM-III	29	NI	29*
Castillo y cols. (1995) ⁶⁰	Consulta externa (3 meses)	77	PSE-DSM-III	20	13	33
	(6 meses)	80	PSE-DSM-III	21	21	42
	(1 año)	70	PSE-DSM-III	11	16	27
	(2 años)	67	PSE-DSM-III	18	17	35
Datos agrupados para estudios de pacientes de consulta externa				23.3	15.0	32.9+

Abreviaturas: CDI, Criterios diagnósticos de investigación; CIDI, Entrevista diagnóstica internacional compuesta (Composite international diagnostic interview); Ham-D, Escala de puntuación de Hamilton de la depresión; NI, no informado; PSDRS, Escala de puntuación de depresión después de ictus (Poststroke depression rating scale); PSE, Exploración del estado actual (Present state examination); SADS, Programa para trastornos afectivos y esquizofrenia (Schedule for affective disorders and schizophrenia).

* Debido a que no incluyeron la depresión menor, sus valores pueden ser bajos.

+ La media de los datos agrupados es baja porque algunos estudios excluyeron la frecuencia de depresión menor.

A pesar de las recomendaciones del DSM-IV-TR, muchos investigadores del campo de la medicina psicosomática continúan discutiendo el método más apropiado para diagnosticar la depresión cuando algunos síntomas (p. ej., las alteraciones del sueño, de la energía o del apetito) podrían ser consecuencia de la enfermedad física. Se han propuesto cuatro enfoques

para evaluar la depresión en los pacientes con enfermedad física.⁹ Estos enfoques son el «enfoque inclusivo», en el cual se cuentan los síntomas diagnósticos depresivos con independencia de si pueden estar relacionados con la enfermedad física; el «enfoque etiológico» en el cual sólo se cuenta un síntoma si quien realiza el diagnóstico tiene la impresión de que no obe-

dece a la enfermedad física; el «enfoque sustitutivo» en el cual otros síntomas psicológicos de depresión reemplazan a los síntomas vegetativos, y el «enfoque exclusivo» (restrictivo) en el cual los síntomas se eliminan de los criterios diagnósticos si no se encuentra que son más frecuentes en los pacientes deprimidos que en los no deprimidos.

Paradiso y cols. estudiaron estos diversos abordajes del diagnóstico de depresión en los 2 primeros años después de un ictus.¹⁰ De los 142 pacientes estudiados en el hospital y en el seguimiento a los 3, 6, 12 ó 24 meses después de un ictus, 60 (42%) describieron un estado de ánimo deprimido (grupo deprimido) mientras se encontraban en el hospital y los restantes 82 no estaban deprimidos. No había diferencias significativas en las características de base entre los grupos deprimido y no deprimido, excepto que los componentes del grupo deprimido eran más jóvenes y tenían una frecuencia más alta de antecedentes personales de trastorno psiquiátrico. A lo largo de los 2 años de seguimiento, los pacientes deprimidos mostraron una frecuencia más elevada de síntomas vegetativos y psicológicos en comparación con los no deprimidos (Tabla 11-2). Los únicos síntomas que no eran más frecuentes en los deprimidos en comparación con los no deprimidos fueron el adelgazamiento y el despertar precoz en la evaluación inicial; el adelgazamiento y el despertar precoz a los 6 meses; el adelgazamiento, el despertar precoz, la aprensión ansiosa y la pérdida de libido al año; y el adelgazamiento y pérdida de libido a los 2 años. Entre los síntomas psicológicos, los pacientes deprimidos mostraban una frecuencia más elevada de la mayoría de los síntomas psicológicos a lo largo de todo el seguimiento de 2 años. Los únicos síntomas psicológicos que no eran significativamente más frecuentes en los deprimidos que en los no deprimidos fueron los planes de suicidio, las ideas de referencia simples y la culpa patológica a los 3 meses; la culpa patológica a los 6 meses; la culpa patológica, los planes de suicidio y las ideas de referencia culpables y la irritabilidad

al año; y la culpa patológica y el automenosprecio a los 2 años.¹⁰

Se analizó el efecto de usar cada uno de los métodos diagnósticos alternativos de DPI empleando los criterios del DSM-IV-TR. En comparación con los diagnósticos de referencia basados solamente en la existencia de cinco síntomas específicos o más (síntomas que eran significativamente más comunes en los pacientes deprimidos que en los no deprimidos para el diagnóstico de depresión mayor según el DSM-IV), los diagnósticos basados en síntomas no modificados (como el despertar precoz y el adelgazamiento) tenían una especificidad del 98% y una sensibilidad del 100%.

Se encontraron resultados similares a los 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento. La sensibilidad de los criterios del DSM-IV no modificados fue sistemáticamente del 100% y la especificidad oscilaba entre el 95 y el 98% en comparación con los criterios que sólo utilizaban síntomas específicos.¹⁰ En consecuencia, se puede llegar razonablemente a la conclusión de que no es necesario modificar los criterios del DSM-IV-TR por la existencia de enfermedad vascular cerebral, de acuerdo con las recomendaciones del DSM-IV-TR.¹¹

Aunque la depresión menor del DSM-IV-TR es un diagnóstico de investigación, es similar al «trastorno afectivo debido a ictus con manifestaciones depresivas». Sin embargo, la depresión menor tiene una definición más precisa que el trastorno afectivo debido a ictus con manifestaciones depresivas. La depresión menor requiere la presencia de un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés y al menos otro síntoma, pero sin llegar a los cinco síntomas totales de la depresión mayor. Se trata de una forma subsindrómica de la depresión mayor y acompaña a varias enfermedades, entre ellos el ictus, el cáncer y la diabetes. Los estudios en familias sugieren que los parientes de probandos con TDM tienen una incidencia mayor de depresión menor.⁸

En un intento de determinar si la depresión menor es una entidad diferenciada o si forma parte de un espectro continuo, Paradiso y

► **TABLA 11-2** NÚMERO DE PACIENTES CON SÍNTOMAS DEPRESIVOS EN LA ESFERA VEGETATIVA, EN CADA UNA DE LAS VALORACIONES DESPUÉS DEL ICTUS

	Valoración inicial		Seguimiento a 3 meses		Seguimiento a 6 meses		Seguimiento a 1 año		Seguimiento a 2 años	
	Ánimo depresivo	Ánimo no depresivo	Ánimo depresivo	Ánimo no depresivo	Ánimo depresivo	Ánimo no depresivo	Ánimo depresivo	Ánimo no depresivo	Ánimo depresivo	Ánimo no depresivo
Ansiedad vegetativa	23 (39)	4 (5)*	15 (52)	5 (11)*	18 (58)	7 (15)*	9 (45)	6 (12)*	16 (64)	8 (20)*
Aprensión ansiosa	21 (36)	8 (10)*	13 (46)	3 (6)*	9 (29)	7 (15)	4 (20)	4 (8)	11 (44)	2 (5)*
Depresión matutina	38 (63)	4 (5)*	17 (67)	2 (4)*	20 (65)	2 (4)*	11 (55)	2 (4)*	17 (68)	0 (0)*
Adelgazamiento	20 (34)	16 (20)	6 (22)	3 (6)	10 (32)	11 (24)	4 (20)	2 (4)	7 (28)	6 (15)
Retraso del sueño	24 (40)	12 (15)*	10 (36)	9 (19)	15 (48)	7 (15)*	8 (40)	5 (10)*	11 (44)	2 (5)*
Anergia subjetiva	35 (58)	16 (20)*	17 (61)	12 (28)*	19 (61)	10 (22)*	10 (50)	8 (16)*	15 (60)	10 (24)*
Despertar precoz	16 (27)	13 (16)	9 (32)	8 (17)	4 (13)	7 (15)	3 (15)	3 (6)	11 (44)	5 (12)*
Pérdida de libido	16 (27)	7 (9)*	12 (46)	12 (11)*	12 (39)	6 (14)*	5 (25)	7 (14)	11 (44)	10 (24)

* Número y porcentaje (entre paréntesis) de pacientes con o sin estado de ánimo depresivo que tenían síntomas específicos de depresión.

Fuente: Adaptado de Paradiso y cols. *Int J Psychiatry Med* 1997, reproducida con autorización.

Robinson¹² compararon la DPI mayor y menor. Los pacientes con depresión menor ($n = 30$) se cotejaron con pacientes con depresión mayor ($n = 24$) y con pacientes sin trastorno afectivo ($n = 87$). La depresión menor se asocia a lesión del hemisferio izquierdo (67%) en comparación con los no deprimidos (37%). Los pacientes con depresión menor tenían una frecuencia más baja de antecedentes psiquiátricos (3%) y más lesiones posteriores (43%) que los pacientes con depresión mayor: 30 y 17% respectivamente. Además, entre los pacientes con depresión menor o ausencia de trastorno afectivo, la distancia desde el borde posterior de la lesión hasta el polo frontal guardaba una relación significativa con la gravedad de la depresión medida por la escala de depresión de Hamilton (ρ de Spearman = 0.27, $P < 0.005$).

Un estudio publicado en el año 2000 ilustra el efecto de los síntomas depresivos sobre el riesgo de ictus.¹³ Se trataba de un estudio prospectivo de cohorte que realizó un seguimiento durante un promedio de 16 años a 6095 adultos sanos, de 25 a 74 años, a principios de la década de 1970, con evaluaciones periódicas utilizando instrumentos con los que se les interrogaba de forma detallada sobre sus historias médicas y psicológicas. Incluso después de ajustar para factores de riesgo conocidos, como la edad, el sexo, la educación, el tabaquismo, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol, la presión arterial, la actividad física y los niveles de colesterol, los resultados mostraron que en comparación con las personas no deprimidas:

- Los pacientes con los niveles más altos de depresión tenían un aumento del 73% en la incidencia de ictus
- Los pacientes con un nivel intermedio de depresión tenían un aumento del 25% en la incidencia de ictus
- Los pacientes de raza negra con altos niveles de depresión tenían un aumento del riesgo de 160%, mientras que los varones y mujeres de raza blanca tenían incrementos del riesgo del 68 y 52%, respectivamente.

Duración

Varios estudios prospectivos han examinado la duración de los episodios depresivos en la población que ha sufrido un ictus.¹⁴ Nosotros realizamos un seguimiento de 142 pacientes con ictus agudo con controles a los 3, 6, 12 y 24 meses.¹⁵ De 27 pacientes con depresión mayor en el hospital, el 38% seguía con igual trastorno a los 3 meses y el 47% tenía depresión mayor a los 6 meses, pero sólo el 10% tenía depresión mayor a los 12 meses y ninguno a los 24 meses (Fig. 11-1). Por lo tanto, parece haber una historia natural de la depresión mayor en la cual la mayoría de los pacientes mejoran de 6 a 12 meses después del ictus. Sin embargo, en nuestra muestra, la depresión menor fue más persistente. Aunque el 70% de los pacientes con depresión menor intrahospitalaria ya no tenía este diagnóstico a los 3 meses, el 25% había pasado a depresión mayor, y a los 12 meses de seguimiento el 35% tenían depresión menor y el 25% depresión mayor. A los 2 años de seguimiento, el 25% sufría depresión menor y el 43% depresión mayor.

Morris y cols.¹⁴ encontraron que la duración media de la depresión mayor tras el ictus fue de 34 semanas, mientras que la depresión menor duró sólo 13 semanas en promedio. Aström y cols.¹⁶ detectaron también que la mayoría de las depresiones mayores habían remitido al año de seguimiento. Sin embargo, el 30% de los pacientes con depresión mayor intrahospitalaria seguían deprimidos al cabo de un año de seguimiento, el 25% a los 2 años y el 20% a los 3 años.

Por lo tanto, aunque la duración media de la depresión mayor parece ser de alrededor de 9 meses, en torno al 20% de los pacientes con depresión mayor intrahospitalaria seguían deprimidos durante al menos 3 años después del ictus. La depresión menor parece más variable, y más de la mitad de nuestros pacientes con depresión menor intrahospitalaria tenían un diagnóstico de depresión mayor o menor a los 2 años de seguimiento. Otros investigadores han encontrado que la depresión menor es menos persistente.

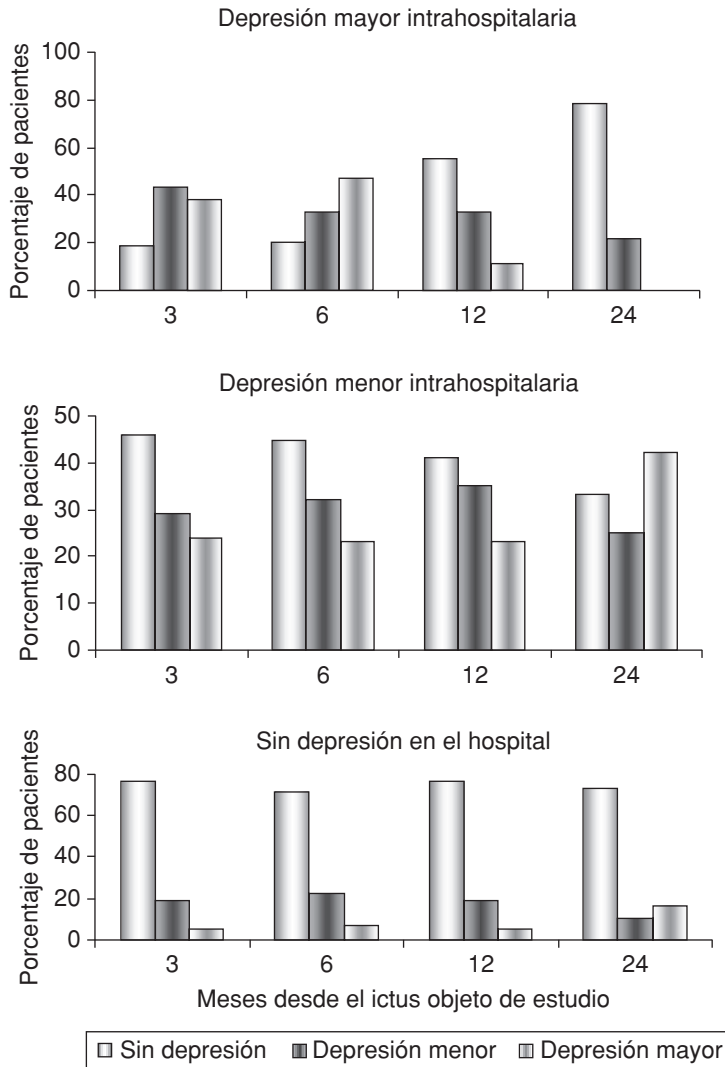


Figura 11-1. Evolución del diagnóstico a los 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento en 142 pacientes basándose en su diagnóstico intrahospitalario de depresión mayor según el DSM-IV ($n = 27$), depresión menor según el DSM-IV ($n = 36$) o ausencia de trastorno afectivo ($n = 79$). De los pacientes con depresión mayor en la valoración intrahospitalaria (gráfico superior), obsérvese el aumento del porcentaje de pacientes sin depresión a los 12 y 24 meses. Esto no se da en el grupo de pacientes con diagnóstico intrahospitalario de depresión menor (gráfico medio). Se encontró que alrededor del 25% de los pacientes que no estaban deprimidos al principio tenían un diagnóstico de depresión en el seguimiento. (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 79.)

Correlaciones anatómicas y clínicas

Localización de la lesión

Existen varias hipótesis interesantes respecto a la razón por la cual los síntomas depresivos son tan frecuentes en supervivientes de ictus. Una de ellas es que la localización de la lesión se asocia con la presencia y gravedad de la depresión. Por ejemplo, en 1984 encontramos que en la fase aguda posterior al ictus, los pacientes con lesiones anteriores izquierdas (corteza frontal izquierda o ganglios basales izquierdos) tenían la mayor frecuencia de depresión y que, cuanto más próxima estaba la lesión al polo frontal, más grave era la depresión.¹⁷ Aunque la asociación entre depresión y lesiones del hemisferio izquierdo ha sido reproducida por otros autores, numerosos estudios no han detectado esta relación entre la localización lesional y la depresión. Los estudios longitudinales de la DPI y la localización de la lesión en general han encontrado que estos efectos de la lateralidad sólo estaban presentes durante los 2 primeros meses tras el ictus. Además, hemos emprendido un metaanálisis de todos los datos publicados para contrastar la hipótesis de que, en los 2 primeros meses tras el ictus, la depresión mayor es más frecuente después del ictus frontal izquierdo o de los ganglios basales izquierdos que con lesiones equiparables del hemisferio derecho o lesiones posteriores del hemisferio izquierdo.¹⁸ El análisis de siete estudios (sólo dos eran muestras independientes de las nuestras) que incluyeron 128 pacientes mostró que el riesgo relativo de depresión mayor, después de lesiones anteriores izquierdas, en comparación con lesiones posteriores izquierdas, fue de 2.29 (IC del 95% 1.6 - 3.4) ($P < 0.001$), y el de las lesiones anteriores izquierdas frente a las lesiones anteriores derechas fue de 2.18 (IC del 95% 1.4-3.3) ($P < 0.001$).¹⁸ Por lo tanto, a pesar de que algunos investigadores no pudieron reproducir estos hallazgos, el consenso de los datos avala la conclusión de que, en los 2 primeros meses tras el ictus, las lesiones que afectan al

lóbulo frontal izquierdo o los ganglios basales izquierdos se asocian a una frecuencia significativamente más elevada de depresión mayor que las lesiones comparables del hemisferio derecho o las lesiones posteriores del hemisferio izquierdo.

Este reanálisis sugiere también que es probable que la incapacidad de otros investigadores de reproducir la asociación entre la localización anterior izquierda de las lesiones y el aumento de la frecuencia de depresión se deba, en la mayor parte de los casos, al tiempo transcurrido desde el ictus.¹⁹

Factores de riesgo premórbidos

Los estudios que acabamos de revisar indican que, a pesar de que una proporción importante de pacientes con lesiones anteriores izquierdas desarrolló DPI, no todos los pacientes con una lesión en este lugar desarrollan depresión mayor. Esta observación suscita la cuestión de la causa de esta variabilidad clínica y por qué algunos pacientes con lesiones en estas localizaciones desarrollan depresión, pero no otros.

Starkstein y cols.²⁰ examinaron esta cuestión comparando a 13 pacientes con DPI mayor con 13 pacientes con ictus sin depresión, todos ellos con lesiones del mismo tamaño y localización. Tenían lesiones hemisféricas izquierdas 11 pares de pacientes, y 2 pares lesiones hemisféricas derechas. La lesión era cortical en 10 pares y subcortical en 3 pares. Los grupos no diferían en variables demográficas importantes como edad, sexo, nivel socioeconómico o educación. Tampoco había diferencias en los antecedentes familiares o personales psiquiátricos o los déficit neurológicos. Sin embargo, los pacientes con DPI mayor, tenían una atrofia subcortical significativamente mayor ($P < 0.05$) medida tanto por el cociente del tercer ventrículo respecto al cerebro (el área del tercer ventrículo dividida por el área del cerebro al mismo nivel) y por el cociente del ventrículo lateral respecto al cerebro (el área del cuerpo del ventrículo lateral contralateral a la lesión cerebral dividida por el área del cerebro al mismo

nivel). Es probable que la atrofia subcortical precediera al ictus, puesto que no es probable que un ictus agudo incremente el tamaño ventricular en pacientes con depresión, pero que esto no suceda en ictus idénticos de pacientes sin depresión. Por tanto, un grado leve de atrofia subcortical puede ser un factor de riesgo premórbido e incrementa el riesgo de desarrollar depresión mayor después de un ictus.

Entre los pacientes con lesiones del hemisferio derecho, Starkstein y cols.²¹ encontraron que quienes desarrollaron depresión mayor después de una lesión hemisférica derecha tenían una frecuencia significativamente más elevada de antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos que los pacientes no deprimidos con lesiones hemisféricas derechas o los enfermos con depresión mayor después de lesiones hemisféricas izquierdas. Este hallazgo sugiere que la predisposición genética a la depresión puede desempeñar un papel importante después de la aparición de lesiones en el hemisferio derecho. Eastwood y cols.²² y Morris y cols.¹⁴ también han notificado que los pacientes deprimidos tenían una probabilidad mayor que los no deprimidos de tener una historia personal o familiar de trastornos psiquiátricos. Otros factores de riesgo premórbidos de DPI son un rasgo de personalidad de alto neuroticismo^{14,23} y acontecimientos vitales importantes en los 6 meses posteriores al ictus.²⁴

Actividades de la vida diaria

Incluso a pesar de que la relación entre la depresión postictus y las actividades de la vida diaria (AVD) se complica por numerosas variables que pueden influir en esta asociación, la mayor parte de los investigadores han podido demostrar una relación significativa. Por ejemplo, nosotros hemos publicado que la gravedad de los síntomas depresivos medida por la escala de depresión autoaplicada de Zung (ZDS), la escala de depresión de Hamilton (Ham-D) o el examen de la situación actual (PSE, del inglés *present state examination*) guarda una relación significativa con la gravedad de la afectación en las AVD, es decir, la

capacidad de los pacientes para vestirse y comer solos, caminar, orientarse, expresar sus necesidades, leer y escribir y mantener ordenada su habitación.²⁵ Sin embargo, la fuerza de esta relación de la mayor parte de los estudios no era muy elevada, oscilando entre 0.2 y 0.4. Esto no explicaría más del 16% de la variabilidad de la gravedad de la depresión.

Varios estudios han analizado el efecto de la depresión postictus sobre la recuperación en las AVD.^{26,27} Parikh y cols.²⁸ realizaron un seguimiento de 63 pacientes con ictus comparables desde el punto de vista neurológico y contrastaron la evolución de la recuperación en 28 pacientes con depresión postictus y 35 pacientes sin depresión. A los 2 años de seguimiento, el grupo con depresión tenía más afectación que el no deprimido, tanto en las actividades físicas como en las funciones lingüísticas (Fig. 11-2).

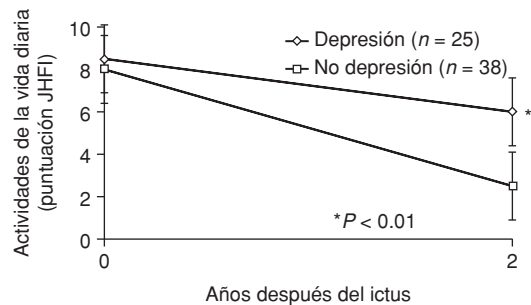


Figura 11-2. Puntuaciones del Inventario de funcionamiento del Johns Hopkins (JHFI) en pacientes con diagnóstico intrahospitalario agudo de depresión mayor o menor postictus o sin trastorno afectivo. Las puntuaciones más altas (se muestra la media + EEM) indican una afectación mayor. Hubo una interacción significativa entre grupo y tiempo, demostrándose que los pacientes deprimidos tenían una recuperación menor en términos de las actividades de la vida diaria que los pacientes no deprimidos. (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 217.)

Un análisis de regresión logística mostró que la gravedad de la depresión intrahospitalaria era un factor independiente significativo respecto a la recuperación en las AVD a los 2 años, incluso después de corregir para otros factores como la edad, la educación, el volumen de la lesión, el deterioro intelectual, el funcionamiento social, las horas de tratamiento rehabilitador, la gravedad de la afectación de las AVD en el hospital y el tipo de ictus ($r = 0.42$, $P < 0.05$).

El otro único correlato significativo fue la puntuación intrahospitalaria en las AVD. Es interesante que las puntuaciones intrahospitalarias de las AVD no guardaban relación significativa con las puntuaciones de depresión a los 2 años de seguimiento.¹⁵ Schubert y cols.²⁹ examinaron 21 pacientes con depresión postictus e informaron que la gravedad de la depresión, medida por el inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck Depression Inventory*) se asoció a la gravedad de las AVD, determinada por el índice de Barthel, y que los pacientes con depresión postictus mejoraban más lentamente en sus AVD que quienes no sufrieron depresión.²⁹ Estos hallazgos sugieren que la depresión intrahospitalaria es uno de los parámetros de predicción más potentes de la recuperación en las AVD a lo largo de 2 años, y que la afectación inicial de las AVD no tiene un efecto significativo sobre la depresión a los 2 años del accidente vascular cerebral.

Dado que la depresión postictus perturba la recuperación en las AVD, tiene sentido asumir que es de esperar que la recuperación de la depresión postictus mejore la recuperación en las AVD.

Varios estudios han informado que el tratamiento antidepressivo mejoró el rendimiento de los pacientes en las AVD después del ictus.³⁰⁻³² Reding y cols.³⁰ estudiaron 27 pacientes con ictus y encontraron que los pacientes con tests de supresión de la dexametasona anormales tenían una mejoría mayor en el índice de Barthel cuando recibieron trazodona a lo largo de 4-5 semanas en comparación con los tratados con placebo. González-Torrecillas y cols.³¹ obtuvieron resultados semejantes en 37 pacien-

tes con depresión postictus que recibieron de forma abierta antidepressivos (26, fluoxetina; 11, nortriptilina) en comparación con 11 pacientes deprimidos tras un ictus que quedaron sin tratar. Tanto la nortriptilina como la fluoxetina mejoran la depresión medida por la Ham-D, las AVD según el índice de Barthel, y la función neurológica evaluada por medio de la escala de Orgozo. Estas diferencias entre los pacientes tratados y no tratados fueron estadísticamente significativas desde la tercera semana hasta el final del ensayo terapéutico de 6 semanas.

Chemersinski y cols. han publicado hallazgos similares.³³ Veintiún pacientes deprimidos, cuyo estado de ánimo mejoró entre la valoración intrahospitalaria y 3 ó 6 meses después del ictus, experimentaron una recuperación significativamente mayor en las AVD en el seguimiento, cuando se compararon con los 34 pacientes cuyo estado de ánimo no mejoró (Fig. 11-3).³² Es interesante que los pacientes

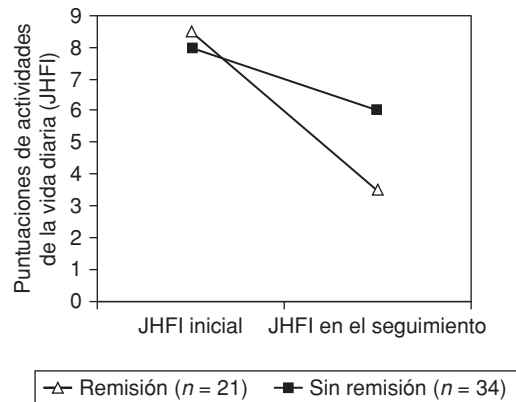


Figura 11-3. Los pacientes que habían sufrido ictus con remisión de la depresión mostraban una recuperación significativamente mayor en las AVD que aquellos que no habían experimentado remisión en el seguimiento a los 3 y 6 meses ($F = 6.37$; $gl = 1$; 53 , $P = 0.015$). (Reproducido con autorización de Chemersinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of post-stroke depression. *Stroke* 2001;32:113-117.)

con depresión mayor o menor tuvieron el mismo grado de recuperación en las AVD. Este hallazgo de que la depresión mayor y menor no diferían en su relación con la recuperación de las AVD sugiere que el efecto puede no ser mediado por mecanismos biológicos o fisiológicos sino por mecanismos psicológicos como la falta de motivación o el aislamiento social.

Chemerinski y cols.³² realizaron también un análisis agrupado de pacientes tratados en uno de dos ensayos clínicos doble ciego de nortriptilina comparada con placebo en el tratamiento de la depresión postictus. Hubo 10 pacientes cuya depresión respondió al tratamiento y se emparejaron en cuanto a la gravedad de la afectación inicial de las AVD con otros 10 pacientes sin respuesta. A la dosis de 100 mg/día, los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron puntuaciones significativamente más bajas (con menos trastorno) en las AVD a las 6 ó 9 semanas de tratamiento, en comparación con los 10 pacientes sin respuesta en el mismo plazo de tiempo y con la misma dosis.³³

Afectación cognitiva

Se reconoce la afectación cognitiva como una de las consecuencias más frecuentes del ictus. La depresión también causa trastorno cognitivo en pacientes sin lesión cerebral conocida. Varios grupos han analizado la relación existente entre la depresión postictus y el grado de afectación cognitiva.

En la sección sobre «factores de riesgo premórbidos» hemos comentado el estudio realizado por Starkstein y cols.²⁰ que compararon 13 pacientes que desarrollaron depresión mayor en el transcurso de los 2 años posteriores a un ictus con 13 pacientes que no se deprimieron en el mismo período, emparejados con el grupo deprimido en cuanto al tamaño y la localización de la lesión. El grupo deprimido mostró una puntuación significativamente más baja en el minexamen del estado mental (MMSE, del inglés *mini-mental state examination*) y una frecuencia más elevada de puntuaciones anormales del MMSE (una puntuación

del MMSE de 23 o menos) que el grupo sin depresión con lesiones semejantes. Este hallazgo presta credibilidad a la idea de que la depresión postictus puede producir un deterioro intelectual independiente de la propia lesión vascular.

En otro estudio, Bolla-Wilson y cols.³⁴ aplicaron una batería neuropsicológica exhaustiva y encontraron que los pacientes con depresión mayor y lesiones en el hemisferio izquierdo tenían afectación cognitiva significativamente mayor que los pacientes no deprimidos con lesiones hemisféricas izquierdas comparables ($P < 0.05$). Estos déficits cognitivos afectaban a tareas de orientación temporal, lenguaje y funciones ejecutivas motoras y del lóbulo frontal (Fig. 11-4). Por otra parte, entre los pacientes con lesiones del hemisferio derecho, los que sufrían depresión mayor no diferían de los no deprimidos en ninguna de las medidas de afectación cognitiva. Este hallazgo indica que la demencia de la depresión mayor postictus estaba relacionada con mecanismos inducidos por la lesión del hemisferio izquierdo y que las lesiones hemisféricas derechas que conducen a la depresión no desencadenaban los mismos mecanismos.

Otros investigadores han demostrado también la asociación entre depresión postictus y trastorno cognitivo.³⁵ Kauhanen y cols. examinaron a 106 pacientes con ictus, utilizando no sólo el MMSE sino además otras pruebas neuropsicológicas (dos subtests de la escala de memoria de Wechsler y una tarea de memoria de reconocimiento visual). En este estudio, la depresión postictus se asociaba a alteraciones de la memoria, de la resolución de problemas no verbales, de la atención y de la velocidad psicomotora. La asociación entre depresión postictus y la afectación cognitiva ha sido descrita en el período de ictus agudo,¹⁵ en el seguimiento a corto plazo³⁵ y en el seguimiento a largo plazo.³⁵

Varios estudios han analizado el efecto de la depresión postictus sobre la recuperación del deterioro cognitivo. Downhill y cols.³⁶ examinaron a 309 pacientes con ictus agudo y evaluaron la evolución longitudinal del dete-

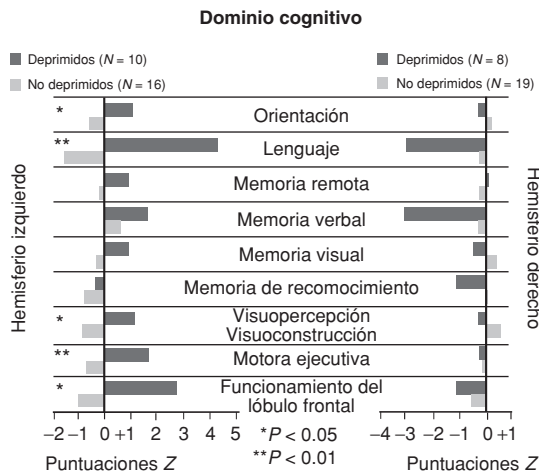


Figura 11-4. Resultados de las pruebas neuropsicológicas en pacientes con depresión mayor o sin trastorno afectivo después de una lesión única del hemisferio izquierdo o derecho. Las puntuaciones de cada dominio cognitivo se convirtieron en puntuaciones Z de forma que fuera posible realizar comparaciones entre los distintos dominios. Una puntuación Z más positiva indica un grado mayor de afectación. Obsérvese que, de los pacientes con ictus del hemisferio izquierdo, los pacientes con depresión mayor tenían más afectación que los no deprimidos en todos los dominios cognitivos. Cinco de estos dominios alcanzaron significación estadística, indicada por los asteriscos. Ninguno de los dominios alcanzó significación estadística en los pacientes con ictus del hemisferio derecho. (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 157.)

rioro cognitivo asociado a depresión mayor postictus intrahospitalaria en 142 pacientes a los que se realizó un seguimiento prospectivo durante 2 años. Los pacientes con depresión mayor intrahospitalaria después de un ictus hemisférico izquierdo tenían una afectación cognitiva significativamente mayor que los pacientes sin depresión inicial a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. No obstante, a los 24 meses, no había diferencia de la función cog-

nitiva entre los pacientes con depresión mayor y los pacientes no deprimidos con lesiones hemisféricas derechas o izquierdas. Este hallazgo sugiere que el trastorno cognitivo producido por el ictus hemisférico izquierdo y la depresión mayor dura un año, que es la evolución habitual de la depresión mayor.

En un análisis agrupado de nuestros estudios anteriores sobre tratamiento examinamos el tratamiento de la afectación cognitiva asociada a ictus.³⁷ Estudiamos a 47 pacientes con depresión postictus (mayor $n = 33$; menor $n = 14$) dividiéndolos en los que respondieron al tratamiento de la depresión ($n = 24$) y los que no respondieron ($n = 23$). Aunque no había diferencia significativa entre el grupo con respuesta y sin respuesta en sus puntuaciones iniciales de depresión, las mediciones repetidas con ANOVA de las puntuaciones del MMSE demostraron una interacción significativa de la respuesta en función del tiempo (las puntuaciones del MMSE en el grupo con respuesta mejoraron más a lo largo de la evolución del tratamiento doble ciego que las del grupo sin respuesta) (Fig. 11-5). El grupo con respuesta mejoró más en atención y cálculo y el recuerdo de items que el grupo sin respuesta.

Mortalidad

En un estudio que analizó a 976 pacientes con ictus agudo, se descubrió que los pacientes con depresión, evaluada a las 3 semanas del ictus utilizando el inventario de depresión auto-aplicado de Wakefield, tenían una mortalidad al cabo de un año un 50% más elevada que los pacientes no deprimidos que eran clínicamente comparables por lo demás.³⁸ También nuestro grupo ha reproducido y ampliado este hallazgo. Examinamos esta asociación en 103 pacientes con ictus agudo a los que se siguió durante 10 años.³⁹ Aunque las características basales intrahospitalarias no resultaban significativamente diferentes entre los pacientes deprimidos y los no deprimidos, una depresión mayor o menor durante la valoración intra-

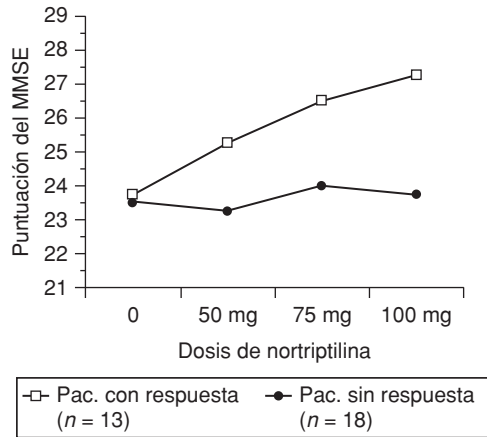


Figura 11-5. Variación de las puntuaciones del MMSE en pacientes con depresión mayor postictus durante el estudio del tratamiento. Los casos con respuesta al tratamiento ($n = 13$) mostraron una mejoría significativamente mayor de la función cognitiva que los casos sin respuesta ($n = 18$) ($F_{3, 126} = 4.98$, $P = 0.002$ para interacción de grupo por tiempo, P diferencial = 0.036 en el grupo de 25 mg; P diferencial = en el grupo de 100 mg 0.024). (Reproducido con autorización de Kimura y cols. Treatment of cognitive impairment after post stroke depression. *Stroke*, 2004; 31 (7): 1482- 1486, 2000.)

hospitalaria tenía una asociación significativa con un aumento de la mortalidad a lo largo de los 6-7 años siguientes. Las mortalidades de los pacientes con depresión mayor o menor ascendieron al 71 y 70% respectivamente, una cifra significativamente más elevada que la de los pacientes sin depresión, cuya mortalidad fue del 41%. El riesgo relativo de la depresión en cuanto a la mortalidad fue de 3.4 (IC del 95%, 1.4-8.4, $P = 0.007$). Empleando una regresión logística para evaluar la contribución de la depresión, el funcionamiento social, la patología médica, la edad, el sexo, la clase social, el deterioro físico y cognitivo, y el tamaño y localización del ictus, encontramos que la depresión se mantenía como factor de riesgo

independiente: cocientes de posibilidades (*odds ratio*) 3.7, IC del 95% 1.1-12.2, $P = 0.03$) (Fig. 11-6). Morris y cols.⁴⁰ publicaron resultados semejantes en un estudio de 93 pacientes realizado en Australia a lo largo de 15 meses; al igual que House y cols.⁴¹, que examinaron 448 pacientes hospitalizados utilizando el Cuestionario general de salud (GHQ, del inglés *General Health Questionnaire*). La regresión logística mostró que una depresión más grave en el GHQ, una edad mayor, puntuaciones bajas del Miniexamen del estado mental y un bajo funcionamiento en las AVD se asociaban de manera independiente a una mayor mortalidad.

Si la depresión postictus se asocia a un aumento de la mortalidad, sería posible que el tratamiento o la prevención de la depresión condujeran a una disminución de la mortalidad. Examinamos esta hipótesis en un segui-

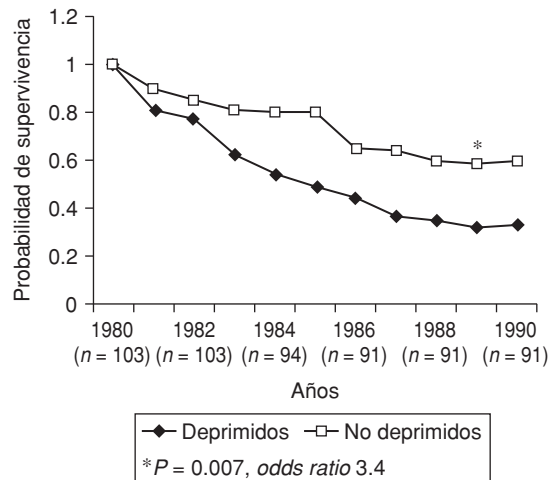


Figura 11-6. Curva de supervivencia a lo largo de 10 años en 37 pacientes con depresión mayor o menor en el momento de la valoración intrahospitalaria tras el ictus, comparados con 54 pacientes sin diagnóstico intrahospitalario de depresión. A los 10 años de seguimiento, murieron 14 de 20 pacientes con depresión mayor y 12 de 17 pacientes con depresión menor frente a sólo 22 de los 54 no deprimidos (*odds ratio* = 3.4, IC 1.4-8.4) (Reproducido con autorización de Morris PLP³⁹ y cols.)

miento a 9 años de un estudio sobre tratamiento de la depresión postictus que se analizará con mayor detalle en la sección sobre «Tratamiento».⁴² Este estudio detectó que un tratamiento activo con nortriptilina o fluoxetina durante 12 semanas ($n = 53$) en los 3 primeros meses tras el ictus aumentaba la probabilidad de supervivencia, en comparación con los receptores de placebo ($n = 28$) ($P = 0.005$) (Fig. 11-7). Esto se cumplía incluso después de corregir los efectos de la edad, la existencia de diabetes, la gravedad de la afectación de las AVD y el volumen del ictus. De los pacientes tratados con 12 semanas de medicación o más, el 67.9% estaban vivos en el seguimiento (media 7.1 ± 1.2 años) en comparación con sólo el 35.7% de los receptores de placebo o tratados durante menos de 2 semanas con

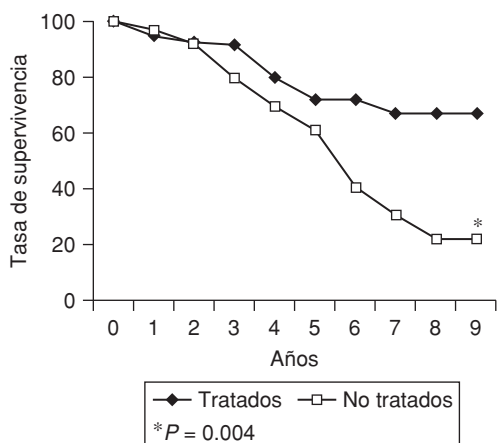


Figura 11-7. Tasas de supervivencia a lo largo de 9 años de seguimiento de pacientes con ictus agudo que recibieron un ciclo de 12 semanas de antidepresivos o de placebo tras el ictus. La probabilidad de supervivencia era significativamente más alta en los pacientes que recibieron antidepresivos ($\chi^2 = 8.2$, $gl = 1$, $P = 0.004$, análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, prueba del orden logarítmico). (Reproducido con autorización de Jorge RE, Robinson RG, Arndt S et al. Mortality and post-stroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1823-1829.)

medicación. La regresión logística que estudió la edad, el tipo de ictus, la diabetes comórbida, la depresión recidivante y el uso de antidepresivos encontró que el uso de antidepresivos ($P = 0.03$) y la diabetes ($P = 0.02$) eran parámetros independientes de predicción de la mortalidad al seguimiento a los 7-9 años.

Mecanismos por los cuales la depresión puede afectar al pronóstico de los ictus

Dados los espectaculares efectos del tratamiento de la depresión sobre la recuperación de las AVD, la función cognitiva y la mortalidad, uno se pregunta la razón de que la depresión afecte a la recuperación y la supervivencia después de un ictus. Aunque ignoramos la respuesta, una posible lista de factores que contribuyen a la recuperación o la mortalidad serían:

1. Factores conductuales: Es menos probable que los pacientes deprimidos cumplan las recomendaciones terapéuticas, el seguimiento, la rehabilitación o las medidas de promoción de la salud. Esto los sitúa en una posición de mayor riesgo de pronóstico desfavorable.
2. Comorbilidad: Los pacientes deprimidos tienen una probabilidad mayor de tener patología médica comórbida que los no deprimidos. Se sabe, por ejemplo, que los pacientes con depresión tienen un promedio de 3.4 procesos crónicos más que los no deprimidos. Entre ellos se encuentra la hipertensión y la cardiopatía isquémica, factores de riesgo conocidos de ictus y de pronóstico desfavorable del mismo.
3. Disminución del tono parasimpático: Existe una disminución del tono parasimpático que disminuye la variabilidad latido a latido y aumenta la vulnerabilidad a las arritmias y la muerte súbita.
4. Activación del sistema nervioso simpático: Esto lleva a una liberación de cate-

colaminas que incrementa la resistencia de los vasos sanguíneos.

5. Alteración de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal: Es frecuente que la depresión se asocie a una elevación significativa de la producción de cortisol que conduce a la arteriosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia y mal control de la glucemia en diabéticos.
6. Alteración de la función plaquetaria: Existe un aumento de la activación y agregación plaquetarias como resultado del incremento del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La consecuencia es un aumento de los factores de coagulación, y una mayor formación de trombo capaz de elevar el riesgo de infarto de miocardio mortal.

Tratamiento

En la actualidad se dispone de 8 ensayos clínicos doble ciego que han examinado la eficacia de la medicación antidepressiva en la depresión postictus (Tabla 11-3).

El primer ensayo clínico controlado de tratamiento de la depresión postictus fue publicado en 1984.⁴³ En este estudio, se incluyeron 39 pacientes con ictus que cumplían los criterios de trastorno depresivo mayor o menor en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia de la nortriptilina en esta población. De los 39 pacientes reclutados en el estudio, 5 lo abandonaron en el transcurso de la primera semana. De los 34 pacientes restantes, 14 recibieron nortriptilina (20 mg en la primera semana, 50 mg en las semanas 2.^a y 3.^a, 70 mg en la 4.^a semana, 100 mg en las semanas 5.^a y 6.^a) y 20 recibieron placebo. Empleando un análisis por intención de tratar o análisis de eficacia, análisis de la varianza de las puntuaciones de depresión para mediciones repetidas y tests posthoc, se demostró que el grupo de la nortriptilina experimentó una mejoría significativamente superior que el grupo de placebo a las 4 y 6 semanas de tra-

tamiento. El análisis por intención de tratar encontró que la respuesta al tratamiento (descenso de la puntuación Ham-D superior al 50%) y la remisión (puntuación Ham-D < 8) fueron de 14 de 17 (82%) con la nortriptilina, mientras que la tasa de respuesta y de remisión con placebo fue del 36% ($P = 0.002$).

En un estudio controlado llevado a cabo por Reding y cols.,³⁰⁷ pacientes con depresión postictus con un test de supresión de la dexametasona anormal tratados con trazodona experimentaron una mejoría significativa en las AVD a los 2-3 meses después de ictus, empleando la escala Barthel de AVD, en comparación con 9 pacientes semejantes tratados con placebo.

Andersen y cols.⁴⁴ evaluaron la eficacia y tolerabilidad del citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, en un estudio controlado de 66 pacientes con ictus. Las escalas Ham-D y de melancolía (MES, del inglés *Melancholia Scale*) fueron significativamente mejores a las 3 y 6 semanas de tratamiento en los receptores de citalopram (20 mg durante todo el tratamiento en pacientes <65 años, 10 mg durante todo el tratamiento en pacientes de 65 años o más) en comparación con los receptores de placebo.

Nuestro segundo estudio de tratamiento comparó la nortriptilina y la fluoxetina en el tratamiento de la depresión empleando una población totalmente diferente desde el punto de vista socioeconómico que la de nuestro estudio original.⁴⁵ Se asignaron aleatoriamente un total de 56 pacientes con ictus agudo y depresión mayor a recibir nortriptilina, fluoxetina o placebo durante 12 semanas de tratamiento. Utilizando un análisis por intención de tratar, los pacientes con nortriptilina (25 mg la 1.^a semana, 50 mg la 2.^a semana, 75 mg las semanas 3.^a-6.^a, y 100 mg las semanas 10.^a-12.^a) experimentaron un descenso significativamente mayor de las puntuaciones de Ham-D que los tratados con fluoxetina (10 mg las semanas 1.^a-3.^a, 20 mg las semanas 4.^a-6.^a, 30 mg las semanas 7.^a-9.^a, y 40 mg las semanas 7.^a-12.^a) o placebo a las 12 semanas de tratamiento

► **TABLA 11-3** ESTUDIOS DE ASIGNACIÓN ALEATORIA Y DOBLE CIEGO DE TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN POSTICTUS

Ensayo	Diagnóstico de inclusión	Fármacos	Número de pacientes	Efectos adversos	Pronóstico psiquiátrico
Fruehwald y cols. (2003) ⁷⁵	Depresión moderada a grave según cuestionario estandarizado	Fluoxetina frente a placebo	50	No notificados	Mejoría de las puntuaciones de depresión a las 4 semanas en ambos grupos. La fluoxetina fue superior en el seguimiento abierto posterior
Wiat y cols. (2000) ⁴⁶	Depresión mayor	Fluoxetina frente a placebo	31	No se notificaron efectos cardiovasculares importantes	La fluoxetina fue significativamente más eficaz que el placebo para la depresión
Robinson y cols. (2000) ⁴⁵	Depresión mayor o menor	Fluoxetina frente a nortriptilina frente a placebo	56	Aumento de la frecuencia cardíaca significativamente mayor en el grupo de nortriptilina que con placebo	La nortriptilina fue significativamente más eficaz que el placebo o la fluoxetina para la depresión
Dam y cols. (1996) ⁷⁶	Deprimidos y no deprimidos	Fluoxetina frente a maprotilina frente a placebo	52	No se notificaron efectos cardiovasculares	La fluoxetina y la maprotilina se asociaron a mejoría significativa de la depresión. El grupo de la fluoxetina fue superior a la maprotilina y el placebo en los índices funcionales.
Grade y cols. (1998) ⁴⁷	Deprimidos y no deprimidos	Metilfenidato frente a placebo	91	No se notificaron efectos cardiovasculares importantes	Los pacientes tratados con metilfenidato tuvieron un descenso mayor de las puntuaciones de Ham-D
Andersen y cols. (1994) ⁷⁷	Depresión moderada o grave según cuestionario estandarizado	Citalopram frente a placebo	66	No se notificaron efectos cardiovasculares graves	Mejor pronóstico en el grupo del citalopram
Reding y cols. (1986) ³⁰	Pacientes deprimidos con test de supresión de la dexametasona anormal	Trazodona frente a placebo Nortriptilina frente a placebo	16	Ninguno	
Lipse y cols. (1984) ⁴³	Depresión mayor o menor		39		La nortriptilina fue superior a placebo

Fuente: Adaptado de Davies y cols. *Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular Disease. Br Med J, 2004;328:939-943.*

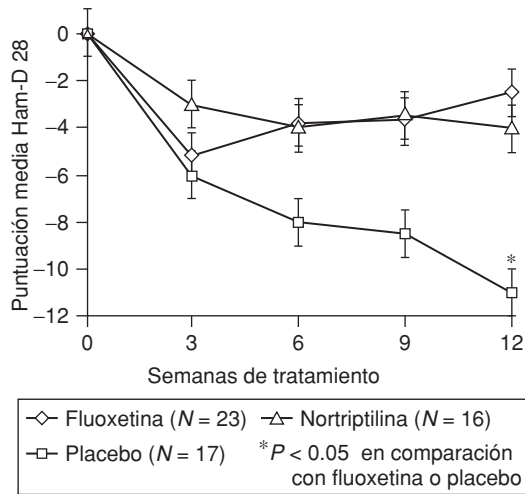


Figura 11-8. Análisis por intención de tratar. Variación en la escala de depresión de Hamilton (28 ítems) a lo largo de 12 semanas de tratamiento en todos los pacientes que entraron en el estudio. Un ANOVA de mediciones repetidas demostró una interacción significativa de tiempo por tratamiento ($F = 3.45$, $gl = 8, 212$, $P = 0.004$), siendo significativamente mejor el tratamiento con nortriptilina que con fluoxetina o con placebo. (Reproducido con autorización de Robinson RG, Schultz SK, Castillo C y cols. Nortriptyline vs. fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: A placebo controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 351-359.)

($F = 3.73$, grados de libertad = 2.53; $P \leq 0.031$) (Fig. 11-8). No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con fluoxetina y con placebo. El análisis según intención de tratar mostró que la tasa de respuesta a la nortriptilina fue del 63% y la tasa de remisión del 50% mientras que las tasas de respuesta a fluoxetina y placebo fueron del 9 y 24% y las de remisión del 0 y el 6%, respectivamente (prueba exacta de Fisher, $P = 0.0012$ en cuanto a la respuesta y $P = 0.0003$ para la remisión).

Los efectos secundarios gastrointestinales, el insomnio y la cefalea fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con fluoxetina. Además, la fluoxetina condujo a

una pérdida de peso media de 6.5 kg en 12 semanas que no se observó con los otros tratamientos.⁴⁵

Aunque este estudio no pudo demostrar un efecto antidepresivo significativo de la fluoxetina, Wiart y cols.⁴⁶ trataron con fluoxetina a 16 pacientes con depresión mayor después de un ictus y con placebo a 15 pacientes con ictus y depresión mayor durante 6 semanas. Los pacientes receptores de fluoxetina mostraron un descenso mayor de la puntuación de depresión de Montgomery Asberg que los tratados con placebo, y la tasa de respuesta fue del 62% con fluoxetina y del 33% con placebo ($P = 0.1$, NS). Existe un ensayo controlado con placebo que demuestra la eficacia de la fluoxetina en el tratamiento de la depresión postictus.

Es razonable llegar a la conclusión de que existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados con placebo respecto a la eficacia del citalopram en el tratamiento de la depresión postictus. En los ancianos se deben emplear dosis más bajas. Basándose en nuestros datos se ha demostrado que la nortriptilina produce el máximo efecto terapéutico y da la impresión de ser un agente de primera línea. No obstante, se debería recalcar que existen contraindicaciones al empleo de nortriptilina como el bloqueo cardíaco, arritmia cardíaca, glaucoma de ángulo cerrado y algunos casos de cardiopatía isquémica.

Existe un ensayo clínico doble ciego en el que se comparó metilfenidato con placebo.⁴⁷ Los pacientes que recibieron hasta 30 mg de metilfenidato al día ($n = 10$) mostraron reducciones de las puntuaciones Ham-D significativamente mayores que los receptores de placebo ($n = 11$) a lo largo de 3 semanas. Sin embargo no se notificaron las tasas de respuesta y remisión.

Existen datos no controlados respecto a la eficacia de la terapia electroconvulsiva (TEC).⁴⁸ Los estudios prospectivos detectaron frecuencias de respuesta de 86-95%, mientras que una revisión realizada hace casi 20 años encontró alrededor de 50 descripciones de casos de éxito de la TEC en la depresión postictus.⁴⁸ En estos

estudios retrospectivos, las complicaciones médicas fueron infrecuentes.

Aunque no existen contraindicaciones absolutas de la TEC, el paciente que ha sufrido un accidente vascular cerebral tiene algunos factores de riesgo relativo que es preciso considerar antes de proceder a la TEC. Entre ellos se encuentra la presencia de una lesión ocupante de espacio, hemorragia intracraneal o infarto de miocardio reciente. Existen publicaciones de éxitos de la TEC en pacientes con estos factores de riesgo que sugieren que, con una vigilancia cuidadosa, estas personas serían candidatas viables a la TEC si la gravedad de la depresión lo justificara.

Sólo se dispone de un ensayo clínico de gran tamaño respecto al tratamiento psicológico de la depresión postictus.⁴⁹ En el estudio participaron 123 pacientes, de los cuales 39 recibieron diez sesiones de terapia cognitivo-conductual (TCC) a lo largo de 3 meses. Hubo 43 pacientes que tuvieron una entrevista individual con los investigadores y 41 en los que no hubo contacto. De los 123 pacientes, 60 tenían un diagnóstico de depresión. La variación de las puntuaciones de depresión de Beck no difirió de forma significativa en los tres grupos. Los autores llegaron a la conclusión de que la TCC no era eficaz en la depresión postictus.

Prevención

Dado el efecto adverso de la depresión postictus sobre la recuperación cognitiva y física del accidente vascular cerebral, es lógico determinar si es posible prevenirla. En un estudio de este tipo, 137 pacientes consecutivos con accidente isquémico agudo y no deprimidos fueron asignados al azar a recibir 12 meses de tratamiento con sertralina o placebo en condiciones de doble ciego.⁵⁰ La sertralina se inició a una dosis de 50 mg/día y se podía aumentar al cabo de 2 semanas en incrementos de 50 mg (dosis máxima, 150 mg/día). Los criterios de exclusión fueron un ictus de más de 4 sema-

nas de evolución antes del ingreso; depresión mayor actual o enfermedad cardiovascular; afasia importante o demencia; antecedente de esquizofrenia, psicosis o abuso de drogas; enfermedades neurológicas previas; o tratamiento antidepressivo en las 4 semanas anteriores.

La dosis media de sertralina fue de 62.9 mg/día, aunque más del 75% de los pacientes sólo recibieron 50 mg/día. Las tasas de abandono fueron de alrededor de 50%, pero similares en los dos grupos. Empleando como índice de depresión una puntuación de Ham-D de 18 o más, la incidencia de depresión a las 52 semanas fue del 8.2% (IC del 95%, 2.2-13.9) en el grupo de la sertralina y 22.8% (IC del 95%, 13.7-32.0) en el grupo de placebo ($P = NS$). Sin embargo, entre las semanas 21 y 52, las puntuaciones en la escala Ham-D fueron significativamente más bajas en el grupo de la sertralina que en el de placebo. Además, hubo una frecuencia significativamente más elevada de episodios cardiovasculares y de reingreso por enfermedad física en los pacientes receptores de placebo que en los que recibieron sertralina. El fármaco fue bien tolerado, y no se registraron diferencias significativas de efectos secundarios entre los dos grupos.⁵⁰ Estos datos demuestran que el tratamiento previo con el ISRS sertralina es eficaz en la prevención de la depresión postictus y sugieren que podría resultar beneficiosa en pacientes con ictus agudo.

► MANÍA

Prevalencia

La manía es mucho menos frecuente que la depresión después del ictus (sólo se identificaron tres casos en una serie consecutiva de más de 300 pacientes con ictus agudo, incluidos 143 pacientes con una evaluación longitudinal).¹⁵ Aunque numerosas descripciones de casos y estudios empíricos documentan que el ictus se asocia a manía, no se dispone de estudios epi-

demiológicos que documenten la incidencia o prevalencia de esta condición. Alrededor de la mitad de los casos descritos son episodios de manía únicos o repetidos sin depresión mayor. La mejor estimación es que aparece en menos del 1% de todos los ictus. Los síntomas son semejantes a los de la manía primaria y comprenden tendencia a la distracción, verborrea, conducta temeraria, hiposomnias, fuga de ideas, grandiosidad e hipersexualidad. A veces la manía es el síndrome de presentación de un ictus por lo demás silente. En pacientes de más de 50 años que se presentan con su primer episodio de manía, se debe emprender una búsqueda cuidadosa de causas de manía secundaria, incluidas técnicas de imagen cerebral para descartar un accidente vascular cerebral.

Correlaciones anatómicas

Nosotros concluimos un estudio de 17 pacientes con manía debida a lesión cerebral.⁵¹ En este grupo, 12 casos tenían lesiones hemisféricas unilaterales derechas, de tamaño significativamente mayor que las lesiones del hemisferio derecho de 31 pacientes con depresión mayor, los cuales tendían a tener lesiones frontales izquierdas o de los ganglios basales, o que las de 28 pacientes que no presentaban trastorno afectivo después de un ictus (Fig. 11-9). Las lesiones asociadas a manía eran corticales (la corteza basotemporal u orbitofrontal) o subcorticales (sustancia blanca frontal, ganglios basales o tálamo). En tres pacientes con manía después de lesión cerebral se llevaron a cabo exploraciones de tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) empleando [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa (FDG), comparados con siete controles normales de edad similar.⁵² Los resultados mostraron hipometabolismo focal en la corteza basotemporal derecha en los tres pacientes con lesiones subcorticales derechas, que no se observó en los controles.

Por lo tanto, la manía parece provocada por la lesión de estructuras específicas del

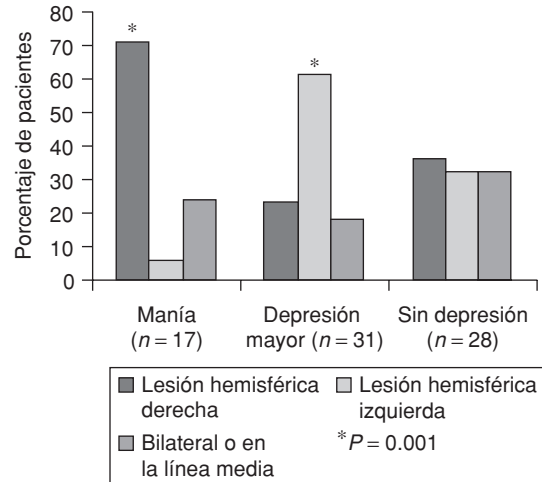


Figura 11-9. Frecuencia de la localización de las lesiones en el hemisferio derecho o izquierdo en pacientes con manía después de ictus ($n = 9$), tumores ($n = 6$) o lesión cerebral traumática ($n = 2$), en comparación con pacientes con depresión mayor aguda después de ictus (depresión mayor) o ausencia de trastorno afectivo (sin depresión) después de ictus. La manía mostraba una estrecha asociación con la localización de la lesión en el hemisferio derecho mientras que la depresión mayor después de un ictus agudo se asociaba a lesiones hemisféricas izquierdas. La asociación del diagnóstico con la localización de la lesión fue muy significativa ($P = 0.0001$). (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 308.)

hemisferio derecho con conexiones con el sistema límbico. Puede ser especialmente importante la corteza basotemporal derecha, porque las lesiones directas de ella, así como los efectos hipometabólicos a distancia (diasquisis) de esta región cortical, se asociaban a manía secundaria.

Sin embargo, no todo paciente con una lesión en las zonas límbicas del hemisferio derecho desarrolla manía secundaria. Por lo tanto, debía haber factores de riesgo de este trastorno. En el estudio previamente descrito, el que compara la

manía con la depresión,⁵³ se encontró que los pacientes con manía secundaria tenían una frecuencia significativamente más elevada de antecedentes familiares de trastornos afectivos que los pacientes deprimidos o los pacientes sin trastorno afectivo (Fig. 11-10).

Otro factor de riesgo de manía después del ictus se identificó comparando pacientes con manía secundaria con pacientes sin trastorno afectivo emparejados según el tamaño, la localización y la etiología de la lesión cerebral.⁵⁴ Los pacientes con manía secundaria tenían grados significativamente mayores de atrofia subcortical, medida por los cocientes bifrontal y del tercer ventrículo respecto al cerebro. Esta atrofia subcortical probablemente precedía al ictus y a la manía, porque se encon-

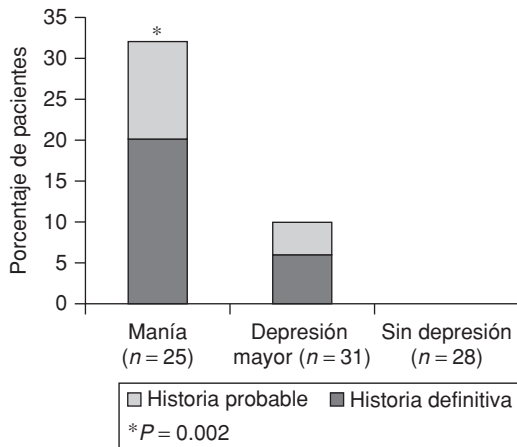


Figura 11-10. La frecuencia de la historia familiar (definida o probable) de trastorno afectivo en los familiares de primer grado de pacientes con manía después de ictus ($n = 15$), tumores ($n = 6$) o traumatismo ($n = 4$) en comparación con la depresión mayor postictus (dep mayor) o ausencia de trastorno afectivo (sin dep) después del ictus. Los pacientes con manía presentaban una probabilidad significativamente más elevada de tener un antecedente familiar de trastornos afectivos que los otros dos grupos. (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 305.)

traba en los dos lados del cerebro, habiéndose lesionado sólo un lado. Además, de los pacientes que desarrollaron manía secundaria, los que tenían un antecedente familiar positivo de trastorno psiquiátrico tenían significativamente menos atrofia que aquéllos que carecían de dichos antecedentes, lo cual sugiere que una predisposición genética a los trastornos afectivos y la atrofia cerebral pueden ser factores de riesgo independientes de manía postictus.

Mecanismo

A pesar de que el mecanismo de la manía secundaria sigue siendo desconocido, los dos estudios de lesiones y los estudios metabólicos han sugerido que la corteza basotemporal derecha puede desempeñar un papel importante. La corteza basotemporal tiene poderosas conexiones eferentes con la corteza orbitofrontal, que sugieren que el circuito orbitofrontal lateral del hemisferio derecho puede desempeñar un papel en la etiología de la manía. Una combinación de disfunción del sistema de las aminas biógenas y la liberación de un input inhibitorio tónico al circuito orbitofrontal talámico es capaz de llevar a la producción de manía.

Síntomas

Se examinaron los síntomas de manía en una serie de 25 pacientes consecutivos que cumplían criterios DSM-IV de trastorno afectivo debido a lesión cerebral con manifestaciones maníacas. Estos pacientes, que desarrollaron manía después de ictus, lesión cerebral traumática o tumores, se compararon con 25 pacientes con manía primaria (sin neuropatología conocida) (Fig. 11-11).¹⁵ Los dos grupos de pacientes mostraban frecuencias similares de euforia, presión del habla, fuga de ideas, pensamientos grandiosos, insomnio, alucinaciones y delirios paranoides.

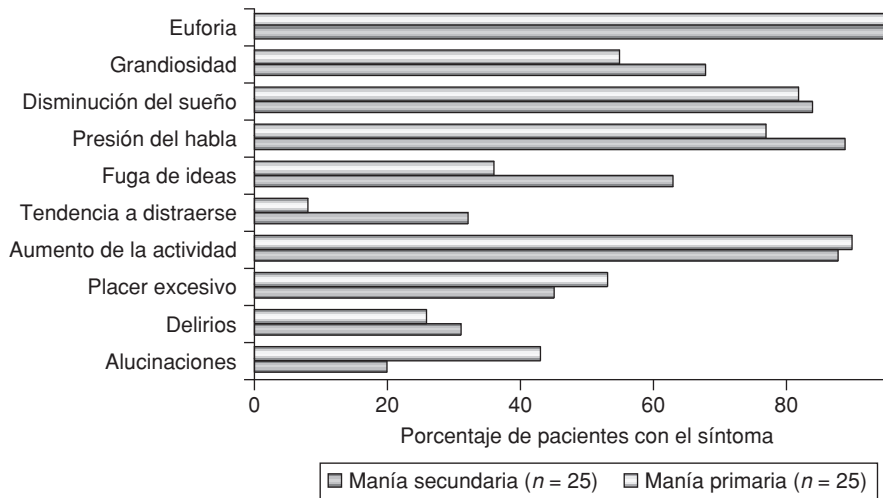


Figura 11-11. Frecuencia de los síntomas maníacos encontrados en pacientes con manía después de lesión cerebral (secundaria) comparados con pacientes con manía no asociada a lesión cerebral (primaria). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de ninguno de los síntomas, lo cual sugiere que la presentación clínica de la manía secundaria es muy similar a la de la manía primaria. (Reproducido con autorización de Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, pág. 299.)

Duración y tratamiento

No se ha estudiado de manera sistemática la evolución de la manía después del ictus. Se han publicado casos anecdóticos indicando que en estos pacientes pueden aparecer episodios recurrentes de manía o depresión.⁵⁴ La evolución de este trastorno en pacientes individuales con episodios aislados o recurrentes de manía sugiere que la mayor parte de ellos responden al litio, aunque algunos no responden al litio ni a la carbamazepina.⁵⁴ El valproato o los antipsicóticos serían también una opción, pero no se dispone de ensayos clínicos controlados.

► CONCLUSIÓN

En la actualidad, viven en los Estados Unidos más de 4 millones de personas que han sufrido un ictus. La depresión postictus ha sido reconocida por los clínicos durante muchos años y

representa una de las complicaciones importantes de los accidentes vasculares cerebrales. En pacientes con ictus se diagnostican dos formas de depresión; el trastorno afectivo debido al ictus, con un episodio semejante a un trastorno depresivo mayor, y una forma subsindrómica de depresión mayor que recibe el nombre de depresión menor. Los estudios de la depresión postictus han indicado que la prevalencia depende de si se estudian pacientes hospitalizados o que residen en la comunidad. La prevalencia mundial media de depresión mayor es el 20% y la de depresión menor del 18%. Durante el período agudo después de un ictus, la depresión mayor se asocia de forma significativa a lesiones frontales izquierdas y de los ganglios basales izquierdos, a atrofia cerebral leve premórbida, así como a antecedentes personales y familiares de trastornos psiquiátricos. Numerosos estudios han demostrado que la existencia de depresión postictus perturba la recuperación en las actividades de la vida diaria. También el grado de trastorno

cognitivo aumenta cuando hay depresión mayor. Además del efecto de la depresión sobre la recuperación física e intelectual del ictus, numerosos estudios han demostrado que los pacientes con depresión postictus aguda tienen una probabilidad mayor de morir 12 meses a 10 años después del ictus que aquellos pacientes que no sufren depresión en la fase aguda. Muchos estudios han documentado también que es posible tratar eficazmente la depresión postictus empleando varias clases de antidepresivos diferentes entre ellos nortriptilina, trazodona y citalopram. Datos recientes indican también que es posible prevenir la depresión postictus utilizando sertralina, y esto supone uno de los primeros intentos de prevención primaria en psiquiatría.

Aunque la manía no es tan frecuente como la depresión postictus, aparece aproximadamente en el 1% de los pacientes con ictus y parece implicar una disfunción de la corteza basotemporal derecha combinada con un antecedente familiar de trastorno afectivo o atrofia subcortical leve. Si bien no se dispone de estudios controlados de tratamiento, la bibliografía existente, constituida por pequeñas series de casos, sugiere que también es posible emplear eficazmente los estabilizadores del ánimo como el litio o el valproato en la manía postictus.

Las investigaciones futuras deben examinar el mecanismo de la depresión y la manía después del ictus con la esperanza de identificar tratamientos más específicos de estos trastornos. Además, se necesita más investigación para identificar los tratamientos más eficaces disponibles en la actualidad para prevenir o tratar precozmente estos trastornos que pueden perturbar la recuperación y aumentar la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Hachinski V, Norris JW. *The Acute Stroke*. Philadelphia, PA: F.A. Davis, 1985.
- Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: Preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998;29:415-421.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344.
- Kelly-Hayes M, Robertson JT, Broderick JP, et al. The American Heart Association stroke outcome classification: Executive summary. *Circulation* 1998;97:2474-2478.
- Meyer A. The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. *Am J Insanity* 1904;60: 373.
- Bleuler EP. *Textbook of Psychiatry*. New York: Macmillan, 1951, pp. 131-197.
- Kraepelin E. *Manic Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: E & S Livingstone, 1921.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Cohen-Cole SA, Kauffman KG. Major depression in physical illness: Diagnosis, prevalence, and antidepressant treatment. *Depression* 1993;2:281-294.
- Paradiso S, Ohkubo T, Robinson RG. Vegetative and psychological symptoms associated with depressed mood over the first two years after stroke. *Int J Psychiatry Med* 1997;27:137-157.
- Harrington C, Salloway S. The diagnosis and treatment of post-stroke depression. *Med Health* 1997; 80:181-187.
- Paradiso S, Robinson RG. Minor depression after stroke. An initial validation of the DSM-IV construct. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:244-251.
- Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med* 2000;62:463-471.
- Morris PLP, Robinson RG, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Intl J Psychiatr Med* 1990;20:349-364.
- Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998, p. 491.
- Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: A 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993;24:976-982.
- Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients: Importance of location of lesion. *Brain* 1984;107:81-93.
- Robinson RG. The controversy over post-stroke depression and lesion location. *Psychiatr Times* 2003;20:39-40.
- Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet* 2000;356:122-126.
- Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of patients with and without post-stroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:247-252.

21. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, et al. Mood changes after right hemisphere lesion. *Br J Psychiatry* 1989;155:79–85.
22. Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, et al. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry* 1989;154:195–200.
23. Aben I, Verhey F, Lousberg R, et al. Validity of the Beck depression inventory, Hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and Hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2002;43:386–393.
24. Bush BA. Major life events as risk factors for post-stroke depression. *Brain Inj* 1999;13:131–137.
25. Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al. A two year longitudinal study of post-stroke mood disorders: Findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983;14:736–744.
26. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, et al. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke* 1998;29:2311–2317.
27. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, et al. The Sunnybrook stroke study. A prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998;29:618–624.
28. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein, et al. The impact of post-stroke depression on recovery in activities of daily living over two year follow-up. *Arch Neurol* 1990;47:785–789.
29. Schubert DSP, Taylor C, Lee S, et al. Physical consequences of depression in the stroke patient. *Gen Hosp Psychiatry* 1992;14:69–76.
30. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, DiPonte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke: A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763–765.
31. González-Torrecillas JL, Mendlewicz J, Lobo A. Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation. *Int Psychogeriatr* 1995;7:547–560.
32. Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of post-stroke depression. *Stroke* 2001;32:113–117.
33. Chemerinski E, Robinson RG, Arndt S, et al. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:421–425.
34. Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE, et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:627–634.
35. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875–1880.
36. Downhill JE, Jr, Robinson RG. Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:425–431.
37. Kimura M, Robinson RG. Treatment of post-stroke generalized anxiety disorder comorbid with poststroke depression. Merged analysis of nortriptyline trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:320–327.
38. Wade DT, Legh-Smith J, Hewer RA. Depressed mood after stroke, a community study of its frequency. *Br J Psychiatry* 1987;151:200–205.
39. Morris PL, Robinson RG, Andrezejewski P, et al. Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150:124–129.
40. Morris PL, Robinson RG, Samuels J. Depression, introversion and mortality following stroke. *Aust N Z J Psychiatry* 1993;27:443–449.
41. House A, Knapp P, Bamford J, et al. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001;32:696–701.
42. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al. Mortality and post-stroke depression: A placebo controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003;160:1823–1829.
43. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: A double-blind study. *Lancet* 1984;i:297–300.
44. Andersen G, Vestergaard K, Riis J. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet* 1993;342(8875):837–839.
45. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short term recovery after stroke: A placebo controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157:351–359.
46. Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early poststroke depression: A double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000;31:1829–1832.
47. Grade C, Redford B, Chrostowski J, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1047–1050.
48. Huffman J, Stern TA. Acute psychiatric manifestations of stroke: A clinical case conference. *Psychosomatics* 2003;44:65–75.
49. Lincoln NB, Flannaghan T. Cognitive behavioral psychotherapy for depression following stroke: A randomized controlled trial. *Stroke* 2003;34:111–115.

50. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003;44:216–21.
51. Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE, et al. Comparison of mania with depression following brain injury: Causal factors. *Am J Psychiatry* 1988; 145:172–178.
52. Starkstein SE, Mayberg HS, Berthier ML, et al. Mania after brain injury: Neuroradiological and metabolic findings. *Ann Neurol* 1990;27:652–659.
53. Starkstein SE, Pearlson GD, Boston J, et al. Mania after brain injury: A controlled study of causative factors. *Arch Neurol* 1987;44:1069–1073.
54. Starkstein SE, Fedoroff JP, Berthier MD, et al. Manic depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol. Psychiatry* 1991;29:149–158.
55. House A, Dennis M, Mogridge L, et al. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry* 1991;158:83–92.
56. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, et al. Prevalence of depression after stroke: The Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry* 1995;166: 320–327.
57. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, et al. Depression after stroke. Results of the FINNSTROKE study. *Stroke* 1998;29:368–372.
58. Ebrahim S, Barer D, Nouri F. Affective illness after stroke. *Br J Psychiatry* 1987;151:52–56.
59. Fedoroff JP, Starkstein SE, Parikh RM, et al. Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? *Am J Psychiatry* 1991;148:1172–1176.
60. Castillo CS, Schultz SK, Robinson RG. Clinical correlates of early-onset and late-onset post-stroke generalized anxiety. *Am J Psychiatry* 1995;152: 1174–1179.
61. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, et al. Anosognosia in patients with cerebrovascular lesions. A study of causative factors. *Stroke* 1992;23: 1446–1453.
62. Herrmann M, Bartles C, Wallesch C-W. Depression in acute and chronic aphasia: Symptoms, patho-anatomical-clinical correlations and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:672–678.
63. Singh A, Black SE, Herrmann N, et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: The Sunnybrook Stroke Study. *Stroke* 2000;31:637–644.
64. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO, et al. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:190–195.
65. Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *Br J Psychiatry* 1999;175:163–167.
66. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1018–1020.
67. Finklestein S, Benowitz LI, Baldessarini RJ, et al. Mood, vegetative disturbance, and dexamethasone suppression test after stroke. *Ann Neurol* 1982;12:463–468.
68. Sinyor D, Amato P, Kaloupek P. Post-stroke depression: Relationship to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome. *Stroke* 1986; 17:112–117.
69. Finset A, Goffeng L, Landro NI, et al. Depressed mood and intra-hemispheric location of lesion in right hemisphere stroke patients. *Scand J Rehabil Med* 1989;21:1–6.
70. Schwartz JA, Speed NM, Brunberg JA, et al. Depression in stroke rehabilitation. *Biol Psychiatry* 1993;33:694–699.
71. Feibel JH, Springer CJ. Depression and failure to resume social activities after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1982;63:276–278.
72. Robinson RG, Price TR. Post-stroke depressive disorders: A follow-up study of 103 outpatients. *Stroke* 1982;13:635–641.
73. Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:925–931.
74. Collin SJ, Tinson D, Lincoln NB. Depression after stroke. *Clin Rehabil* 1987;1:27–32.
75. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 2003;250:347–351.
76. Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy.[comment]. *Stroke* 1996;27: 1211–1214.
77. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099–1104.

SECCIÓN IV

Trastornos neurológicos

CAPÍTULO 12

Depresión en la enfermedad de Alzheimer

PAUL B. ROSENBERG Y CONSTANTINE G. LYKETSOS

► INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo los clínicos se enfrentan al problema de cómo ayudar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y sus familias en ausencia de un tratamiento definitivo y curativo. Con el fin de optimizar el tratamiento actual, es necesario ser conscientes de la relevancia que tienen las complicaciones neuropsiquiátricas de la EA, como la depresión, la agitación, las alucinaciones, los delirios o el insomnio, entre otras. La depresión es uno de los síntomas más perturbadores y destacados dentro de este espectro y está claro que merece la pena diagnosticarla y tratarla por sus sustanciales efectos adversos sobre la calidad de vida del paciente y del cuidador. Aumentan los indicios de que los síntomas de la depresión en la EA son diferentes de los de un episodio depresivo mayor típico. Además, cada vez se publican resultados de más ensayos clínicos terapéuticos para orientar al clínico en la elección de la medicación y de los tratamientos psicosociales. En este capítulo, revisaremos la EA en general, y la depresión en el seno de EA en particular, analizando los datos actuales respecto a su presentación, etiología, diagnóstico y tratamiento.

► ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cognitivo asociado al envejecimiento que cons-

tituye una causa importante de discapacidad y de carga para la sociedad y los cuidadores. En la actualidad se estima que existen 4.5 millones de pacientes con EA en los Estados Unidos, y se predice que esta cifra alcanzará los 15 millones en 2050.¹ Los pacientes con EA se vuelven totalmente dependientes para sus actividades de la vida diaria (AVD) a medida que avanza la enfermedad y muchos requieren atención en centros. Se calcula que la combinación del coste médico y de la atención familiar de la EA asciende a 100 000 millones de dólares sólo en los Estados Unidos^{2,3}, y la mayor parte del coste se atribuye al tiempo invertido por las familias en los cuidados.⁴ Asimismo, los costes emocionales de los cuidadores son incalculables y la carga creciente de la atención conduce a una salud física y mental frágil en el cuidador.⁵

Evolución clínica

La enfermedad de Alzheimer es en gran medida patología de la edad avanzada. Las estimaciones de su prevalencia aumentan del 1% en el grupo de 60-64 años al 43-68% a edades > 95.^{6,7} En una muestra de población del condado Cache se encontraron estimaciones bajas de prevalencia en los muy ancianos, con una prevalencia del 28% por encima de los 90,⁸ y existen datos de que la incidencia disminuye después de los 90 años.⁹ La EA se presenta

siempre de forma lenta e insidiosa, y las familias a menudo interpretan las alteraciones cognitivas como variaciones de la personalidad, el humor o la actitud. De hecho, existe la misma probabilidad de que el motivo de consulta sea un trastorno afectivo o la alteración cognitiva. Los hallazgos neuropsicológicos típicos en la EA precoz incluyen déficit de la memoria episódica verbal y de la función ejecutiva,^{10,11} y a medida que progresa la enfermedad se acumulan déficit en la fluidez verbal, la comprensión, las gnosias y las praxias.¹² La supervivencia es relativamente corta después del inicio de la EA, con una supervivencia estimada de 3-3.5 años en la población, más prolongada en entornos asistenciales.¹³ Sin embargo, esto puede ser una estimación a la baja, asociada a los retrasos del diagnóstico más que a una evolución rápida de la enfermedad. La EA se acompaña a menudo de síntomas neurológicos que comprenden parkinsonismo y reflejos del lóbulo frontal (de prensión, palmomentoniano, hociqueo, glabellar).

Hallazgos neurobiológicos

El cerebro de los pacientes con EA se caracteriza por atrofia cortical simétrica, surcos corticales profundos, aumento del tamaño de los ventrículos y pérdida de masa cerebral total.^{14,15} Existe depósito *extracelular* de agregados insolubles de fibrillas de amiloide- β en regiones corticales extensas, así como acumulaciones intraneuronales de ovillos neurofibrilares.¹⁶ Las fibrillas de amiloide- β son agregados insolubles de amiloide- β , un producto peptídico de 40-42 aminoácidos fruto del metabolismo de la proteína precursora amiloide (APP, del inglés *amyloid precursor protein*). Esta última se puede desdoblar por escisión por la secretasa β o α , seguida de otra escisión por la secretasa γ . El producto de la escisión por la secretasa β es el amiloide- β -1-42. Éste forma agregados insolubles con mucho mayor facilidad que el producto de la vía α , el amiloide- β -1-40. Existen variantes familiares raras de EA autosómica dominante en las cuales el gen APP tiene una

mutación de un único par de bases que conduce a un procesamiento metabólico alterado y a un aumento relativo de la proporción de amiloide- β -1-42 respecto al 1-40.¹⁶ Las placas de amiloide- β se concentran al principio en las cortezas asociativas temporal y parietal, pero en fases más avanzadas de la enfermedad se encuentran por toda la corteza.

No se sabe de forma definitiva si los fragmentos tóxicos en la EA son los agregados de amiloide- β , los monómeros o los oligómeros de amiloide- β .¹⁶ Aumentan las pruebas de que los oligómeros solubles de amiloide- β son más activamente neurotóxicos que los agregados y que cuando aparecen las placas el daño neuronal ya está hecho.¹⁷ Los ovillos neurofibrilares consisten en depósitos *intraneuronales* de proteína tau fosforilada que se encuentra inicialmente en el hipocampo, la corteza entorrinal y las regiones límbicas, pero que se expande a muchas zonas de la corteza en la enfermedad avanzada.^{18,19} En las fases tempranas de la EA la densidad de los ovillos guarda una mejor relación con el trastorno cognitivo que la densidad de las placas.¹⁸

El descubrimiento de mutaciones hereditarias autosómicas dominantes del gen de la APP, en la enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano, ha llevado al desarrollo de modelos de ratones transgénicos de EA, que expresan genes humanos de APP mutantes.²⁰ Estos ratones desarrollan placas y alteración cognitiva a medida que envejecen, aunque no poseen los ovillos neurofibrilares, y a este respecto se trata de un modelo incompleto de EA. En estos modelos, un mecanismo de neurotoxicidad parece ser la activación de la microglía cerebral por el amiloide- β que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1- β , IL-6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α).²¹ Además existe una activación de la cascada del complemento no mediada por anticuerpos.²² Estos hallazgos sugieren que la neurotoxicidad en la EA es un proceso inflamatorio, lo cual ha inducido a estudiar los fármacos antiinflamatorios como posible tratamiento de la enfermedad.^{18,19,21,23,24}

En la EA, existe una pérdida de varios sistemas de neurotransmisores. El mejor descrito es el descenso espectacular en el número de neuronas colinérgicas que se originan en el núcleo basal de Meynert y que proporcionan innervación excitatoria por toda la corteza.^{24,25} Este último hallazgo es el fundamento del tratamiento actual de la EA con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Además, se producen alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica, dopaminérgica y del NMDA, lo cual puede hacer a los pacientes más vulnerables a los síntomas psiquiátricos de la EA.²⁶

Los cerebros de la EA tienen una disminución del volumen de la corteza hipocámpica y entorrinal²⁷ y estas alteraciones estructurales pueden preceder a los déficit cognitivos.²⁸ En los estudios de imagen funcional (tomografía computarizada de emisión de fotón único [SPECT] y la tomografía de emisión de positrones [PET]) aparece un patrón de hipometabolismo temporoparietal.²⁹ También estas alteraciones pueden ser previas a los déficit cognitivos y son notables en pacientes cognitivamente intactos con una susceptibilidad genética a la EA.³⁰ Estos déficit simétricos y posteriores diferencian la EA de las demencias frontotemporales, que tienen cortezas frontales hipometabólicas.²⁷

► SÍNTOMAS Y SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Aunque la EA se describe a menudo como un trastorno puramente cognitivo, en numerosos casos, casi en todos ellos, los pacientes sufren también multitud de síntomas psiquiátricos. En el estado actual de nuestra práctica profesional, tenemos mucho más éxito en tratar estos síntomas que en modificar la evolución del declive cognitivo. Por lo tanto, es un buen consejo que el clínico incorpore estos tratamientos a su quehacer profesional.

Existen dos estudios epidemiológicos en pacientes basados en la población que analizan los síntomas psiquiátricos en la EA. En el

estudio sobre memoria y envejecimiento del condado Cache (*Cache County study of memory and aging*), el 56% de los participantes dementes y el 53% de los participantes con EA exhibieron al menos un trastorno neuropsiquiátrico en el Inventario neuropsiquiátrico (NPI, del inglés *Neuropsychiatric Inventory*, revisado más adelante) en el mes precedente.³¹ Los síntomas comprendían (en orden de prevalencia), apatía, delirios, agitación/agresividad y depresión. Se observaron resultados semejantes en el Estudio de salud cardiovascular (*Cardiovascular Health Study*)³², en el cual la depresión era el síntoma neuropsiquiátrico de mayor prevalencia (32,3%). Estudios similares basados en la población realizados en el Reino Unido encontraron frecuencias parecidas de síntomas.³³ La *incidencia* de depresión a lo largo de un período de seguimiento de 18 meses en el estudio del condado Cache fue de una magnitud comparable (18%). Continúa la discusión respecto a la prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas según la gravedad de la demencia. Los estudios de población mencionados más arriba sugieren que difiere según el tipo de perturbación, y que la prevalencia global es comparable en los distintos estadios de la demencia. Sin embargo, los hallazgos son distintos según el entorno clínico. Por ejemplo, en el estudio transversal realizado en la Universidad de Pittsburgh hubo más síntomas neuropsiquiátricos en fases más avanzadas de la demencia.³⁴

Los síntomas neuropsiquiátricos de la EA no son variantes benignas en el seno de una enfermedad más amplia, sino que pueden llevar a importante discapacidad funcional y a un estrés de los cuidadores que supera el provocado por el declive cognitivo.³⁵ Los pacientes con EA luchan por sacar el máximo partido a sus habilidades cognitivas residuales, pero el desarrollo de depresión, delirios y ansiedad limita su capacidad para emplear estas habilidades en la vida diaria. De manera similar, es indudable que los síntomas neuropsiquiátricos restan calidad de vida a los pacientes y cuidadores. Está claro que son un objetivo de la

valoración y tratamiento del paciente y de la familia en la EA.

Para enfocar las terapias es importante diferenciar los síntomas neuropsiquiátricos en la EA. Dado que la agitación es sumamente perturbadora para los pacientes y cuidadores, ha sido objeto de amplio estudio. Sin embargo, la agitación, más frecuente en la demencia avanzada, es un síntoma inespecífico que suele ser reflejo de un trastorno diferente. Varios grupos han informado sobre el empleo de métodos de análisis factorial para diferenciar subtipos de estos síntomas neuropsiquiátricos. La mayoría tiende a estar de acuerdo en que hay dos grupos de trastornos diferenciables, uno con predominio de síntomas afectivos, y en el otro tienen más relieve los síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones).³⁶ Los síntomas afectivos son más frecuentes y más molestos para los cuidadores, sobre todo en la demencia temprana.³⁵ A menudo se alude a los síntomas afectivos empleando el

término «depresión», pero el hecho es que existe una combinación diferente de síntomas de la que se observa en ancianos deprimidos. De forma específica, los pacientes con demencia tienen más ansiedad, agitación, delirios y falta de atención con menos culpa y menos desprecio de sí mismos, y es rara la conducta suicida.

► **EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Las complicaciones neuropsiquiátricas más frecuentes de la demencia son los trastornos afectivos. Las estimaciones sobre la prevalencia de síntomas depresivos en la demencia oscilan entre 1.3 y 50%, y la moda se estima en alrededor del 20% en el caso del síndrome depresivo y >50% cuando se considera cualquier síntoma depresivo (Tabla 12-1). Entre los fac-

► **TABLA 12-1** PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN LA DEMENCIA

Referencia	Prevalencia estimada de síntomas depresivos en la demencia (%)	Comentarios metodológicos
Garre-Olmo y cols. (2003) ³⁸	50	NPI: síntomas depresivos. 55% de persistencia en la revisión a los 12 meses
Migliorelli y cols. (1995) ³⁷	51	Muestra clínica 28% distimia 23% depresión mayor
Weiner y cols. (1994) ¹³¹	1.3-1.5	Muestra clínica Criterios estrictos (episodio depresivo mayor según DSM-III-R)
Condado Cache (2000) ³¹	24 (20% en EA)	Muestra clínica NPI: síntomas depresivos muestra de población
<i>Cardiovascular Health Study</i> (2002) ³²	32%	NPI: síntomas depresivos muestra de población
Burns y cols. (2004) ³³	24	Observador adiestrado 43% puntuados como deprimidos por los parientes 63% tenía al menos un síntoma depresivo Muestra de registro de casos

* NPI, *Inventario neuropsiquiátrico* (Neuropsychiatric Inventory).

tores de riesgo de desarrollo de depresión en la EA se encuentran los antecedentes de episodios depresivos,^{37,38} antecedentes familiares de depresión,^{39,40} instauración presenil de la demencia⁴¹ y posiblemente bajo nivel educativo.⁴² Existe una publicación de que los negros con demencia tienen una prevalencia más baja de síntomas depresivos que los blancos, aunque se ignora si esto representa una vulnerabilidad diferencial o diferencias en el acceso al diagnóstico y tratamiento.⁴³ Los síntomas depresivos son relativamente persistentes, y el 55% de los pacientes dementes deprimidos siguen estándolo a los 12 meses de seguimiento.³⁸

► EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dilemas diagnósticos

Es evidente, a juzgar por la Tabla 12-1, que las diferencias de criterios sobre la depresión en la EA conducen a estimaciones muy variadas de su prevalencia. En concreto, en el estudio que utilizó criterios estrictos del DSM-III-R se hizo una estimación muy baja de la prevalencia, inferior al 2%, mientras que los estudios con criterios más amplios obtuvieron estimaciones mucho más elevadas. Está claro que la aplicación estricta de los criterios DSM de depresión mayor a la EA excluye a muchos pacientes con síntomas depresivos clínicamente significativos. Por ejemplo, los criterios DSM exigen que los síntomas estén presentes «la mayor parte del día, casi todos los días», pero es frecuente que los síntomas de los pacientes con EA cambien a lo largo del día y parece apropiado aceptar marcos temporales menos restrictivos. De manera similar, dado que los pacientes deprimidos con EA tienen síntomas neurovegetativos más discretos, como el insomnio, la anorexia y el adelgazamiento, exigir la presencia de 5 de 9 síntomas es muy restric-

tiva y son pocos los pacientes que cumplen estos estándares tan estrictos.

Además, los pacientes con EA tienen déficit en el pensamiento abstracto y el funcionamiento ejecutivo, lo cual disminuye su capacidad de integrar en el tiempo las emociones y las reacciones conductuales. Por lo tanto, a menudo encuentran dificultades en articular un estado de ánimo deprimido, incluso a pesar de tener una profunda tristeza o anhedonia. Los pacientes con EA a menudo responden a las preguntas sobre su estado de ánimo con respuestas «vacías» estereotipadas, quizá debido a una disminución de la fluidez verbal.^{44,45} Esto puede explicar la tendencia de los pacientes con EA a describir menos síntomas depresivos que sus cuidadores.

Otro factor de confusión es el aumento de la prevalencia de enfermedad crónica en cualquier población de ancianos, que tiende a superponerse con los criterios afectivos que se basan mucho en los signos neurovegetativos y en los síntomas del trastorno afectivo como insomnio, anorexia, adelgazamiento, cansancio y retardo psicomotor. El DSM-IV y la escala de depresión de Hamilton (Ham-D) tienden a ponderar mucho estos síntomas. Aunque las instrucciones respecto al empleo de los criterios orientan al evaluador sobre cómo juzgar si un determinado síntoma obedece a factores médicos o psicológicos, en la práctica no resulta fácil esta atribución. Dada la prevalencia de enfermedad crónica, no está claro que estos síntomas neurovegetativos tengan una especificidad adecuada para el diagnóstico de depresión en la enfermedad de Alzheimer.^{46,47}

El diferente espectro de los síntomas de depresión en la EA y en ancianos sin demencia

La depresión en la EA exhibe una constelación diferente de síntomas que el trastorno depresivo mayor definido según el DSM-IV. Varios estudios han comparado los complejos sintomáticos de los pacientes deprimidos con y sin

► **TABLA 12-2** CONSTELACIÓN SINTOMÁTICA DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Síntomas frecuentes en la depresión de la EA	Síntomas menos frecuentes en la depresión de la EA
Anhedonia	Estado de ánimo deprimido
Ansiedad	Culpa
Irritabilidad	Desesperanza
Falta de motivación	Tendencia suicida
Agitación	
Delirios	
Alucinaciones	

demencia (Tabla 12-2). Janzing y cols.⁴⁸ encontraron que los pacientes con demencia tenían más síntomas de «motivación» y menos síntomas «afectivos» que el grupo sin demencia, a pesar de una gravedad comparable de los síntomas depresivos. El factor de motivación incluía cansancio, lentitud del pensamiento y de movimientos, falta de interés por las actividades y disminución de la respuesta afectiva a las actividades placenteras. El factor afectivo incluía preocupación, humor deprimido, tendencia al llanto, desesperanza y pensamientos suicidas. Su cohorte incluía pacientes con depresión subsindrómica y es representativa de los pacientes que se suelen ver en la práctica.

También Li y cols.⁴⁹ señalaron que en la sintomatología depresiva en la EA predominaban los síntomas de motivación. Zubenko y cols.⁵⁰ hallaron que los pacientes con EA deprimidos tenían mayor probabilidad que aquellos sin demencia deprimidos de sufrir delirios, alucinaciones y quejas de dificultades de concentración, y era menos probable que describieran culpa o ideación suicida. Tractenberg y cols.⁵¹ y Bassiony y cols.⁵² coinciden en que los delirios y la depresión se agrupan en la EA, al igual que los datos de la cohorte del condado Cache.⁵⁵ En los estudios mencionados, el insomnio y el adelgazamiento son igual de frecuentes en la EA y en pacientes sin demencia. Sin embargo, Purandare y cols.⁵⁴ describieron resultados diferentes, en los que los signos neurovegetativos sí

que diferenciaban a los pacientes deprimidos con EA de los no deprimidos. Rubin y cols.⁵⁵ señalaron que la indecisión y el cansancio resultan especialmente útiles para distinguir a los pacientes con EA deprimidos de los no deprimidos.

Estos resultados convergentes sugieren que el complejo sintomático de la depresión en la EA tiene un «matiz» diferente del observado en los ancianos sin demencia. Los pacientes con EA deprimidos tienen menor probabilidad de expresar quejas afectivas típicas, como sentimientos de tristeza, desesperanza, culpa o ideación suicida. Más bien tienden a encontrarse ansiosos, apáticos y desmotivados para participar en actividades, sin encontrar placer cuando lo hacen, y se quejan de falta de concentración. Por estas razones, hace poco se ha propuesto un conjunto revisado de criterios diagnósticos de depresión en la EA que incorpora estos hallazgos.

Escalas de valoración

Dado que el complejo sintomático de la depresión en la EA es diferente del de la depresión mayor, no sorprende que la utilización de escalas de valoración para evaluarla deba considerarse con cuidado. Las principales escalas de valoración para evaluar la depresión en la EA se resumen en la Tabla 12-3. Un enfoque de clasificación es incluir la depresión en un inventario general de dificultades neuropsiquiátricas como la Escala de valoración de la patología conductual en la enfermedad de Alzheimer (BEHAVE-AD, del inglés *Behavioral pathology in Alzheimer's Disease rating scale*),⁵⁶ el NPI⁵⁷ y la escala de puntuación de la conducta del Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer (CERAD, del inglés *Consortium to establish a register for Alzheimer's Disease*).⁵⁸ Estas escalas resultan especialmente útiles porque cubren una amplia variedad de conductas problemáticas y están diseñadas para ser aplicadas por los cuidadores. En conjunto son bastante útiles para la

► **TABLA 12-3** INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Instrumento	Evaluación	Evaluador	Núm. de ítems	Límites	Propiedades psicométricas en la EA	Comentarios
Escala de depresión de Hamilton (Ham-D)	Gravedad de la depresión	Paciente, entrevistador	17 (la más a menudo utilizada) o 21	0-50	Fiabilidad aproximada de 0.9. ⁶³ Sensibilidad del 90% pero especificidad variada 9-63% para el diagnóstico de depresión en la EA ^{132,133}	La escala más utilizada en los ancianos, pero no incorpora información del cuidador. El valor discriminante óptimo en la EA es > 9
Escala de depresión en la demencia de Cornell (CSDD)	Gravedad de la depresión	Paciente, cuidador, entrevistador	19	0-38	Fiabilidad 0.63-0.84. ⁷⁴ Relación con Ham-D 0.86. ¹³² Sensibilidad 90% y especificidad 75% en el diagnóstico de depresión en la EA ¹³²	La escala más utilizada en la EA por incorporar información del cuidador
Escala de depresión geriátrica (GDS)	Gravedad de la depresión	Paciente	15 (versión corta) 30 (versión larga)	0-15 (versión corta) 0-30 (versión larga)	Fiabilidad > 0.9. Relación con Ham-D > 0.8 ¹³³	Fácil de administrar pero depende mucho de la comprensión de los ítems por el paciente
Escala de valoración de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS)	Gravedad de la depresión	Paciente, entrevistador	10	0-60	Fiabilidad 0.86. Relación con Ham-D 0.82 ¹³⁴ (sin embargo, no específicamente en individuos demenciados)	Diseñada para ser sensible a los cambios del estado de ánimo. Los datos respecto a su validez en la depresión de la EA son mínimos
Escala de depresión de Zung	Gravedad de la depresión	Paciente (autoaplicada)	20	0-80	Fiabilidad 0.8 - 0.9. ⁶³ Relación significativa con Ham-D pero sólo en etapas iniciales de la demencia	Escala autoaplicada de validez cuestionable en la demencia debido a la tendencia de los pacientes a minimizar los síntomas
Escala de valoración del estado de ánimo en la demencia (DMAS)	Gravedad de la depresión	Paciente, entrevistador	17	0-112	Fiabilidad 0.7. ⁷⁴ Relación con Ham-D 0.47 ⁷³	Valor aparente excelente pero sólo utilizada en un único estudio
Valoración clínica de la depresión en la demencia (CADD)	Gravedad de la depresión, evolución del trastorno afectivo a lo largo de la vida	Paciente, cuidador, entrevistador	No informado	No informado	Fiabilidad y validez > 0.9 para el diagnóstico de depresión mayor. Relación con Ham-D 0.94 ⁵⁰	Combina la valoración de la gravedad y del diagnóstico

detección sistemática pero pueden no tener la sensibilidad suficiente como para detectar variaciones con el tratamiento.

Un segundo enfoque es emplear escalas de puntuación desarrolladas para el episodio depresivo mayor, como la escala de valoración de Hamilton para la depresión (Ham-D),⁵⁹⁻⁶¹ la escala de depresión geriátrica (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*),⁶² la escala de Zung,⁶³ la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, del inglés *Montgomery Asberg depression rating scale*)^{64,65} y el inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck depression inventory*).⁶⁶ Cada una de ellas ha sido utilizada con un grado razonable de validez y fiabilidad en la EA ligera a moderada. Las desventajas incluyen: 1) las escalas están diseñadas en su mayoría para ser autoaplicadas por los pacientes, que pueden subestimar los síntomas;^{67,68} 2) la escala Ham-D está muy influida por los síntomas somáticos y con frecuencia se solapan con la patología médica del anciano; y 3) los items de varias escalas (sobre todo, Ham-D y BDI) están formulados en frases relativamente largas, con conceptos abstractos que pueden resultar demasiado difíciles para los pacientes con déficit receptivos del lenguaje, frecuentes en la EA.⁶⁹ Naarding y cols. informan de que para obtener la máxima especificidad y sensibilidad de la Ham-D es necesario establecer valores discriminantes diferentes en la EA, el ictus y la enfermedad de Parkinson.⁷⁰ El MADRS se ha desarrollado para ser sensible a las variaciones y ha demostrado efectos de los tratamientos en ensayos clínicos sobre medicación, pero no está plenamente demostrado su valor específico en la EA.^{64,65}

El tercer enfoque es desarrollar escalas específicas para la depresión en la demencia. La más utilizada es la Escala de depresión en la demencia de Cornell (CSDD, del inglés *Cornell Scale for Depression in Dementia*) que combina la observación por parte del clínico, aportaciones del paciente y aportaciones del cuidador a un consenso determinado por el entrevistador.⁷¹ La CSDD pondera relativamente poco los síntomas somáticos, con sólo 7 de sus 19 items.

Es fácil de administrar a pacientes con una amplia variedad de habilidades cognitivas y es sensible a los efectos del tratamiento,^{59,64,72} resultando práctica para la detección sistemática de la depresión en poblaciones de residencias.⁷³ Se ha sugerido un valor discriminante de 13 o más para el episodio depresivo mayor, pero los clínicos deben considerar un valor más bajo de 6-7 para la detección sistemática de la depresión en la EA. La Escala de valoración del estado de ánimo en la demencia (DMAS, del inglés *Dementia Mood Assessment Scale*)⁷⁴ es una escala semejante con buena fiabilidad y validez aparente en pacientes demenciados, aunque no se ha utilizado extensamente. Un instrumento nuevo relativamente prometedor es la Valoración clínica de la depresión en la demencia (CADD, del inglés *Clinical Assessment for Depression in Dementia*),⁵⁰ que evalúa tanto el diagnóstico como la gravedad, incorporando items de Ham-D y de NPI, con buena fiabilidad interevaluador y una validez aparente robusta, puesto que incorpora items de dos escalas ampliamente utilizadas.

Percepciones y sesgos del cuidador en la valoración de la depresión

No existe duda de que las aportaciones del cuidador son fundamentales para evaluar adecuadamente los síntomas depresivos en la EA. Los déficit en la memoria a corto plazo pueden robar al paciente la sensación del paso del tiempo, así como el recuerdo preciso del funcionamiento diario y de la importancia de los síntomas. Las CSDD y NPI son escalas de valoración que utilizan de forma directa las aportaciones del cuidador en la valoración. Sin embargo, los cuidadores pueden tender a enjuiciar la situación como que «todo está mal» como consecuencia del estrés, de la misma manera que los pacientes pueden considerar que «todo está bien» por falta de recuerdo de los problemas. Así, los cuidadores pueden exagerar; y los pacientes con EA, minimizar los síntomas.

Burke y cols. administraron una GDS modificada a pacientes y cuidadores, y encontraron que los cuidadores puntuaban más alto los síntomas depresivos en todos los ítems.⁶⁸ Teri y Truax encontraron una correlación moderada entre la depresión del cuidador y la depresión del paciente.⁶⁷ Además, los cuidadores deprimidos casi siempre puntuaban al paciente como deprimido, mientras que los cuidadores no deprimidos realizaban una valoración más equilibrada. Rubin y cols. informaron sobre constelaciones sintomáticas diferentes empleando el análisis factorial de los informes del cuidador y del paciente.⁵⁵

Estas correlaciones entre el estado de ánimo del cuidador y del paciente son lo suficientemente coherentes como para sugerir una relación causal. Sin embargo, dado que no existe un «patrón de referencia» de la escala de valoración de la depresión en la EA, no aclaran si los pacientes minimizan o los cuidadores exageran los síntomas afectivos en la EA. Por lo tanto, se aconseja al clínico que utilice *tanto* la información del cuidador como la del paciente para evaluar los síntomas afectivos en la EA, pero no hacer la media entre los dos. Puede ser necesario incluir en los cálculos el estrés del cuidador como un sesgo de notificación, y emplear el criterio clínico para integrar la información del cuidador, la del paciente y la observación en un todo coherente. Este proceso complejo supone considerablemente más tiempo y criterio que el manejo habitual en consulta de los episodios depresivos mayores en adultos. Más adelante tratamos las maneras de sortear esto a través de la aplicación de los criterios diagnósticos de «depresión de la enfermedad de Alzheimer» (dAD, del inglés *depression of Alzheimer's disease*) en un intento de clarificar el proceso diagnóstico.

Apatía frente a depresión

La apatía es un concepto psiquiátrico en evolución que alude a estados en los cuales los pacientes tienen falta de motivación sin tener

un aspecto triste o deprimido. La apatía de los pacientes es un motivo de consulta frecuente de los cuidadores que se sienten frustrados e irritados por el hecho de que «el paciente simplemente no quiere hacer nada». En los centros existe el problema inverso, pues la apatía, que es capaz de ocasionar una falta de forma física grave, puede permanecer sin diagnosticar porque los pacientes están pasivos y resultan fáciles de manejar. La diferenciación entre apatía y depresión está menos clara; en la práctica, la apatía se trata a menudo como un síntoma de trastorno afectivo más que como un síndrome diferenciado. En el estudio del condado Cache fue el síntoma neuropsiquiátrico de demencia más frecuente y a menudo estaba presente en ausencia de síntomas depresivos o de otros síntomas típicos de la constelación de la depresión en la EA.⁷⁵ Starkstein y cols. informaron de que el 37% de una muestra clínica grande de pacientes con EA tenía una apatía significativa.⁷⁶ Muchos (24%), pero no todos, tenían apatía además de depresión mayor. Marin y cols. manifestaron que en los pacientes con EA la relación entre apatía y síntomas depresivos fue más alta que en la depresión mayor o los ictus hemisféricos.⁷⁷ La apatía se asocia a un peor funcionamiento cognitivo y más afectación en las AVD,⁷⁸ y puede ser un síntoma de EA preclínica.⁷⁹ Dado que la apatía se asocia mejor a medidas de disfunción ejecutiva que a medidas afectivas,⁸⁰ no se ha incluido como criterio diagnóstico en la depresión de la enfermedad de Alzheimer.

Criterios diagnósticos de depresión de la EA

A la vista de los datos que apoyan la idea de que la depresión en la EA es una constelación sintomática única, los *National Institutes of Mental Health* reunieron una conferencia de consenso de expertos en este campo para desarrollar unos criterios diagnósticos coherentes.^{81,82} La Tabla 12-4 presenta los criterios de depresión de la EA propuestos por el NIMH incorporando la fenomenología señalada más

► **TABLA 12-4** CRITERIOS OPERATIVOS DE LA DEPRESIÓN DE LA EA

Criterio	Comentarios
1. Estado de ánimo deprimido clínicamente significativo (p. ej., deprimido, triste, desesperado, desalentado, lloroso)	El evaluador puede diferenciar entre «no le importa» (apatía) o el estado de ánimo triste más agudo/con malestar, y puede necesitar diferenciar las afirmaciones del paciente de las conductas observadas por otros. Probablemente la labilidad afectiva transitoria de la «incontinencia emocional» no debería inducir a una puntuación positiva si no se asocia a alteraciones del estado de ánimo fuera de los períodos de «incontinencia» afectiva.
2. Disminución del afecto positivo o del placer en respuesta a los contactos sociales y las actividades habituales	Para ilustrar este ítem, el examinador puede desear que el paciente y el cuidador le cuenten actividades que hacían disfrutar al paciente en el pasado o que la mayoría de las personas encuentran placenteras (p. ej., una buena comida, visitar a los nietos, acudir a una reunión familiar, etc.). Para puntuar este ítem son muy importantes los informes sobre la conducta, que a menudo contradicen el recuerdo de los sucesos que tiene el paciente. Son preguntas útiles saber si «el paciente se divierte tanto como solía», «sigue disfrutando de la vida» o «conserva las ganas de vivir».
3. Aislamiento social o retraimiento	El examinador evalúa el deseo del paciente de buscar gente y socializarse con otras personas. El aislamiento social/retraimiento no se puntúan si son rasgos presentes durante toda la vida o parecen motivados por un esfuerzo en evitar tareas que ponen a prueba la cognición.
4. Perturbación del apetito	Debido a que los déficit cognitivos del paciente pueden interferir de manera especial en su recuerdo y su interpretación sobre el apetito y la variación de peso, es fundamental corroborar la información de este ítem con los cuidadores, y si es posible documentando las variaciones del peso.
5. Perturbación del sueño	El explorador puntúa el cambio respecto a los patrones de sueño habituales en el paciente y/o una sensación de mala calidad del sueño. Puede resultar difícil evaluar con precisión el sueño si el paciente duerme solo. Es mejor no utilizar para puntuar este ítem los despertares debidos a la necesidad de ir al baño o por higiene, si el paciente es capaz de volver a dormirse rápidamente (en 30 minutos o menos).
6. Variaciones psicomotoras (p. ej., agitación o retardo)	Agitación: Puede incluir la incapacidad de estar quieto sentado, dar vueltas y/o retorcerse las manos. Esto no implica una conducta perturbadora u oposicionista o conducta agresiva/violenta. La agitación y la irritabilidad (criterio 7) a menudo aparecen juntas. Se deben hacer esfuerzos para diferenciar la agitación de la ansiedad, siendo esta última frecuente pero que no forma parte específica de los criterios de la depresión en EA. Obsérvese que la agitación puede coexistir con el cansancio/pérdida de energía.
7. Irritabilidad	Retardo: El evaluador debe evaluar la contribución de la patología médica a este ítem. La irritabilidad se puntúa cuando representa un cambio respecto a los rasgos de personalidad habituales en el paciente. Las descripciones típicas comprenden «tener mucho genio», «enfadarse por tonterías». Este ítem en concreto necesita sensibilidad a las diferencias culturales y a la diferente utilización del lenguaje. Excluye la frustración simple por los déficit cognitivos o las dificultades en realizar las tareas diarias. El delirium puede imitar este síntoma.

(continúa)

► **TABLA 12-4** CRITERIOS OPERATIVOS DE LA DEPRESIÓN DE LA EA (CONTINUACIÓN)

Criterio	Comentarios
8. Cansancio o pérdida de energía	Este síntoma puede ser más evidente después de realizar una anamnesis médica por aparatos, y a menudo es limitado por la patología médica. El examinador debe juzgar si el grado de cansancio parece desproporcionado respecto a la carga de la patología médica.
9. Sentimientos de falta de valor, desesperanza o culpa excesiva o inapropiada	Los sentimientos de pesimismo, negativismo, baja autoestima, una sensación de un futuro acortado, culparse a uno mismo, la disminución de la confianza y la culpa delirante pueden incluirse en esta valoración. Estos sentimientos pueden ser desencadenados cuando el paciente choca con sus limitaciones cognitivas durante la exploración del estado mental. Es mejor confirmar su presencia en otros momentos, con el fin de evitar puntuaciones positivas basadas exclusivamente en la frustración del fracaso de la prueba cognitiva.
10. Pensamientos recurrentes de muerte, intención suicida, planes o tentativa	Este ítem incluye pensamientos de querer morirse con independencia de si el paciente parece tener «intención». Es importante distinguir el deseo de morirse de una decisión de evitar un tratamiento médico agresivo de acuerdo con las creencias espirituales, morales y éticas.

arriba y evitando aquellos criterios que presentan una superposición notable con los déficit cognitivos, la patología médica crónica o ambos.⁸³ La tabla presenta también comentarios sobre los criterios, en la esperanza de que ayude a los clínicos a detectar y diagnosticar mejor la depresión en este contexto.

► CAUSAS DE DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La depresión parece tener habitualmente múltiples factores de riesgo más que una causa unitaria única. Los pacientes con EA no son una excepción y existen importantes factores psicosociales y biológicos que aumentan el riesgo de depresión. El conocimiento de estos factores de riesgo puede proporcionar oportunidades de intervención precoz y educación en la EA.

Factores psicosociales

«¿Quién no estaría deprimido si tuviera una EA?» Con frecuencia se supone que el propio diagnóstico debería provocar depresión, sobre

todo si el paciente es consciente del diagnóstico. Pero dado que incluso las estimaciones más altas de la prevalencia de depresión en la EA se sitúan en el 50%, una cantidad igual de pacientes con la enfermedad no tienen trastorno afectivo. La relación entre la conciencia de los déficit y la depresión es compleja. Por ejemplo, a menudo se asume que ser conscientes de los déficit constituye un factor de riesgo importante de la depresión, y que la falta de conciencia en la enfermedad avanzada protege frente a la misma. Los pacientes con EA tienden a darse cuenta de sus déficit cognitivos en la fase temprana de la enfermedad,⁸⁴ sin embargo varios estudios describen que no existe asociación entre la conciencia de la EA y la depresión,⁸⁵ teniendo en cuenta dos estudios que describen una asociación con la depresión⁸⁶ y la desesperanza.⁸⁷ Por lo tanto, el veredicto no radica en si el ser conscientes de los déficit provoca depresión en la EA o no.

Los pacientes con EA experimentan tensiones sociales importantes en las fases tempranas de la enfermedad, sobre todo referidos a la pérdida de función laboral y una disminución de la capacidad de socialización. Las familias pueden hacer esfuerzos agotadores para mini-

mizar el impacto de estos cambios y evitar que el paciente se dé cuenta de ellos, impidiendo que el paciente se confronte con sus déficits funcionales. Por ejemplo, muchos pacientes con EA pueden firmar cheques sin valor confeccionados por sus cónyuges para mantenerles la ilusión de que siguen a cargo de la economía. Existen casos en los que los pacientes mantienen la ilusión de trabajar incluso con déficits cognitivos importantes, por ejemplo, acudiendo a diario a la oficina para «trabajar» en su vieja mesa, aun cuando ya son incapaces de realizar ninguna tarea funcional. Otro factor estresante es el conocimiento por parte de los pacientes con EA, aunque sea borroso, de sus mayores necesidades de dependencia. Incluso los pacientes en fases avanzadas de la EA pueden resistirse a los cuidados por la negación y la cólera respecto a su dependencia funcional.

Más allá de estos factores estresantes generales de la dependencia y el declive funcional, los déficits cognitivos específicos pueden resultar perjudiciales para la autoimagen y la autoestima del paciente. Un ejemplo frecuente y desgarrador es la disminución de la fluidez verbal puesta de manifiesto por la dificultad en encontrar las palabras.^{44,45} Cuando los pacientes son incapaces de hablar de forma fluida a menudo se sienten frustrados y avergonzados en situaciones sociales, y para evitar estos conflictos es posible que se aíslen. En fases más avanzadas de la demencia de la EA los pacientes a menudo sufren agnosia.⁴⁵ Es posible verlos errando al azar, al no diferenciar las distintas habitaciones de un centro o entre el interior y el exterior, y pueden hacer necesario su ingreso en una unidad de demencia cerrada. Incluso los pacientes con enfermedad bastante avanzada a menudo son conscientes del carácter cerrado del centro y se desmoralizan. La desorientación en cuanto al tiempo, la fecha y la situación es capaz de dar lugar a profundas alteraciones del humor. No es infrecuente que los pacientes con EA estén llorosos, tristes o suplicantes porque no consiguen saber dónde viven, o por qué viven ahí, o cuál es la finali-

dad de vivir ahí, sobre todo si se encuentran en una unidad de demencia o en una residencia especializada. El clínico debe ser sensible a la interacción entre la conciencia del paciente y las limitaciones funcionales y la vulnerabilidad a la depresión.

Factores biológicos

Neuroquímica

Existen varios estudios anatomopatológicos que sugieren que la degeneración neuronal en los núcleos monoaminérgicos (serotoninérgicos y noradrenérgicos) del tronco encefálico se asocia a depresión en la EA. Zubenko y cols. estudiaron 37 cerebros procedentes de pacientes con diagnósticos anatomopatológicos de EA y encontraron que los síntomas depresivos de estos pacientes se asocian a un descenso del número de cuerpos celulares pigmentados en el locus coeruleus (LC) y la sustancia negra (SN), que suministran la mayoría de la inervación monoaminérgica del cerebro.⁸⁸ De hecho, estas variaciones del número celular se asociaron también a un descenso notable de la noradrenalina en el neocórtex y el hipocampo.⁸⁹ Existen dos estudios comparables que apoyan estos hallazgos en el LC pero no en la SN.^{90,91} Se consideró que estos hallazgos apoyaban la hipótesis de que la depresión se debía a una disminución de la actividad monoaminérgica. Sin embargo, un informe reciente no reproduce estos hallazgos y resalta los problemas metodológicos de los estudios anteriores.⁹² Estos resultados pueden obedecer a que la pérdida celular en el LC y la SN sea debida al declive cognitivo en la EA y no específicamente a la depresión. Por lo tanto, la teoría monoaminérgica de la depresión en la EA no está clara.

Genética

Los síntomas cognitivos y afectivos en la EA parecen tener vulnerabilidades genéticas diferentes y difieren de las vulnerabilidades genéticas a la depresión en edades más jóvenes. El

alelo $\epsilon 4$ del gen de apolipoproteína E está bien establecido como factor de riesgo del desarrollo de EA y de la instauración de la enfermedad a edades más tempranas.^{93,94} Se ha descrito que la presencia de alelos de $\text{apoe}\epsilon 4$ afecta a la evolución temporal de la respuesta al tratamiento anti-depresivo en ancianos no dementes, con una respuesta más rápida a la mirtazapina y una respuesta más lenta a la paroxetina.⁹⁵ Sin embargo, no parece aumentar la vulnerabilidad a la depresión en la EA^{96,97} y su efecto sobre los síntomas depresivos vistos a través de todo el espectro de los síntomas no psiquiátricos en la EA parece mínimo.⁹⁸ Aunque da la impresión de que el alelo $\text{apoe}\epsilon 2$ protege contra el desarrollo de EA y la aparición de trastorno depresivo unipolar a lo largo de la vida, se asocia a vulnerabilidad a la depresión en la EA.⁹⁹

Neuroimagen

Aumentan los datos procedentes de los estudios de imagen funcional acerca de la depresión en la enfermedad neurológica, según los cuales las alteraciones hipometabólicas en el lóbulo frontal pueden asociarse a depresión; los hallazgos preliminares en la demencia de la EA parecen similares. O'Brien y cols. observaron una correlación entre las hipointensidades en la sustancia blanca del lóbulo frontal y la depresión en la EA.¹⁰⁰ Hirono y cols.¹⁰¹ publicaron que el hipometabolismo del lóbulo frontal se asociaba a síntomas depresivos en 53 pacientes con EA. Además, el hipometabolismo en el cíngulo anterior también se relacionaba con los síntomas depresivos, algo similar a la publicación de Migneco y cols. en la que se asoció la apatía con la depresión en la EA.¹⁰² Otros estudios de imagen sugieren que los síntomas del humor depresivo se han asociado a hipometabolismo del lóbulo frontal,¹⁰³ mientras que la apatía se asociaba a una disminución del metabolismo en la corteza cingular anterior.¹⁰⁴

Marcadores inflamatorios

La conexión potencial entre los marcadores inflamatorios y la demencia de la EA es interesante aunque, de momento, totalmente espe-

culativa. Dadas las pruebas crecientes de que la neurotoxicidad de la EA es mediada por mecanismos inflamatorios en el cerebro, como la liberación de citocinas proinflamatorias por la microglía activada,²¹ y a la vista de la asociación entre los niveles séricos altos de estas citocinas y el humor deprimido en una gran muestra de ancianos de ámbito comunitario,¹⁰⁵ es concebible que estas citocinas medien tanto la alteración cognitiva como el trastorno afectivo en la EA. La síntesis y liberación de citocinas en el SNC o la periferia puede ser una futura diana del tratamiento de la EA y de la depresión en la EA.

► DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diagnóstico

Los pacientes con depresión de la EA se presentan con diversas quejas que comprenden depresión, ansiedad, «nervios», problemas de memoria, falta de motivación, pérdida de interés, etcétera. Como se ha señalado antes, las quejas proceden más a menudo de la familia que del propio paciente. Dada la naturaleza insidiosa del comienzo de la EA y de la depresión, es necesario averiguar la evolución temporal y la naturaleza de los síntomas cognitivos y afectivos.

La bibliografía deja claro que tanto para el diagnóstico adecuado como para la planificación del tratamiento es necesaria la información del cuidador, y no se debería considerar completa ninguna evaluación sin una entrevista al cuidador. Esto se puede llevar a cabo de distintas maneras, como entrevistas individuales con el paciente y el cuidador por separado, una entrevista telefónica con el cuidador, o reuniones formales e informales de planificación del tratamiento con el personal del centro (como sucede en una vivienda asistida o en una residencia). Tiene un valor especial entrevistarse por separado con el paciente y el cuidador

siempre que sea posible. Esto permite a ambos la expresión sincera de sus sentimientos y preocupaciones sin temor respecto a provocar mayor conflicto o fricción, sobre todo en una diada familiar. Es probable que las conductas más difíciles de comentar al cónyuge cuidador en una entrevista con la pareja —como el desvestirse, la sexualización inapropiada, la tendencia a la agresión sexual o la incontinencia— sean precisamente aquéllas que provocan el mayor estrés. El clínico debe estar también alerta al trasfondo cultural y educativo de los pacientes y los cuidadores, sobre todo al formular las preguntas e interpretar las respuestas. Algunos pacientes y familias pueden emplear términos como «depresión» y «ansiedad» atribuyéndoles un significado semejante al del clínico, pero a menudo es necesario averiguar qué es lo que ambos están tratando de expresar. Estas cuestiones de comunicación pueden ser debidas a diferencias culturales o a los déficit cognitivos del paciente, y el clínico ha de estar atento a ambas posibilidades.

Los pacientes con depresión de la EA pueden tener una presentación similar a la de un episodio depresivo mayor en pacientes no demenciados, con los signos y síntomas típicos esbozados en el DSM-IV, como estado de ánimo deprimido, anhedonia, anorexia, fatiga, agitación o retardo psicomotor, dificultades de concentración, baja autoestima e ideación suicida. Pero, como se ha señalado más arriba, la depresión de la EA puede ser sustancialmente diferente y carecer de quejas evidentes sobre el estado de ánimo. El paciente puede no presentarse como triste, lloroso, culpable o desesperado/suicida, como es típico en deprimidos sin demencia. Más bien los síntomas pueden entrar en el espectro de los síntomas afectivos de la EA⁷⁵, del tipo de ansiedad, agitación, apatía, anhedonia, disminución de la motivación y dificultades de concentración. A menudo, éstos son interpretados de forma errónea como síntomas cognitivo puros y se tratan con inhibidores de la colinesterasa, o bien como agitación inespecífica, para lo que se administran fármacos antipsicóticos. Aunque ambas clases

de fármacos son coadyuvantes útiles en la depresión de la EA, es improbable que constituyan los tratamientos principales.

Numerosos procesos médicos y neurológicos y toxicidades de fármacos capaces de imitar síntomas depresivos confunden el diagnóstico de la depresión de la EA (Tabla 12-5). Causas neurológicas de confusión comprenden el aplastamiento afectivo, la bradicinesia y la bradifrenia de la enfermedad de Parkinson, la tendencia patológica al llanto propia de la parálisis pseudobulbar de la esclerosis múltiple, y la «amotivación» por apraxia y disfunción ejecutiva de muchas demencias. El retardo psicomotor es frecuente en muchas enfermedades médicas como la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias malignas y en la toxicidad farmacológica. La disminución de la concentración y los problemas de mantener la atención en las tareas son comunes en muchas enfermedades neurológicas y en el delirium, y a menudo se diagnostican equivocadamente como depresión.

► **TABLA 12-5** PATOLOGÍA MÉDICA Y MEDICAMENTOS QUE SIMULAN LA DEPRESIÓN DE LA EA

Patología médica	Medicamento
Enfermedad de Parkinson	Corticosteroides
Esclerosis múltiple	Benzodiazepinas
Hipotiroidismo	Quimioterapia
Neurosífilis	Toxicidad por litio
Cáncer	Toxicidad por digital
Insuficiencia cardíaca congestiva	Toxicidad por fenitoína
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Analgésicos opiáceos
Delirium	Carbamazepina
Hiper glucemia o hipoglucemia	Antidepresivos tricíclicos
Uremia	Anticolinérgicos (benztropina, antihistamínicos, clorpromazina, tioridazina)
Hipernatremia	

La valoración diagnóstica de la sospecha de depresión en la EA se debe individualizar en función de la presentación del paciente, pero se basa en la valoración sistemática de la propia EA (Tabla 12-6). Es imprescindible una exploración física y neurológica cuidadosa buscando indicios de factores médicos de confusión, siendo igual de fundamental una revisión de los fármacos. Los clínicos deben mantenerse especialmente alerta respecto a la toxicidad cognitiva de los medicamentos anticolinérgicos^{106,107} y la sedación producida por benzodiazepinas o analgésicos opiáceos. Si el cambio del humor es relativamente agudo, el clínico debe descartar causas frecuentes de delirium en pacientes demenciados como son la infección del tracto urinario, neumonía, alteraciones metabólicas y cambios recientes de la medicación.

Cuando existen dudas respecto al diagnóstico o la gravedad de la depresión, el empleo de escalas de puntuación fiables y válidas puede ayudar a centrar el cuadro clínico. Los autores recomiendan la CSDD como la escala más adecuada para su empleo generalizado en la clínica. Aplicar la CSDD implica entrevistarse tanto con el paciente como con el cuidador; a continuación el clínico integra las observaciones y rellena las puntuaciones de los ítems. En etapas más avanzadas de la demencia la infor-

mación procedente del paciente se hará cada vez menos fiable por las dificultades en entender las preguntas y de responder con el lenguaje expresivo, además de los problemas de abstracción que plantean las preguntas sobre la situación emocional; por lo tanto, el clínico se basa más en las observaciones y la información del cuidador.

► TRATAMIENTO

Medicación

Los resultados de los ensayos clínicos controlados con antidepresivos para la depresión de la EA se resumen en la Tabla 12-7. La eficacia de los antidepresivos en estos estudios es variada, son pocos los estudios para reproducir los resultados y existen varios estudios negativos. La mayoría de los estudios «negativos» describían mejorías sustanciales de los pacientes en las ramas de placebo. Un problema común es que no se disponía de criterios únicos de depresión de la EA cuando se llevaron a cabo estos ensayos, de manera que la mayor parte de los estudios emplearon criterios modificados del trastorno afectivo del DSM-IV que pueden no ser apropiados en este contexto.

► **TABLA 12-6** ESTUDIO DIAGNÓSTICO ANTE SOSPECHA DE DEPRESIÓN DE LA EA

Prueba diagnóstica	Fundamento
RM o TC de cráneo	Descartar ACVA, hematoma subdural, tumor cerebral, traumatismo craneoencefálico cerrado oculto
Punción lumbar	Sólo si se sospecha infección (TB, VIH, encefalitis herpética)
Electroencefalograma	Sólo si se sospecha crisis epiléptica o delirium
Perfil metabólico	Descartar hiperglucemia, hipernatremia, uremia
Hemograma completo	Descartar anemia (como causa de cansancio)
Pruebas de función tiroidea	Descartar hipotiroidismo
B ₁₂ sérica	Descartar déficit de B ₁₂ (en general por disminución de la absorción por aclorhidria en los ancianos)
Rastreo de tóxicos en orina	Descartar ingestión oculta, abuso de sedantes
Niveles séricos de fármacos (p. ej., litio, fenitoína, carbamazepina, digoxina)	Descartar inatención/disminución del grado de alerta debidos a toxicidad

► **TABLA 12-7** ESTUDIOS CONTROLADOS DE TRATAMIENTOS DE LA DEPRESIÓN EN LA EA

Referencia	Diseño	N (total)	Diagnóstico de depresión	Tratamientos	Efecto del tratamiento sobre el pronóstico afectivo	Efecto del tratamiento sobre el pronóstico en lo no afectivo	Hallazgos de seguridad
Reifler y cols. (1989) ¹³⁵	ECCAA 8 semanas, paralelo, ciego	61	Depresión mayor según DSM-III Ham-D >14	Imipramina (media = 82-83 mg/día) Placebo	0	– Declive de función cognitiva con el fármaco	Misma frecuencia de somnolencia y mareo en ambos grupos
Nyth y Gottfries (1990) ⁶⁵	ECCAA 4 semanas, paralelo, ciego	98	Ninguno MADRS inicial = 8.0	Citalopram (30 mg/día máximo) Placebo	0	+ La irritabilidad mejoró con el fármaco	Leve, efectos secundarios esperados más frecuentes con citalopram
Nyth y cols. (1992) ¹³⁶	ECCAA 6 semanas, paralelo, ciego	149 (pero sólo 29 con depresión y EA)	Ham-D >13 74% cumplían criterios de depresión mayor según DSM-III (muestra total)	Citalopram (30 mg/día máximo) Placebo	+	+ La función cognitiva mejoró con el fármaco	Efectos secundarios notificados > 10% del conjunto de la muestra: cansancio, sedación tensión
Petracca y cols. (1996) ⁶¹	ECCAA cruzado de 12 semanas	21	DSM-III-R depresión mayor o distimia Ham-D>10	Clomipramina (100 mg/día máximo) Placebo	+	– La función cognitiva disminuyó con el fármaco	Sequedad bucal, mareo problemas de sueño y temblor más frecuentes en el grupo de la clomipramina
Roth y cols. (1996) ⁶⁰	ECCAA paralelo de 6 semanas, ciego	726	Episodio depresivo mayor según DSM-III Ham-D >13	Moclobemida (400 mg/día máximo) Placebo	+	+ La función cognitiva mejoró con el fármaco	Sin diferencias significativas en los efectos secundarios, ECG, constantes vitales
Magai y cols. (2000) ¹³⁷	ECCAA 8 semanas, paralelo, ciego	31	Depresión mayor o menor según DSM-IV CSDD >2 Escala Gestalt >0	Sertralina (100 mg/día máximo) Placebo	0	+ La cara «de ceño fruncido» mejora con el fármaco (tendencia)	No informados
Petracca y cols. (2001) ⁶¹	ECCAA 6 semanas, paralelo, ciego	41	Depresión mayor o menor según DSM-IV Ham-D>13	Fluoxetina (40 mg/día máximo) Placebo	0	0	Ligero temblor más frecuente con fluoxetina

Lyketsos y cols. (2003) ⁵⁹	ECCAA 12 semanas, paralelo, ciego	44	Episodio depresivo mayor según DSM-IV	Sertralina (150 mg/día máximo) Placebo	+	+	Mayor declive en las AVD en el grupo de placebo que en el grupo tratado con fármaco en las AVD (tendencia)	Sin diferencia entre sertralina y placebo
Taragano y cols. (1997) ¹³⁸	ECCAA 45 días, paralelo, ciego	37	Episodio depresivo mayor según DSM-III	Fluoxetina (25 mg/día máximo) Amitriptilina (10 mg/día máximo)	+	+	(Sin diferencia entre los fármacos) La función cognitiva mejora en ambos grupos	Completaron el tratamiento 42% con amitriptilina; 78% con fluoxetina
Katona y cols. (1998) ⁶⁴	ECCAA 8 semanas, paralelo, ciego	198	Depresión mayor o menor según los CDI MADRS>19	Paroxetina (40 mg/día máximo) Imipramina (100 mg/día máximo)	+	+	(Sin diferencia entre los fármacos) No disponible	La paroxetina mejor tolerada, pero mínimamente
Teri y cols. (1997) ¹¹⁶	ECCAA paralelo	72	Trastorno depresivo mayor o trastorno depresivo menor según DSM-III-R	1) Intervención con el paciente: «sucesos placenteros» 2) Intervención con cuidador: «resolución de problemas» 3) Control de lista de espera 4) Cuidados habituales	+	+	Tratamiento conductual mejor que espera en lista o cuidados habituales Los síntomas depresivos del cuidador mejoraron con los dos tratamientos conductuales	0
Teri y cols. (2003) ⁷²	ECCAA, paralelo	153 (total EA). Desconocido en el subgrupo de deprimidos	CSDD>5	Intervención conductual con los cuidadores + programa de ejercicio frente a cuidados habituales	+	+	No disponible	0

Abreviaturas: ECCAA, Ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria; AVD, Actividades de la vida diaria.

Existen indicios que orientan la dirección de la elección del antidepresivo pero no una primera elección definitiva. Por ejemplo, los ensayos con antidepresivos tricíclicos (ATC) señalan efectos negativos sobre la cognición en pacientes con EA. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) parecen ser mejor tolerados pero no se muestran sistemáticamente eficaces. Las comparaciones de ATC con ISRS en general observan menos efectos secundarios con los ISRS, pero los síntomas afectivos responden igual de bien a cualquiera de las dos clases de fármacos. No se dispone de ensayos clínicos controlados de los agentes más novedosos como el citalopram, venlafaxina, bupropion o mirtazapina en la depresión de la EA, pero los clínicos los utilizan ampliamente como agentes de segunda o de primera línea en la depresión de la EA.

Basándose en estos resultados, se recomienda el siguiente enfoque del tratamiento farmacológico antidepresivo de la depresión en la EA^{108,109} (resumido en Tabla 12-8).

1. Empezar por un ISRS. Existen más estudios que avalan la eficacia y seguridad de los ISRS en la depresión de la EA que con ninguna otra clase de fármacos. Los indicios que apoyan la preferencia por uno de los ISRS son escasos, pero los autores recomiendan empezar por sertralina, citalopram o escitalopram, debido a que se dispone de datos respecto a la eficacia y seguridad en la EA de los dos primeros y a que el escitalopram es muy similar al citalopram. Un reciente comité de consenso de expertos apoyó este punto de vista.¹⁰⁸ En la Tabla 12-8 se hace un esbozo de las recomendaciones de dosis. Una conclusión de los ensayos clínicos es que las dosis de antidepresivos utilizadas para tratar la depresión en la EA son comparables a las dosis empleadas en pacientes deprimidos más jóvenes; obsérvese que este hallazgo es bastante distinto de las estrategias de dosificación que se utilizan con otras

clases de psicotropos en los ancianos. La paroxetina posee cierta actividad anticolinérgica, que puede provocar un ligero delirium, pero tiene la ventaja de ser relativamente sedante y resulta útil en pacientes especialmente ansiosos. La fluoxetina posee la vida media más prolongada, con el inconveniente de que se prolongan los efectos secundarios pero con la ventaja de una alternativa de dosificación de una vez por semana.

2. Ajustar al alza la dosis inicial hasta una dosis máxima tolerada a lo largo de 4 semanas en caso de que se tolere, pero el clínico puede proceder de manera más prudente en ancianos frágiles muy mayores. Si no se observa respuesta al cabo de 4 semanas de dosis máxima, considere modificar la medicación o añadir un antipsicótico o anticonvulsivo. Si se observa una respuesta parcial a las 4 semanas de dosis máxima, pueden ser necesarias hasta 12 semanas para ver una respuesta completa.
3. Dado el espectro de síntomas diferentes del episodio depresivo mayor, la frecuente sobrecarga del cuidador que tiñe la valoración, y la dificultad del paciente para informar acerca de sí mismo, el clínico puede verse en dificultades para valorar una respuesta inicial al tratamiento. Los autores recomiendan el empleo de una escala de puntuación como la CSDD con el fin de aclarar esta evaluación.
4. Si la respuesta a las 12 semanas es insatisfactoria, los autores recomiendan reducir gradualmente el fármaco inicial a lo largo de 2 semanas y empezar con otra sustancia de la lista de la Tabla 12-8.
5. Si el humor mejora pero el paciente persiste con agitación significativa, considere la adición de un anticonvulsivo como el valproato. Se recomiendan dosis iniciales de 250 mg 2 veces al día o 500 mg al acostarse, ajustando la dosis hasta alcanzar una respuesta terapéutica o un

► **TABLA 12-8** FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS PARA LA DEPRESIÓN EN LA EA

Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima	Comentarios
Fluoxetina	10 mg	20-40 mg	ISRS en general: ampliamente utilizados por el perfil de seguridad favorable y el efecto sobre la ansiedad. Los efectos secundarios comprenden malestar gastrointestinal, ansiedad, insomnio, interacciones farmacológicas. Las advertencias de la FDA sobre la aparición de tendencia suicida sugieren una vigilancia cuidadosa en los primeros 10 días de tratamiento. La fluoxetina tiene una hemivida prolongada existiendo un preparado de aplicación semanal pero con efectos secundarios prolongados.
Sertralina	25 mg	150 mg	(Véase fluoxetina.)
Paroxetina	10 mg	20-40 mg	(Véase fluoxetina.) Puede calmar y ayudar al sueño.
Citalopram	10 mg	20-40 mg	(Véase fluoxetina.)
Escitalopram	5 mg	20 mg	(Véase fluoxetina.) Enantiómero del citalopram.
Venlafaxina (acción prolongada)	37.5 mg	225 mg	Efecto secundario de hipertensión (3%). Más estimulante que los ISRS.
Bupropion (acción prolongada)	75 mg	450 mg	Efectos secundarios de crisis epilépticas (sólo a dosis supratrapéuticas). El efecto dopaminérgico puede ser también más estimulante que los ISRS.
Mirtazapina	7.5 mg	30 mg	Efecto secundario de ganancia de peso, sedación. Emplear al acostarse. Ampliamente utilizada como hipnótico.
Nortriptilina	10 mg	100 mg	Efectos secundarios de estreñimiento, sequedad bucal. La mejor elección entre los antidepresivos tricíclicos debido al favorable perfil de efectos secundarios.
Metilfenidato	5 mg por la mañana	10 mg con el desayuno y comida	Efectos secundarios de insomnio, movimientos discinéticos. Puede ayudar en la apatía y la fatiga. Base de investigación limitada.
Duloxetina	20 mg 2 veces al día	40-60 mg 2 veces al día	El efecto secundario de hipertensión menos frecuente que con la venlafaxina, los efectos secundarios sexuales menos comunes que con los ISRS. Puede ser útil para el dolor y los síndromes de somatización.

nivel sérico de 50-100 µg/mL. Obsérvese que a menudo se detecta respuesta por debajo de 50 µg/mL.¹¹⁰

6. No es necesario que el clínico prescriba fármacos antipsicóticos ante cualquier comunicación de delirios o alucinaciones, sobre todo cuando parecen menos

relevantes que el síndrome afectivo nuclear. Por ejemplo, un ensayo clínico de asignación aleatoria de citalopram comparado con perfenazina demostró una eficacia comparable en el tratamiento de la agitación y la psicosis en pacientes dementes ingresados en residencias.¹¹¹

7. Los psicoestimulantes pueden ser bastante útiles en el paciente apático, sin motivación, pero no está claro su hueco por falta de datos controlados. Los autores recomiendan la administración de metilfenidato de acción corta con el desayuno y la comida, en lugar de los preparados de acción prolongada, debido a la seguridad de los fármacos de acción corta y la capacidad de ajustar la dosis con precisión en función de la respuesta. La ventaja de los psicoestimulantes es que los pacientes responden muy rápidamente (en días) en los casos en que hay respuesta.
8. La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser eficaz en la depresión de la EA refractaria al tratamiento. En la serie de casos de 31 pacientes con depresión y demencia, la TEC mejoró el estado de ánimo en un grado clínicamente significativo, describiéndose muy pocos empeoramientos cognitivos o de delirium poscrítico prolongado.¹¹²

Terapias conductuales y cognitivas

El tratamiento óptimo de la depresión en la EA comienza con una buena atención a la demencia.⁵ Los resultados mixtos de los ensayos clínicos controlados sobre medicamentos están relacionados en parte con mejorías sustanciales en los pacientes receptores de placebo. Probablemente esto es el reflejo de la respuesta de la depresión en la EA, por lo menos en sus formas más leves, a las intervenciones no farmacológicas. Además, los tratamientos farmacológicos exclusivamente no siempre resultan aceptables para los pacientes. Por ejemplo, en un estudio de tratamiento farmacológico exclusivo con fluoxetina, ninguno de los pacientes completó el ensayo.¹¹³ Por lo tanto, el clínico debe considerar una amplia gama de intervenciones psicosociales e individualizar el plan de tratamiento en función de las necesidades y recursos del paciente y el cuidador. Sin em-

bargo, está claro que la psicoterapia tradicional no es directamente aplicable a pacientes con afectación cognitiva, puesto que la mayoría de los modelos de psicoterapia dependen de la capacidad del paciente de recordar en una sesión lo asimilado en la anterior. Una estrategia popular es combinar intervenciones conductuales, para el paciente y la educación del cuidador, con estrategias de resolución de problemas.¹¹⁴

La Tabla 12-7 resume los hallazgos de los ensayos clínicos controlados de tratamientos conductuales de la depresión en la EA. Teri y cols. encontraron que dos programas de tratamiento conductual, uno de ellos basado en estrategias de resolución de problemas y el otro empleando un «Programa de sucesos placenteros» (*Pleasant Events Schedule*),¹¹⁵ mejoraron el estado de ánimo en los pacientes y los controles cuando se compararon con un grupo de controles de la lista de espera.¹¹⁶ Se detectaron resultados similares en una intervención semejante en la que se combinaba un programa de ejercicio individualizado para el paciente con EA y estrategias de resolución de problemas para el cuidador; se informó de una mejoría del estado de ánimo tanto en la población general de EA como en el subgrupo de depresión de la EA.⁷²

Estos hallazgos fascinantes sugieren que, en el tratamiento de la depresión de la EA, pueden tener valor actividades terapéuticas como la terapia de reminiscencia, el enfoque en actividades que causan disfrute como el Programa de sucesos placenteros,¹¹⁵ la música, etc. Una buena alternativa puede ser un programa de ejercicio individualizado adaptado al grado de movilidad del paciente. Quizá la mejor forma de ponerlo en práctica sea en el contexto de un centro de día para adultos o un hogar del pensionista. Es sensato orientar las actividades en función de los recursos cognitivos del paciente y sortear los déficit cognitivos (los pacientes con déficit de lenguaje pueden responder mejor a programas no verbales basados en la música y el ejercicio).

Además, al tratar la demencia de la EA, se debe considerar un programa dirigido a los

cuidadores. Un componente importante es enseñar a esos profesionales las habilidades de los cuidados, con enfoques prácticos de manejo de los problemas de conducta. Presentamos una muestra de intervención dirigida a los cuidadores, desarrollada para su utilización en el ensayo clínico controlado AD-2 de utilización de sertralina en la depresión de la EA (Tabla 12-9). Obsérvese que esta intervención aborda conductas problemáticas, cuestiones sociales y, además, las necesidades emocionales del cuidador. Otros aspectos de estas intervenciones comprenden:

1. Dar validez a los logros y al altruismo del cuidador.
2. Alentar expectativas realistas.
3. Abordar problemas de seguridad, como el deambular sin rumbo, conducir, dejarse la cocina encendida, etc. Está claro que a medida que la demencia avanza crece sustancialmente el riesgo de que los pacientes con EA conduzcan¹¹⁵, y una derivación oportuna a terapia ocupacional/evaluación formal de la capacidad de conducción puede ayudar a tomar la decisión respecto a si el paciente puede seguir al volante sin peligro en una distancia geográfica limitada.
4. Dar permiso a los cuidadores para aliviar sus sentimientos de duelo, desaliento y rabia en el contexto de una interacción segura y terapéutica.
5. Planificación del paso a un nivel más alto de cuidados como una vivienda o residencia asistidas. La mayoría de los cuidadores sienten grandes conflictos con la ubicación de los pacientes, y expresan temores de estar abandonando a sus seres queridos y de dejar de estar implicados en su cuidado. De hecho, los cuidadores siguen sintiéndose implicados y estresados después del paso del paciente a una residencia¹¹⁸ y el proceso de transición dura toda la vida. En muchos casos, esta ubicación es la mejor solución para aliviar el estrés de una situación de cuidados

aparentemente imposibles, y el papel del clínico es dar al cuidador permiso y una validación provisional de «dejarle ir».

► CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LOS ENTORNOS INSTITUCIONALES

Viviendas y residencias asistidas

La mayoría de los residentes en centros sufren deterioro cognitivo; la prevalencia de demencia en las viviendas y residencias asistidas es de un 65-70%.^{119,120} Los trastornos afectivos pueden ser especialmente perjudiciales en los centros, al limitar las capacidades funcionales de los pacientes que ya presentan un alto grado de dependencia.

Es posible que algunas características ambientales y arquitectónicas de las residencias tengan consecuencias sobre el estado de ánimo de sus moradores. Por ejemplo, un estudio multicéntrico sobre el diseño de unidades de demencia encontró que camuflar las salidas se acompañaba de menos depresión.¹²¹ Los autores sugieren que esta característica del ambiente disminuye la ansiedad del personal respecto a la posibilidad de fuga de los residentes, lo que hace que se les permita mayor libertad de movimientos y quizá refuerza la sensación de autonomía y capacidad de los residentes. Cabe imaginar intervenciones similares sobre otros aspectos de la vida diaria en entornos institucionales que podrían aumentar esta sensación de autonomía; por ejemplo, permitir una mayor laxitud en la planificación del día, hacer un plan diario para dar una sensación de finalidad y de sentido al día, y autorizar más salidas al patio o fuera del establecimiento.

Valoración de la depresión de la EA en entornos institucionales

Es probable que los trastornos afectivos sean infradiagnosticados en los entornos institucionales; por ejemplo, la detección sistemática

► **TABLA 12-9** MUESTRA DE INTERVENCIÓN SOBRE EL CUIDADOR EN LA DEPRESIÓN DE LA EA***Primera visita (hasta 30 minutos)**

1. Explicar el propósito de la intervención:
 - Para mejorar la calidad de vida diaria del señor o la señora X (persona con demencia)
 - Para mejorar la capacidad del cuidador de ocuparse del señor o la señora X
 - Para apoyar al cuidador/a en su difícil cometido.
2. Panorámica general de la intervención: Hoy una breve sesión de orientación que dura hasta 30 minutos, y después todas las consultas de seguimiento hasta 20 minutos. En cada sesión, el clínico revisa y actualiza el plan de cuidados empleando la lista de control del paciente y el cuidador, proporcionará materiales educativos, tratará en profundidad problemas específicos, trabajará sobre las habilidades de cuidados, y en caso necesario hará las derivaciones necesarias (p. ej., fisioterapia, grupos de apoyo, atención domiciliaria).
3. Proporcionar información por escrito sobre cómo ponerse en contacto con el equipo de cuidados 7 días por semana durante 24 horas para la atención a las crisis (véase el ejemplo de «Formulario de disponibilidad» proporcionado).
4. Proporcionar y analizar los materiales educativos del cuidador: a) El día de 36 horas¹³⁹ y b) Guías para familiares de la Universidad Johns Hopkins (JHU Family Guidelines).
5. Revisar de forma sistemática las «Listas de control de los cuidados de soporte de la JHU» primero para el paciente y después para el cuidador. Registre los elementos del plan en la lista de control.
6. Proporcionar educación sobre la depresión en la EA; su identificación, causas y tratamiento. Facilitar el artículo del *Johns Hopkins Memory Bulletin* sobre «Depression y AD (Depresión en la EA)»
7. Tema especial del día: Elija un problema (o tema) de los cuidados en el que centrarse en la consulta de hoy. Empiece preguntando: «¿Cuál es el principal problema de cuidados que está teniendo en este momento?». Se puede centrar la discusión también en torno a una de las Guías para familiares de la Universidad Johns Hopkins, partes de la lista de control de los cuidados, o de la historia reciente proporcionada por el cuidador. Analice este tema en profundidad con el cuidador estando atento a enseñar habilidades de cuidados y estrategias de resolución de problemas. Adáptese al grado de sofisticación del cuidador.
8. Documente la duración de intervención, los temas tratados y coloque las listas de control cumplimentadas en el documento original.

Consulta de revisión (hasta 20-30 minutos)

1. Recuerde la finalidad y el plan general de la intervención en marcha.
2. Recuerde la disponibilidad del equipo de 24 horas 7 días a la semana y cómo acceder a ella.
3. Suscite preguntas y dé respuestas acerca de cualquiera de los materiales escritos proporcionados anteriormente (p. ej., El día de 36 horas, las Guías de la JHU, el artículo sobre la depresión en la EA) o sobre cualquier otro tema que desee preguntar el cuidador.
4. Revise y actualice las «Listas de control de los cuidados de soporte de la JHU» para el paciente y después para el cuidador. Actualice, cuando sea necesario, los elementos del plan de la lista de control.
5. Actualice, según sea necesario, la educación sobre la enfermedad respecto a la depresión en la EA, su identificación, causas y tratamiento.
6. Tema especial el día: Elija un problema (o tema) de los cuidados en el cual centrarse en la consulta de hoy. Empiece preguntando: «¿Cuál es el principal problema de cuidados que está teniendo en este momento?». Se puede centrar la discusión también en torno a una de las Guías para familiares de la Universidad Johns Hopkins, partes de la lista de control de los cuidados, o de la historia reciente proporcionada por el cuidador. Analice este tema en profundidad con el cuidador estando atento a enseñar habilidades de cuidados y estrategias de resolución de problemas. Adáptese al grado de sofisticación del cuidador.
7. Documente la duración de intervención, los temas tratados y coloque las listas de control cumplimentadas en el documento original.

Lista de control de los cuidados de soporte: Cuidador

PACIENTE _____ FECHA ___/___/___

CUIDADOR _____ RELACIÓN _____

¿Quiénes son los cuidadores?

___ Principales: _____

___ Plan de apoyo: _____

Tema	Sí/No	Fecha de realización	Intervención	Comentario
Educación			<input type="checkbox"/> Verbal (especificar) <input type="checkbox"/> El día de 36 horas ¹³⁸ <input type="checkbox"/> Guías para la familia sobre cuidados de la demencia <input type="checkbox"/> Lista de recursos y números telefónicos <input type="checkbox"/> Inventario de documentos importantes	
Derivación a recurso			<input type="checkbox"/> Asociación de Alzheimer <input type="checkbox"/> Defensor de la tercera edad <input type="checkbox"/> Oficina de la tercera edad/servicios sociales <input type="checkbox"/> Gestión de caso geriátrico	
Valoración de la salud física del cuidador			<input type="checkbox"/> Red social/fomento de la actividad <input type="checkbox"/> Grupo de apoyo <input type="checkbox"/> Derivación para orientación <input type="checkbox"/> Derivación psiquiátrica	
Valoración de la salud mental del cuidador			<input type="checkbox"/> Atención primaria	
Orientación sobre habilidades del cuidador			<input type="checkbox"/> Actividades <input type="checkbox"/> Medicamentos/efectos secundarios <input type="checkbox"/> Supervisión <input type="checkbox"/> La noche <input type="checkbox"/> AVD <input type="checkbox"/> Derivación a laboratorio de habilidades	
Orientación			<input type="checkbox"/> Otros cuidadores <input type="checkbox"/> Familiares/amigos <input type="checkbox"/> Ayudantes profesionales <input type="checkbox"/> Períodos de descanso semanales <input type="checkbox"/> Períodos de descanso mensuales <input type="checkbox"/> Vacación anual	

Lista de control de los cuidados de soporte: Paciente

PACIENTE _____ FECHA ___/___/___
 CUIDADOR _____ RELACIÓN _____

Tema	Sí/No	Fecha de realización	Intervención	Comentario
Conciencia del diagnóstico <input type="checkbox"/> Paciente consciente <input type="checkbox"/> Paciente no consciente				
Voluntades anticipadas <input type="checkbox"/> Agente sanitario: <input type="checkbox"/> Otra persona con poder notarial <input type="checkbox"/> Testamento vital				
Educación sobre la enfermedad dirigida al paciente			Temas tratados: 1. 2. 3.	
Revisión del plan diario			<input type="checkbox"/> Calendario de muestra	Horario establecido
Revisión de temas de seguridad Conducir Riesgo de fuga Cuestiones respecto a nivel de cuidados Cuestiones de seguridad doméstica Riesgo de caídas Administración de medicación			<input type="checkbox"/> Consejo de abandonar <input type="checkbox"/> Evaluación de la conducción <input type="checkbox"/> Evaluación del nivel de los cuidados <input type="checkbox"/> Evaluación de la seguridad doméstica <input type="checkbox"/> Derivación a fisioterapia <input type="checkbox"/> Dispositivos (especificar) <input type="checkbox"/> Supervisión <input type="checkbox"/> Administración	
Cuidados médicos generales			Atención primaria: Última revisión:	
Derivaciones			<input type="checkbox"/> Terapia ocupacional <input type="checkbox"/> Fisioterapia <input type="checkbox"/> Logopedia <input type="checkbox"/> Atención domiciliaria <input type="checkbox"/> Dental <input type="checkbox"/> Visión <input type="checkbox"/> Audición	

* Se entiende que no todos los cuidadores necesitan orientación detallada en cada consulta y que muchos pueden rechazar la orientación en determinados momentos. Se deben respetar estas negativas. A todos los cuidadores se les ha de ofrecer materiales educativos e información sobre la disponibilidad de 24 horas del equipo del estudio. También algunas consultas pueden ser breves, de una duración muy inferior al tiempo sugerido. Esto también es adecuado. Se deja a criterio del clínico determinar la duración exacta de cada sesión de orientación. Si un cuidador necesita más apoyo del que pueden proporcionar estas sesiones, será derivado a los recursos apropiados del área, tal y como se haría en los cuidados habituales

Fuente: *Del Depression in Alzheimer's Disease Study-2 [DIADS-2] Handbook, version 1.0, 2004.*

obligatoria con el conjunto mínimo de datos básicos (CMDDB) tiene la mitad del rendimiento que la evaluación por un gerontopsiquiatra, pero incluso esta última pasa por alto muchos pacientes con síntomas afectivos evaluados con la CSDD. Se ha demostrado que varias escalas de puntuación incluidas la GDS, CSDD y Ham-D tienen una buena fiabilidad y validez en poblaciones de residencias.^{122,123} Desde el punto de vista práctico, en ambientes institucionales es especialmente importante utilizar un enfoque multidisciplinario de la valoración, que abarque a enfermeras, auxiliares, familias, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, terapeutas recreativos, etc.

El objetivo es integrar una visión panorámica sobre cómo reacciona e interacciona el paciente con los sucesos y actividades de un día típico, sobre todo en cuanto a evaluar el interés espontáneo por las actividades, la necesidad de que se le den orientaciones, si manifiesta placer en actividades sociales y recreativas, etcétera. Dado que las terapias físicas y ocupacionales a menudo requieren un esfuerzo mantenido, los terapeutas hábiles utilizan un enfoque cognitivo-conductual para motivar a los pacientes remisos. Estos esfuerzos no sólo son terapéuticos en la depresión de la EA sino que evalúan la capacidad del paciente de mantener la motivación hacia un objetivo. En otras palabras, un paciente que participa bien en la fisioterapia a menudo está demostrando una mejoría del estado de ánimo. Además, los pacientes a menudo realizan comentarios despectivos respecto a sí mismos cuando se enfrentan a sus limitaciones funcionales, y documentar estas manifestaciones puede arrojar luz sobre las cuestiones de la autoestima. En pacientes gravemente afectados, los clínicos deben evaluar qué tareas son apropiadas para el nivel funcional y tratar de percibir si el paciente está haciendo un esfuerzo para rendir al máximo nivel funcional. El principio director de la valoración es que la depresión provoca una disminución del esfuerzo debido a una sensación de que es inútil y a la desesperanza. Los recuentos de calorías, la informa-

ción de los nutricionistas y pesar a los enfermos pueden cuantificar la disminución del apetito. En los centros resultan especialmente prevalentes los factores médicos de confusión, debido a la importante carga de patología crónica, y el clínico ha de adoptar las mismas precauciones que se han mencionado más arriba. Los rasgos y los problemas de personalidad pueden persistir hasta las fases avanzadas de la demencia, y es importante diferenciar un problema de toda la vida, por ejemplo, el sentirse víctima, de un trastorno afectivo de nueva aparición.

Tratamiento

Los ensayos clínicos de tratamiento farmacológico de la depresión en internos en residencias han obtenido resultados similares a los de los pacientes con depresión en la EA en conjunto, y no hay modificaciones importantes respecto a las recomendaciones anteriores, excepto la advertencia de medicar con precaución, por la alta carga de patología crónica y de polifarmacia en esta población. Se ha descrito mejoría del estado de ánimo con intervenciones conductuales en ensayos clínicos controlados de internos en residencias deprimidos, entre ellas un programa supervisado de compañeros voluntarios,¹²⁴ intervenciones cognitivas de grupo,¹²⁵ ejercicio terapéutico con ciclismo en silla de ruedas¹²⁶ y terapia recreativa en general.^{127,128} Es evidente, por la diversidad de enfoques, que se necesita ser creativo para utilizar los recursos concretos del paciente y del centro.

En un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, el perfeccionamiento del sistema de cribado aumentó la utilización de antidepresivos y mejoró los resultados del estado de ánimo.¹²⁹ Sin embargo, incluso en este estudio, las dosis no se aumentaban a lo largo de 12 semanas, y daba la impresión de que los pacientes recibieron dosis significativamente bajas, lo cual es importante porque en esta población es mejor empezar con dosis muy bajas de antidepresivos con un ajuste al alza.

Uno de los retos mayores es la decisión de suspender la medicación antidepressiva en pacientes eutímicos cuando la historia de la respuesta al antidepressivo no está bien documentada, en general en un contexto en el que el fármaco fue iniciado por otro clínico. Existen datos de que es posible considerar la suspensión entre las opciones terapéuticas. Por ejemplo, en un ensayo clínico de suspensión de los ISRS, en internos en residencias en Suecia, no se observó un descenso significativo del estado de ánimo en pacientes asignados al azar a la suspensión, y alrededor del 25% precisaron reiniciar el ISRS (también sin consecuencias adversas).¹³⁰

► CONCLUSIÓN

La depresión es una complicación neuropsiquiátrica importante de la EA y ocasiona malestar en los pacientes y cuidadores. En la EA, la depresión presenta una constelación única de síntomas que difiere de la depresión de otras poblaciones, con más quejas de falta de motivación y menos quejas manifiestas referentes al estado de ánimo. Presentamos los criterios propuestos para este síndrome depresivo atípico denominado depresión de la EA. Es fundamental la información de los cuidadores en el proceso de valoración, pero se han de tener en cuenta la depresión y la carga del cuidador como posible origen de sesgos de notificación. Las bases neurobiológicas de la depresión en la EA no son idénticas a las de los síntomas cognitivos. Los antidepressivos sirven para mejorar el estado de ánimo en la depresión de la enfermedad de Alzheimer pero igual de necesarias son las intervenciones psicosociales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer's disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003;60:1119-1122.
2. Schumock GT. Economic considerations in the treatment and management of Alzheimer's disease. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(Suppl 2):17-21.
3. Fillit HM. The pharmacoeconomics of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2000;6:S1139-1144.
4. Souetre E, Thwaites RM, Yearley HL. Economic impact of Alzheimer's disease in the United Kingdom. Cost of care and disease severity for non-institutionalised patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1999;174: 51-55.
5. Rabins PV, Lyketsos CG, Steele CD. *Practical Dementia Care*. New York, NY: Oxford University Press, 1999.
6. Kukull WA, Bowen JD. Dementia epidemiology. *Med Clin North Am* 2002;86:573-590.
7. Franceschi M, Colombo B, Rossi P, et al. Headache in a population-based elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache* 1997;37:79-82.
8. Breitner JC, Wyse BW, Anthony JC, et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: The Cache County Study. *Neurology* 1999;53:321-331.
9. Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 2002;22:209-218.
10. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of pre-clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24: 365-374.
11. Binetti G, Magni E, Padovani A, et al. Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:91-93.
12. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
13. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. Clinical Progression of Dementia Study Group. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001;344: 1111-1116.
14. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer's disease: A look to the future. *Radiology* 2003;226: 315-336.
15. Rombouts SA, Barkhof F, Witter MP, et al. Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2000;19(285): 231-233.

16. Selkoe DJ. Deciphering the genesis and fate of amyloid β -protein yields novel therapies for Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 2002;110:1375–1381.
17. Kim HJ, Chae SC, Lee DK, et al. Selective neuronal degeneration induced by soluble oligomeric amyloid beta protein. *FASEB J* 2003;17:118–120.
18. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, et al. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:729–736.
19. Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, et al. Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56:713–718.
20. Gotz J, Streffer JR, David D, et al. Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: Histopathology, behavior and therapy. *Mol Psychiatry* 2004;9:664–683.
21. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autoimmunity, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22:799–809.
22. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation of the brain in Alzheimer's disease: Implications for therapy. *J Leukoc Biol* 1999;65:409–415.
23. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2004;23:159–169.
24. Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:17–24.
25. Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:821–827.
26. Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al. PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:1871–1878.
27. Good DC. Dementia and aging. *Br Med Bull* 2003;65:159–168.
28. Albert MS. Detection of very early Alzheimer's disease through neuroimaging. *Alz Dis Assoc Dis* 2003;17:S63–S65.
29. Jelic V, Nordberg A. Early diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Alz Dis Assoc Disord* 2000; 14:S109–S113.
30. Small GW, Komo S, La Rue A, et al. Early detection of Alzheimer's disease by combining apolipoprotein E and neuroimaging. *Ann N Y Acad Sci* 1996;802:70–78.
31. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschantz J, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708–714.
32. Lyketsos CG, López O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475–1483.
33. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease III: Disorders of mood. *Br J Psychiatry* 1990;157:81–86.
34. López OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:346–353.
35. Schulz R, Martire LM. Family caregiving of persons with dementia: Prevalence, health effects, and support strategies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:240–249.
36. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: The Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1043–1053.
37. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, et al. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:37–44.
38. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, et al. Evolution of depressive symptoms in Alzheimer's disease: One-year follow-up. *Alz Dis Assoc Disord* 2003;17:77–85.
39. Pearlson GD, Ross CA, Lohr WD, et al. Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:452–456.
40. Lyketsos CG, Tune LE, Pearlson G, et al. Major depression in Alzheimer's disease. An interaction between gender and family history. *Psychosomatics* 1996;37:380–384.
41. Loreck DJ, Folstein MF. Depression in Alzheimer's disease. In: Starkstein SC, Robinson RG (eds.), *Depression in Neurologic Disease*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1993.
42. Hargrave R, Reed B, Mungas D. Depressive syndromes and functional disability in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:72–77.

43. Cohen CI, Magai C. Racial differences in neuropsychiatric symptoms among dementia outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:57–63.
44. Cerhan JH, Ivnik RJ, Smith GE, et al. Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 2002;16:35–42.
45. Storey E, Slavin MJ, Kinsella GJ. Patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease: Assessment and differential diagnosis. *Front Biosci* 2002;7:155–184.
46. Buysse DJ. Insomnia, depression and aging. Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics* 2004;59:47–51.
47. Grimby A, Svanborg A. Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens. *Aging (Milano)* 1997;9:356–364.
48. Janzing JG, Hooijer C, Van't Hof MA, et al. Depression in subjects with and without dementia: A comparison using GMS-AGECAT. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1–5.
49. Li YS, Meyer JS, Thornby J. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:718–727.
50. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160:857–66.
51. Tractenberg RE, Weiner MF, Patterson MB, et al. Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16: 94–99.
52. Bassiony MM, Warren A, Rosenblatt A, et al. The relationship between delusions and depression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:549–56.
53. Lyketsos CG, Breitner JC, Rabins PV. An evidence-based proposal for the classification of neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1037–1042.
54. Purandare N, Burns A, Craig S, et al. Depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:960–964.
55. Rubin EH, Veiel LL, Kinscherf DA, et al. Clinically significant depressive symptoms and very mild to mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:694–701.
56. Reisberg B, Auer SR, Monteiro M. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;3: 301–308.
57. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–2314.
58. Weiner MF, Doody RS, Sairam R, et al. Prevalence and incidence of major depressive disorder in Alzheimer's disease: Findings from two databases. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:8–12.
59. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer's disease. Efficacy and safety of sertraline therapy and the benefits of depression reduction: The DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737–746.
60. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R, and the International Collaborative Study Group. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. *Br J Psychiatry* 1996;168: 149–157.
61. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233–240.
62. Parmelle, PA, Lawton MP, Katz IR. Psychometric properties of the Geriatric Depression Scale among the institutionalized aged. *Psychol Asses* 1989;1:331–338.
63. Gottlieb GL, Gur RE, Gur RC. Reliability of psychiatric scales in patients with dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 1988;145: 857–860.
64. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:100–108.
65. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
66. Wagle AC, Ho LW, Wagle SA, et al. Psychometric behaviour of BDI in Alzheimer's disease patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:63–69.
67. Teri L, Truax P. Assessment of depression in dementia patients: Association of caregiver mood with depression ratings. *Gerontologist* 1994;34:231–234.
68. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP, et al. Disagreement in the reporting of depressive symptoms between patients with dementia of the Alzheimer type and their collateral sources. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:308–319.
69. Padovani A, Di Piero V, Bragoni M, et al. Patterns of neuropsychological impairment in mild dementia: A comparison between Alzheimer's

- disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1995;92:433–442.
70. Naarding P, Leentjens AFG, Van Kooten F, et al. Disease-specific properties of the Hamilton rating scale for depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:329–334.
 71. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271–284.
 72. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2015–2022.
 73. Kurlowicz LH, Evans LK, Strumpf NE, et al. A psychometric evaluation of the Cornell Scale for Depression in Dementia in a frail, nursing home population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10: 600–608.
 74. Sunderland T, Alterman IS, Yount D, et al. A new scale for the assessment of depressed mood in demented patients. *Am J Psychiatry* 1988;145: 955–959.
 75. Steinberg MS, Sheppard JM, Tschumg JT, et al. The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: The Cache County Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:340–345.
 76. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158:872–877.
 77. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:235–239.
 78. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, et al. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2001;49: 1700–1707.
 79. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, et al. The occurrence of depressive symptoms in the pre-clinical phase of AD: A population-based study. *Neurology* 1999;53:1998–2002.
 80. Stout JC, Wyman MF, Johnson SA, et al. Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:683–686.
 81. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease: Rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:129–141.
 82. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:125–128.
 83. Rosenberg PB, Onyike CU, Katz I, et al for the Depression in Alzheimer's Disease Study-2. Clinical application of operationalized criteria for Depression of Alzheimer's Disease. *Int J Geriatric Psychiatry*, in press.
 84. McDaniel KD, Edland SD, Heyman A. Relationship between level of insight and severity of dementia in Alzheimer's disease. CERAD Clinical Investigators. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Alz Dis Assoc Disord* 1995;9:101–104.
 85. Verhey FR, Ponds RW, Rozendaal N, et al. Depression, insight, and personality changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:23–27.
 86. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer's disease: Association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:83–88.
 87. Harwood DG, Sultzer DL. Life is not worth living: Hopelessness in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:38–43.
 88. Zubenko GS, Moosy J. Major depression in primary dementia: Clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol* 1988;45:1182–1186.
 89. Zubenko GS, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990;47:209–214.
 90. Forstl H, Burns A, Luthert P, et al. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992;22: 877–884.
 91. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, et al. The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:233–242.
 92. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Pool CW, et al. Lack of association between depression and loss of neurons in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:45–51.
 93. Tanzi RE, Bertram L. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 2001;32:181–184.
 94. Khachaturian AS, Corcoran CD, Mayer LS, et al. Cache County Study Investigators. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer's disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:518–524.
 95. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues H, et al. Mirtazapine versus paroxetine Study Group. The apolipoprotein E epsilon4 allele and antide-

- pressant efficacy in cognitively intact elderly depressed patients. *Biol Psychiatry* 2003;54:665–673.
96. Butters MA, Sweet RA, Mulsant BH, et al. APOE is associated with age-of-onset, but not cognitive functioning, in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1075–1081.
 97. Hirono N, Mori E, Yasuda M, et al. Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestations in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11: 66–70.
 98. Cacabelos R, Rodríguez B, Carrera C, et al. Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alz Dis Assoc Disord* 1997;11:S27–S34.
 99. Holmes C, Russ C, Kirov G, et al. Depressive illness, depressive symptoms, and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1998;43:159–164.
 100. O'Brien J, Perry R, Barber R, et al. The association between white matter lesions on magnetic resonance imaging and noncognitive symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:482–489.
 101. Hirono N, Mori E, Ishii K, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:380–383.
 102. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, et al. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: A study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage* 2001;13: 896–902.
 103. Lai T, Payne ME, Byrum CE, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:971–975.
 104. Swards TV, Swards MA. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull* 2003;61:25–49.
 105. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry* 2003;54:566–572.
 106. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, et al. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: Relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198–203.
 107. Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM, et al. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:418–426.
 108. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, et al. Pharmacotherapy of depressive disorders in older adults. A Postgraduate Medicine Special Report. Minneapolis, Minn: McGraw-Hill 2001.
 109. Lyketsos CG, Lee HB. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:55–64.
 110. Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, et al. Valproate therapy for agitation in dementia: Open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:434–440.
 111. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159: 460–465.
 112. Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:729–735.
 113. Stevens T, Katona C, Manela M, et al. Drug treatment of older people with affective disorders in the community: Lessons from an attempted clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14: 467–472.
 114. Teri L, Logsdon RG, McCurry SM. Nonpharmacologic treatment of behavioral disturbance in dementia. *Med Clin North Am* 2002;86:641–656.
 115. Logsdon RG, Teri L. The Pleasant Events Schedule-AD: Psychometric properties and relationship to depression and cognition in Alzheimer's disease patients. *Gerontologist* 1997;37:40–45.
 116. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, et al. Behavioral treatment of depression in dementia patients: A controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52:159–166.
 117. Dubinsky RM, Stein AC, Lyons K. Practice parameter: Risk of driving and Alzheimer's disease (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54: 2205–2211.
 118. Schulz R, Belle SH, Czaja SJ, et al. Long-term care placement of dementia patients and caregiver health and well-being. *JAMA* 2004;292: 961–967.
 119. Rosenblatt A, Samus QM, Steele CD, et al. The Maryland Assisted Living Study: Prevalence, recognition, and treatment of dementia and

- other psychiatric disorders in the assisted living population of central Maryland. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1618–1625.
120. Rovner BW, German PS, Broadhead J, et al. The prevalence and management of dementia and other psychiatric disorders in nursing homes. *Int Psychogeriatr* 1990;2:13–24.
 121. Zeisel J, Silverstein NM, Hyde J, et al. Environmental correlates to behavioral health outcomes in Alzheimer special care units. *Gerontologist* 2003;43:697–711.
 122. McGivney SA, Mulvihill M, Taylor B. Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:490–492.
 123. Gerety MB, Williams JW, Mulrow CD, et al. Performance of case-finding tools for depression in the nursing home: Influence of clinical and functional characteristics and selection of optimal threshold scores. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1103–1109.
 124. McCurren C, Dowe D, Rattle D, et al. Depression among nursing home elders: Testing an intervention strategy. *Appl Nurs Res* 1999;12:185–195.
 125. Zerhusen JD, Boyle K, Wilson W. Out of the darkness: Group cognitive therapy for depressed elderly. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 1991; 29:16–21.
 126. Fitzsimmons S. Easy rider wheelchair biking. A nursing-recreation therapy clinical trial for the treatment of depression. *J Gerontol Nurs* 2001;5: 14–23.
 127. Rosen J, Rogers JC, Marin RS, et al. Control-relevant intervention in the treatment of minor and major depression in a long-term care facility. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:247–257.
 128. Snowden M, Sato K, Roy-Byrne P. Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia: A review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1305–1317.
 129. Cohen CI, Hyland K, Kimhy D. The utility of mandatory depression screening of dementia patients in nursing homes. *Am J Psychiatry* 2003;160:2012–2017.
 130. Ulfvarson J, Adami J, Wredling R, et al. Controlled withdrawal of selective serotonin reup- take inhibitor drugs in elderly patients in nursing homes with no indication of depression. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:735–740.
 131. Weiner MF, Edland SD, Luszczynski H. Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1994;151:1006–1009.
 132. Vida S, Des Rosiers P, Carrier L, et al. Depression in Alzheimer's disease: Receiver operating characteristic analysis of the Cornell scale for depression in dementia and the Hamilton depression scale. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7: 159–162.
 133. Lichtenberg PA, Marcopulos BA, Steiner DA, et al. Comparison of the Hamilton depression rating scale and the geriatric depression scale: Detection of depression in dementia patients. *Psychol Rep* 1992;70:515–521.
 134. Korner A, Nielsen BM, Eschen F, et al. Quantifying depressive symptomatology: Inter-rater reliability and inter-item correlations. *J Affect Disord* 1990;20:143–149.
 135. Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45–49.
 136. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without comcomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138–145.
 137. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, et al. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66–74.
 138. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38:246–252.
 139. Mace NL, Rabins PV. *The 36-Hour Day: A Family Guide to Caring for Persons with Alzheimer's Disease, Related Dementing Illnesses, and Memory Loss in Later Life*, 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1999.

CAPÍTULO 13

Diagnóstico y tratamiento de los trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson

PAUL E. HOLTZHEIMER III, WILLIAM M. McDONALD
Y MAHLON R. DELONG

► INTRODUCCIÓN

Los trastornos afectivos son frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP) y contribuyen de manera significativa al malestar y la discapacidad asociados a la enfermedad. Es probable que la elevada incidencia de trastornos afectivos sea reflejo de una fisiopatología compartida con la EP, aunque también puede aparecer una «depresión reactiva». A pesar de la trascendencia de identificar y tratar los trastornos afectivos en la EP, el diagnóstico puede resultar difícil por la notable superposición de síntomas entre la depresión y la EP, los efectos sobre el estado de ánimo de los tratamientos de la EP y la presencia de otra comorbilidad médica y psiquiátrica. El tratamiento se puede complicar por los efectos secundarios de los fármacos antidepresivos y por la falta de datos sobre eficacia para orientar las decisiones terapéuticas.

Este capítulo resaltaré la prevalencia de los trastornos afectivos en la EP y analizaré su impacto sobre la discapacidad y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. Revisaremos la etiología y la fisiopatología de los trastornos afectivos en la EP, incluyendo la superposición de alteraciones neuroanatómi-

cas y presentaciones clínicas entre la EP y los trastornos afectivos primarios. A continuación, se hará un esbozo del diagnóstico diferencial de los síntomas de los trastornos afectivos, considerando la importancia de reconocer trastornos simultáneos. Finalmente, se revisará el tratamiento de los trastornos afectivos en la EP, haciendo énfasis en los tratamientos somáticos.

► EPIDEMIOLOGÍA

Depresión

Desde que James Parkinson describió la depresión como una de las manifestaciones clave de la enfermedad en 1817, siempre se han reconocido síntomas depresivos en la EP. Utilizando un registro nacional de salud, Leentjens y cols. encontraron que el diagnóstico de depresión era 2 veces más probable en pacientes con EP que en controles sin esta enfermedad emparejados según la edad y el sexo.¹ Las cifras de prevalencia de depresión descritas en la EP oscilan entre 2.7 y 70%.^{2,3} Es probable que esta variabilidad sea el resultado de diferencias en

los métodos de muestreo, los instrumentos de valoración, y el lugar en que se realiza la encuesta. Un metaanálisis de estudios que evaluó la prevalencia de depresión en la EP (utilizando cualquier método diagnóstico) detectó una prevalencia global del 31%.⁴ En los trabajos que emplearon instrumentos estructurados de valoración de la depresión, la tasa de prevalencia fue de 37.5%. En estudios en los cuales el diagnóstico fue clínico, basado en criterios del *Manual diagnóstico y estadístico* (DSM), la tasa fue de 42.4%.

Además, entre los estudios que utilizaban criterios del DSM, las tasas de comorbilidad con *depresión mayor* oscilaban entre 2.7 y 39.6%,^{2,5} mientras que las tasas de *cualquier* síndrome depresivo oscilaban entre 22.6 y 53.6%.^{6,7} Estas diferencias resaltan el hecho de que muchos pacientes con EP y síntomas afectivos importantes pueden no presentarse con un episodio depresivo mayor clásico, sino con una depresión subsindrómica que incluye la depresión menor y la distimia.^{7,8} Aunque no se han realizado estudios en una población de pacientes con EP, la depresión subsindrómica en pacientes ancianos puede ser causa importante de discapacidad e incrementar el riesgo de desarrollar depresión mayor.^{9,10}

Los factores de riesgo de depresión en la EP incluyen el sexo femenino^{8,11,12} y tener un antecedente de depresión,^{13,14} aunque el antecedente familiar de depresión no parece conferir riesgo adicional.^{13,14} Algunos estudios sugieren que los pacientes con una edad de comienzo más precoz de la EP tienen una probabilidad mayor de desarrollar depresión,^{6,15-17} si bien también se ha encontrado el patrón opuesto.¹⁸ Aunque la gravedad de los síntomas motores no parece influir sobre la prevalencia de depresión,^{14,16,19-21} la depresión puede ser más frecuente en los pacientes con EP con mayor deterioro cognitivo.^{12,18} Además, los pacientes con síntomas motores más acusados en el lado derecho (lo que indica una mayor disfunción hemisférica izquierda)¹⁴ y con EP acinética-rígida (frente a la más *clásica* de predominio del temblor)⁷ parecen tener más probabilidad de desarrollar depresión.

Trastornos bipolares

Los datos que avalan que la manía o hipomanía son más frecuentes en pacientes con EP son escasos. Aunque está claro que se puede desarrollar EP en pacientes con trastorno bipolar preexistente, sólo descripciones aisladas de casos sugieren la aparición tardía de manía en pacientes con EP.^{22,23} Se ha descrito la inducción de síntomas maníacos en pacientes con EP tratados con estimulación cerebral profunda subtalámica.²⁴⁻²⁶ También se han descrito síntomas maníacos transitorios después de la palidotomía.²⁷

Evolución

Aunque hay pocos estudios a largo plazo, la depresión de la EP es a menudo una enfermedad crónica.²⁸ Un trabajo realizó un seguimiento de pacientes con EP a lo largo de 9 años y encontró que sólo el 35% de los pacientes con depresión al comienzo mejoraron de sus síntomas.¹² El 65% se mantuvo estable o experimentó un empeoramiento de la depresión. Sin embargo, en ese estudio no se evaluó el empleo y grado de adecuación de los tratamientos antidepressivos. Los pacientes con depresión mayor y EP también exhiben un mayor declive cognitivo, deterioro en las AVD, y una progresión más rápida de la EP que los pacientes con depresión menor o sin ella.²⁸ Se ha demostrado que la depresión comórbida se asocia a un aumento del riesgo de demencia en pacientes con EP,²⁹ y puede ser un factor de riesgo mayor que la demencia para la aparición tardía de psicosis, sobre todo en pacientes jóvenes.³⁰

Impacto de los trastornos afectivos comórbidos

Como se ha tratado anteriormente, la depresión puede tener consecuencias negativas sobre los síntomas no motores de la EP, en especial sobre la función cognitiva.²⁸⁻³⁴ Además el retardo psi-

comotor asociado a la depresión puede empeorar la bradicinesia, y la depresión es capaz de perturbar las habilidades motoras finas en pacientes con EP.³⁵ No sorprende que la depresión tenga una repercusión negativa sobre la calidad de vida de los pacientes con EP.³⁶⁻³⁹ Además, la depresión comórbida puede aumentar notablemente la carga de la atención a los pacientes con EP que soportan los cuidadores.⁴⁰⁻⁴⁴

► ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson asociada a depresión puede derivar de: 1) un proceso «reactivo» (respuesta psicológica a la tensión psicosocial y discapacidad asociada a sufrir EP), o 2) el proceso neurodegenerativo de la EP. Estas posibles causas no se excluyen entre sí y pueden coexistir en el mismo paciente.

Depresión reactiva

Los pacientes con EP se tienen que adaptar a la realidad de sufrir una enfermedad crónica e incapacitante, sin cura conocida y que ocasiona un declive funcional progresivo. Los tratamientos disponibles son en gran medida paliativos, con excepción de la estimulación cerebral profunda. Es de esperar que el impacto psicológico de esta realidad sea mayor en pacientes jóvenes, lo que quizá explica el aumento de la prevalencia de depresión en pacientes con EP de comienzo temprano.^{6,15-17} Por lo tanto, es posible explicar razonablemente los síntomas depresivos de la EP, por lo menos en parte, como una reacción a las pérdidas psicológicas y funcionales relacionadas con la enfermedad. Sin embargo, es importante que la depresión reactiva no puede explicar el hecho de que los pacientes con EP tengan una prevalencia mayor de síntomas depresivos que pacientes con diagnósticos causantes del mismo grado de discapacidad.^{19,45} Además, el grado de discapacidad física de la EP no parece guardar relación con la gravedad de los síntomas depresivos.^{18,45}

Depresión neurodegenerativa

La enfermedad de Parkinson se asocia a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y el área tegmentaria ventral (ATV), así como degeneración y disfunción de neuronas en muchos otros núcleos subcorticales.⁴⁶ Los datos recientes sugieren que las alteraciones fisiopatológicas de la EP aparecen primero en el núcleo olfatorio anterior y en los núcleos de la parte baja del tronco encefálico (glossofaríngeo y vago), con afectación ascendente del tronco encefálico al locus coeruleus, núcleo gigantocelular, y los núcleos del rafe, seguida de una extensión ulterior a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal, el núcleo central de la amígdala y la sustancia negra.⁴⁷ Así, mucho antes de la participación de la sustancia negra en la EP, numerosos núcleos subcorticales están afectados. Es muy probable que la afectación de estos núcleos desempeñe un papel importante en los aspectos no motores (p. ej., vegetativos, del sueño, emocionales, cognitivos) y motores refractarios (p. ej., inestabilidad postural, alteraciones de la marcha y bulbares) de la enfermedad de Parkinson. Muchas de estas regiones del encéfalo han sido implicadas también en la fisiopatología de la depresión.⁴⁸ Los estudios que muestran más síntomas depresivos en pacientes con EP con mayor disfunción hemisférica izquierda^{3,14} y el subtipo acinético-rígido⁷ avalan aún más la etiología neuroatómica/neurodegenerativa de los síntomas depresivos en la EP.

Las pruebas de diagnóstico por imagen de pacientes deprimidos con EP corroboran la existencia de un proceso neurodegenerativo en el desarrollo de los síntomas depresivos. Los pacientes con EP deprimidos tienen núcleos subcorticales más pequeños que los controles no deprimidos y similares a los pacientes con depresión sin EP.^{49,50} La disfunción de los núcleos subcorticales puede perturbar un circuito neuronal córtico-subcortical que interviene en la regulación afectiva,^{48,51} lo que tendría como consecuencia síntomas de depresión. Sheline señala que la depresión es frecuente en las enfermedades neurológicas que

afectan a los circuitos límbico-cortical-estriado-pálido-talámico (p. ej., EP, enfermedad de Huntington, ictus) y formula la hipótesis de que esto se debe a lesión de estructuras cruciales para el funcionamiento emocional, como la corteza frontal, el hipocampo, el tálamo, la amígdala y los ganglios basales.⁵¹ Los pacientes con EP y depresión comórbida muestran una disminución de actividad metabólica de la corteza orbitofrontal, la corteza temporal anterior y el caudado, en comparación con los parkinsonianos no deprimidos,⁵² lo que apoya la disfunción córtico-subcortical en la etiología de la depresión de la EP.

► DIAGNÓSTICO

Presentación de los trastornos afectivos en la EP

Los datos sugieren que los pacientes deprimidos con EP presentan un perfil sintomático depresivo diferente de los deprimidos sin EP. Este perfil incluye un aumento de la ansiedad, pesimismo, irracionalidad, incremento de la ideación suicida (sin aumento de la conducta suicida).^{3,4,53} Además, los pacientes deprimidos con EP pueden mostrar menos culpa y autorreproche.³ Los trastornos de ansiedad, sobre todo el trastorno de angustia (de pánico), son relativamente frecuentes en pacientes con EP,^{54, 59} y es frecuente que la depresión y la ansiedad sean procesos comórbidos en pacientes con EP.⁵¹ Esta comorbilidad puede ser más frecuente en casos de EP que sin esta enfermedad.^{54,60} Menza y cols. encontraron que el 92% de los pacientes con EP con un diagnóstico de trastorno de ansiedad tenían trastornos o síntomas depresivos, y el 67% de los pacientes con depresión tenían un trastorno de ansiedad comórbido.⁵⁴ Por lo tanto, es probable que los pacientes deprimidos con EP se presenten con síntomas de ansiedad, y se deben evaluar en busca de trastornos de ansiedad comórbidos.

En todos los deprimidos es preciso evaluar con cuidado la ideación y el riesgo de suicidio.

Los pacientes deprimidos con EP pueden tener un aumento de la ideación suicida en comparación con los deprimidos sin Parkinson.⁴ Sin embargo, es posible que los parkinsonianos deprimidos no tengan mayor probabilidad de intentar o consumir el suicidio.^{3,61} Un estudio basado en la población encontró que la tasa de suicidio no era más elevada en los pacientes con EP que en la población general. Sin embargo, esto no menoscaba la importancia de evaluar los pensamientos suicidas en parkinsonianos deprimidos. En todos los pacientes con EP deprimidos se deben valorar con cuidado la ideación y el riesgo de suicidio, y sobre todo la edad avanzada y la patología médica crónica se han vinculado estrechamente con el aumento del riesgo de suicidio consumado.

Desafíos del diagnóstico de trastornos afectivos en la EP

Puede resultar difícil diagnosticar una depresión en pacientes con EP. Los parkinsonianos no deprimidos a menudo tienen alteraciones del sueño, lentitud psicomotora, fatiga, apatía y una facies de máscara (que puede remedar el afecto depresivo). Debido a las discapacidades provocadas por los síntomas motores y cognitivos, es posible que los parkinsonianos se retraigan de las actividades sociales y ocupacionales. También puede suceder que los pacientes con EP consideren racionalmente el suicidio debido a la evolución crónica y devastadora de su enfermedad y la preocupación de suponer una carga para su familia. Además es preciso evaluar el humor y la conducta en el contexto de los tratamientos de la EP (que pueden tener efectos cognitivos y emocionales) y las respuestas del paciente a estos tratamientos (como los períodos *on-off*, tratados con mayor detalle más adelante). El diagnóstico se complica todavía más por los síntomas de demencia y de otras enfermedades coexistentes, que pueden imitar a los de la depresión.

Utilización de criterios específicos para diagnosticar trastornos afectivos

En los entornos clínicos, las escalas de valoración estructuradas pueden resultar útiles para confirmar el diagnóstico de trastornos afectivos. Entre las escalas frecuentes para diagnosticar depresión se encuentran la escala de depresión de Hamilton (Ham-D),⁶² el inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck depression inventory*),⁶³ la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, del inglés *Montgomery-Asberg depression rating scale*)⁶⁴ y la escala de depresión geriátrica (GDS, del inglés *Geriatric depression scale*).⁶⁵ Aunque algunas de estas escalas pueden resultar útiles para realizar el diagnóstico de depresión, todas ellas incluyen al menos algunas preguntas referentes a síntomas somáticos (síntomas que pueden estar presentes en la EP en ausencia de depresión). Un análisis discriminante de las escalas Ham-D y MADRS mostró que los síntomas no somáticos guardaban la relación más alta con un diagnóstico de depresión.⁶⁶ Salvo la disminución del apetito y el despertar de madrugada, los síntomas somáticos tenían una relación relativamente baja con diagnóstico de depresión.

La utilización de escalas de valoración con valores discriminantes apropiados puede mejorar su precisión. Por ejemplo, Leentjens y cols. encontraron que valores discriminantes de 11/12 en Ham-D, 14/15 en MADRS⁶⁷ y 8/9 en el BDI⁶⁸ proporcionaban la máxima especificidad para diferenciar los pacientes con EP deprimidos de los no deprimidos. Una ventaja del BDI sobre la Ham-D o MADRS es que está evaluada por el individuo, en lugar del clínico, lo cual acorta el tiempo necesario en la consulta para completar la valoración. También se ha utilizado la GDS para diagnosticar la depresión en la EP,^{12,69,70} y se han sugerido valores discriminantes (11-20 indican depresión ligera a moderada, y puntuaciones superiores a 20 depresión grave).¹² No obstante, no se dispone de una validación rigurosa de estos valores en pacientes con EP.

Muchos clínicos se basan en los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la American Psychiatric Association* (DSM-IV) al diagnosticar la patología psiquiátrica.⁷¹ Aunque son útiles, estos criterios son limitados puesto que no abordan de forma específica el diagnóstico de trastornos afectivos en el contexto de la patología médica. Lo mismo que sucede con las escalas de valoración, estos criterios incluyeron cierto número de síntomas somáticos que pueden no resultar útiles para diferenciar los pacientes con patología médica deprimidos de los no deprimidos. En la actualidad no hay un método establecido para aplicar los criterios DSM en el diagnóstico de la depresión en pacientes con patología médica, incluida la EP. Además, estos criterios resultan menos útiles para identificar los síndromes depresivos menores frecuentes en los parkinsonianos.

En resumen, no existen en la actualidad escalas de valoración ni criterios específicos para diagnosticar trastornos afectivos en pacientes con EP. Sin embargo, la utilización de escalas de valoración establecidas, con criterios de puntuación basados en la investigación, puede aumentar la especificidad y la sensibilidad. También puede resultar útil aplicar los criterios DSM-IV, pero estos criterios fueron desarrollados para el diagnóstico de la depresión en individuos sin patología médica. Los criterios DSM pueden sobrestimar la incidencia de depresión en la EP, debido a que determinados síntomas somáticos (p. ej., anorexia e insomnio) son frecuentes en parkinsonianos no deprimidos. La realización de más investigación en este campo aumentaría notablemente la capacidad de los clínicos para diagnosticar con precisión trastornos afectivos en pacientes con EP.

Efectos de los tratamientos de la enfermedad de Parkinson sobre el estado de ánimo y la conducta

Cuando se diagnostican síntomas afectivos en pacientes con EP, es importante reconocer que

muchos tratamientos de la enfermedad pueden influir de forma significativa sobre el estado de ánimo y la conducta. Tanto los fármacos como los tratamientos quirúrgicos se han relacionado con efectos sobre el humor, al menos en algunos pacientes con EP.

Medicamentos

Los medicamentos empleados en el tratamiento de la EP afectan a menudo al estado de ánimo y la conducta. Aunque los agonistas de dopamina pueden tener débiles propiedades antidepressivas,⁷²⁻⁷⁴ son capaces de provocar otros varios síntomas psiquiátricos, como psicosis, agitación y delirium. La levodopa, una de las claves del tratamiento de la EP, posee escasa actividad antidepressiva significativa, pero está claramente asociada al desarrollo de psicosis y delirium.⁷⁵ La selegilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa de tipo B (IMAO-B), puede tener efectos antidepressivos,³ pero es menos eficaz para los síntomas motores de la EP que los IMAO inespecíficos. El pramipexol, un agonista del receptor D₂ de dopamina, puede tener eficacia para tratar la depresión en pacientes con EP sin consecuencias negativas sobre la gravedad global de la enfermedad.^{74,76,77} También los anticolinérgicos empleados en la EP pueden causar y/o contribuir al delirium, sobre todo en ancianos con patología médica.

Muchos pacientes con EP experimentan fases de «on» y «off» en su respuesta a la levodopa.⁷⁸ Los estados de «on» se caracterizan por un aumento de la respuesta a la levodopa que disminuye la bradicinesia y la rigidez, pero que también puede provocar discinesias inducidas por el fármaco. Las fases de «off» se caracterizan por el aumento de la rigidez y la bradicinesia que reflejan la práctica ausencia de respuesta a la medicación. Muchos pacientes no deprimidos describen fluctuaciones del humor que guardan relación con los períodos de *on* y *off*. Los pacientes evaluados en un período de «off» pueden parecer más deprimidos, al exhibir un aumento de la rigidez motora, facies de máscara y lentitud psicomotora. Los pacientes deprimidos pueden experimentar cierta mejoría de su estado

de ánimo cuando están «on», pero está claro que muestran depresión en ambos tipos de períodos. A medida que avanza la gravedad de la EP, los períodos de *on-off* aumentan su frecuencia y gravedad. De manera semejante, el estado de ánimo puede fluctuar de manera espectacular durante los períodos *on-off*, con depresión/ansiedad en los períodos de *off* y euforia y agitación en los períodos de *on*.⁷⁹⁻⁸⁴ La utilización de otros agonistas de dopamina en las fases tempranas del tratamiento de EP puede disminuir la necesidad de levodopa y de este modo limitar el desarrollo de fenómenos *on-off*.⁸⁵

Cirugía de ablación

La palidotomía y la talamotomía son tratamientos quirúrgicos de ablación bien establecidos en la EP. El cirujano que realiza una palidotomía efectúa una pequeña lesión en la porción posteroventral del globo pálido interno (GPi), mientras que una talamotomía implica una lesión del núcleo ventrolateral del tálamo. Ambas técnicas quirúrgicas han demostrado beneficios en los síntomas motores de la EP.^{86,87} En general, la palidotomía y la talamotomía tienen escasas secuelas cognitivas o psiquiátricas.⁸⁸⁻⁹⁰ Sin embargo, algunos datos sugieren que los pacientes con antecedentes de depresión tienen una probabilidad mayor de sufrir un episodio depresivo después de la palidotomía, si bien esto puede ser una progresión natural de su enfermedad depresiva.^{90,91} En 2 pacientes se ha descrito hipomanía transitoria después de la palidotomía, si bien las lesiones de palidotomía de estos 2 casos estaban localizados en la porción anteromedial del GPi, más que en la porción posteroventral.²⁷

Estimulación cerebral profunda (ECP)

Un avance importante del tratamiento de la EP es el desarrollo de la ECP de estructuras subcorticales sin ablación. Las dianas de la ECP en pacientes con EP son el núcleo subtalámico (NST), el GPi y el núcleo ventrointermedial (Vim) del tálamo. La ECP talámica ha sido más eficaz en disminuir el temblor de los pacientes con EP,⁹² mientras que la ECP del NST y del

GPI ayudan a reducir las acinesias del período de “*off*” y las discinesias.⁹³ En la estimulación del núcleo subtalámico se han descrito varios efectos secundarios psiquiátricos, como depresión, manía, psicosis y delirium.^{94,95} En un paciente al que se practicó ECP del GPI se describieron episodios maníacos recurrentes.⁹⁶

Comorbilidad médica

Al evaluar a pacientes con EP con posibles trastornos afectivos, es importante valorar con cuidado trastornos simultáneos. La demencia, hipotiroidismo, déficit de B₁₂ o de folato, los niveles plasmáticos elevados de homocisteína y el déficit de testosterona pueden complicar el diagnóstico de la depresión en pacientes con EP. La presencia de hipotiroidismo, déficit de folato, B₁₂ o testosterona puede disminuir o bloquear la respuesta al tratamiento antidepressivo.

Demencia

Los pacientes de EP con demencia tienen un aumento del riesgo de depresión y los pacientes deprimidos con EP corren mayor riesgo de desarrollar demencia.^{18,29,97} Por lo tanto, los pacientes con EP y depresión deben ser evaluados buscando signos de afectación cognitiva. El Miniexamen del estado mental (MMSE, del inglés *Mini-mental status examination*) es una herramienta útil de detección de la demencia, relativamente rápido y fácil de realizar. Aunque la depresión comórbida puede provocar puntuaciones más bajas en el MMSE, este instrumento sigue siendo útil en parkinsonianos deprimidos.³² El estudio de demencia podría incluir razonablemente una prueba de neuroimagen (en general con tomografía computarizada [TC]), un estudio metabólico (con determinación de B₁₂, folato, pruebas de función tiroidea, serología, hemograma completo y bioquímica básica) y una evaluación en busca de abuso de sustancias.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo se asocia a menudo a depresión.⁹⁸ También puede haber hipotiroidismo en

la EP, si bien el diagnóstico puede resultar enturbiado por la sintomatología compartida.⁹⁹⁻¹⁰¹ Por lo tanto, la valoración de los síntomas depresivos en pacientes con EP debe incluir siempre una prueba de detección de patología tiroidea. Sin embargo, se debe reconocer que algunos fármacos de la enfermedad de Parkinson (como la levodopa) son capaces de inhibir la secreción de tirotrópina (TSH),^{100,102} lo cual enmascara el diagnóstico analítico del hipotiroidismo.

Déficit de B₁₂

El déficit de B₁₂ se puede asociar a síntomas neuropsiquiátricos que incluyen la depresión^{103,104} y es relativamente común en pacientes ancianos.^{105,106} Por lo tanto, el estudio de los pacientes con EP que se presentan con síntomas afectivos debe comprender valorar la situación de la B₁₂.

Homocisteinemia

Se ha demostrado que los niveles de homocisteína están elevados en pacientes con depresión,¹⁰⁷ demencia¹⁰⁸ y EP.^{109,110} El tratamiento a largo plazo con levodopa (L-dopa) también puede aumentar los niveles de homocisteína en pacientes con EP.^{111,112} Dada la asociación entre los niveles elevados de homocisteína y la enfermedad vascular,¹¹³ es importante monitorizar los niveles séricos de este aminoácido. Además, el tratamiento y/o la potenciación con agentes que participan en el metabolismo de la homocisteína (*S*-adenosilmetionina [SAM]) puede atenuar los efectos de los niveles elevados de homocisteína.¹¹² El SAM puede tener además efectos antidepressivos en pacientes deprimidos con enfermedad de Parkinson¹¹⁴ o sin ella.¹¹⁵

Déficit de testosterona

Los síntomas del déficit de testosterona (anhedonia, escasa energía, disfunción sexual, estado de ánimo disminuido) pueden superponerse a los síntomas de la depresión y la EP. El déficit de testosterona se ha asociado con síntomas depresivos en pacientes sin EP,^{116,117} y los suplementos de testosterona pueden mejorar los síntomas en estos pacientes.¹¹⁸ En general, los

signos y síntomas depresivos asociados al hipogonadismo son leves, con disminución de la libido, disfunción eréctil y cansancio como rasgos más destacados. Es típico que los hombres con hipogonadismo no se quejen o admitan la depresión. El tratamiento sustitutivo con testosterona puede mejorar también los síntomas no motores en varones parkinsonianos con déficit de testosterona.¹¹⁹ Por lo tanto, está justificada la valoración de la situación de la testosterona durante el estudio de los síntomas depresivos, sobre todo en varones con EP.

Enfoque diagnóstico propuesto

Los médicos tienen que estar atentos a los síntomas y signos de trastornos afectivos. Lo mismo que muchos pacientes con enfermedades crónicas, los deprimidos con enfermedad de Parkinson pueden mostrarse remisos a hablar sobre cómo se sienten. A menudo los pacientes con EP minimizan sus síntomas depresivos o atribuyen los síntomas a su enfermedad, por ejemplo: «¿Quién no estaría deprimido? Tengo enfermedad de Parkinson.» No obstante, la gravedad de los síntomas de la EP no guarda relación con el grado de depresión^{15,16,20,21,120} y el riesgo de depresión se asocia a factores de riesgo conocidos (p. ej., sexo femenino y un antecedente personal de depresión)^{8,11-13,15} y a alteraciones neuroanatómicas/neurofisiológicas semejantes a las halladas en pacientes con trastornos depresivos primarios.^{51,52} El clínico debe utilizar criterios diagnósticos de depresión y tratar a los pacientes que los cumplen, con independencia de si atribuyen sus síntomas depresivos a la EP o no. Contar con otros familiares o cuidadores durante la valoración puede ser de utilidad para realizar el diagnóstico, así como centrarse en los síntomas no somáticos de la depresión (p. ej., accesos de llanto, anhedonia, ideas de muerte y suicidio, desesperanza, sensación de falta de valor y culpa) más que confiar totalmente en los síntomas somáticos que se superponen con los del síndrome de la EP (p. ej.,

insomnio, disminución de la libido, disminución de la concentración).

Los síntomas que pueden sugerir depresión en la EP comprenden el mal cumplimiento del tratamiento (sobre todo si esto es un cambio reciente) una visión pesimista, «rendirse», la disminución de la atención al aspecto y el autocuidado y un aislamiento social mayor. En los pacientes deprimidos puede estar limitada la capacidad de experimentar placer en actividades con las que disfrutaban en el pasado (p. ej., pasar tiempo con la familia o dedicado a una afición), y también se pueden volver más irritables cuando los amigos o familiares les presionan para que estén más activos. Es posible que los demás interpreten esta irritabilidad como una frustración justificada por la capacidad funcional disminuida, pero también puede ser síntoma de depresión. También la culpa excesiva o la rumiación puede indicar depresión. Cualquier dato de pensamiento o conducta suicidas debe ser objeto de un seguimiento cuidadoso.

Cuando se sospecha un diagnóstico de depresión, el clínico ha de empezar por una historia y exploración física cuidadosas. Los antecedentes de depresión pueden ser parámetros de predicción de depresión en el futuro. Es necesario evaluar las alteraciones recientes del estado de ánimo y de la conducta en el contexto del tratamiento actual de la EP (p. ej., posibles fenómenos *on-off* con levodopa o intervención quirúrgica reciente). Puede resultar útil una evaluación de los síntomas depresivos actuales basada en el DSM, sobre todo si la lleva a cabo un clínico que conoce al paciente desde hace tiempo. Para aclarar el diagnóstico, a menudo resulta fundamental la información o la historia colateral procedente de cuidadores y otras personas que conocen bien al paciente. En casos difíciles se considerará consultar a un psicogeriatra o neuropsiquiatra.

También pueden resultar útiles las escalas de valoración, en especial el BDI y la GDS. La GDS es más útil como instrumento de detección de la depresión (empleando un valor discriminante bastante conservador de >9) y el BDI sirve para el seguimiento de la gravedad

de los síntomas durante el tratamiento. En pacientes dementes con depresión, la escala de Cornell (cumplimentada por la familia o cuidadores) ha mostrado una buena fiabilidad en poblaciones sin EP.^{121,122}

La valoración diagnóstica debe incluir la búsqueda de enfermedades simultáneas capaces de generar confusión. El MMSE es una herramienta útil de detección de la afectación cognitiva clínicamente significativa. La realización regular del MMSE (p. ej., una vez al año) puede proporcionar un nivel inicial con el que comparar los resultados actuales. Si existe una afectación cognitiva moderada a grave, se debe considerar la evaluación de causas potencialmente tratables. En todos los pacientes que se presentan con síntomas de trastorno afectivo, se debe analizar un perfil bioquímico básico, hemograma completo, pruebas de función tiroidea, pruebas de función hepática, niveles de B₁₂/folato y análisis de orina. En varones deprimidos con EP se revisarán los niveles de testosterona. Si existe hipogonadismo, antes de hacer terapia sustitutiva con testosterona se debe realizar una evaluación de cáncer de próstata.

Al estudiar a pacientes con presentaciones no habituales (p. ej., aparición rápida de los síntomas, empeoramiento simultáneo de las manifestaciones motoras, síntomas neurológicos nuevos) se ha de considerar la obtención de neuroimagen. En general, suele bastar una TC cerebral como herramienta de detección de la patología intracraneal que podría estar causando o contribuyendo a las alteraciones del estado de ánimo y la conducta. En casos seleccionados, como pueden ser enfermos que se presentan con manifestaciones de hidrocefalia a tensión normal o un deterioro cognitivo rápidamente progresivo, se puede obtener información adicional con imagen por resonancia magnética (RM) electroencefalografía (EEG), imágenes nucleares (p. ej., tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]). También es necesario estudiar los trastornos de ansiedad comórbidos. Los síntomas y el trastorno de angustia (de pánico) pueden ser más probables en parkinsonianos deprimidos que

en otros tipos de deprimidos. La presencia de ansiedad comórbida puede influir sobre la selección del tratamiento.

Es necesario considerar el impacto que tiene sobre el cuidador la depresión en un paciente con EP. Si es posible, el clínico evaluará el bienestar y la salud del cuidador. Al abordar las preocupaciones psicosociales relevantes (p. ej., el apoyo en la casa, el coste de la medicación y de los dispositivos de ayuda y el transporte) se puede mejorar la calidad de vida global del cuidador y del paciente.

► TRATAMIENTO

El tratamiento de la depresión en pacientes con EP es capaz de mejorar la función global y la calidad de vida. Sin embargo, en ocasiones el manejo de la depresión en parkinsonianos puede resultar complejo. Es posible que las interacciones entre fármacos y los efectos secundarios limiten el empleo de tratamientos antidepresivos establecidos en pacientes con EP. Además, se dispone de relativamente pocos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de tratamientos antidepresivos en la EP. Está claro que es necesaria más investigación para definir estrategias terapéuticas apropiadas en pacientes con EP y depresión.

Tratamientos somáticos de los trastornos afectivos

Fármacos antidepresivos

La utilización de medicamentos antidepresivos en la EP está limitada por los efectos secundarios y la falta de ensayos clínicos controlados con placebo. En la Tabla 13-1 se proporciona un breve resumen de los datos disponibles. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) tienen demostrada su eficacia antidepresiva en pacientes deprimidos sin EP, pero poseen efectos secundarios anticolinérgicos que comprenden sequedad bucal, estreñimiento, sedación y confusión.¹²³⁻¹²⁵ Los ATC tienen también efectos

secundarios cardiovasculares importantes, como la hipotensión ortostática y las alteraciones de la conducción. En caso de sobredosis los ATC pueden ser letales debido al potencial de bloqueo de tercer grado y de arritmias.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han reemplazado a los ATC como tratamiento de primera línea de la depresión. Aunque no son más eficaces que los ATC, se toleran mejor, a pesar de sus posibles efectos secundarios importantes, como bradicardia, trastornos del sueño, disfunción sexual, agitación, ansiedad, cefaleas, aumento de peso y síntomas gastrointestinales (GI). Algunos efectos secundarios (p. ej., agitación, ansiedad, cefaleas y síntomas GI) se pueden limitar ajustando lentamente al alza las dosis hasta llegar al objetivo, y disminuyen manteniendo el tratamiento. Otros efectos secundarios (p. ej., perturbación del sueño y disfunción sexual) pueden seguir siendo causa de malestar e interferir con el cumplimiento terapéutico.

Otro efecto secundario potencial de los ISRS en los pacientes con EP es la exacerbación de los síntomas motores,¹²⁶ quizá como consecuencia de la modulación de la liberación de dopamina mediada por la serotonina en las vías nigroestriadas.^{127,128} Se han descrito efectos secundarios extrapiramidales (ESEP) con los ISRS.¹²⁸⁻¹³⁸ No obstante, la aparición de ESEP con los ISRS parece relativamente rara,¹³⁹⁻¹⁴¹ y varios estudios sugieren que este efecto secundario puede no ser clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, incluidos aquéllos con EP.¹⁴²⁻¹⁴⁹

La combinación de ISRS (y posiblemente ATC) con la selegilina, un inhibidor de la MAO-B, puede causar un «síndrome serotoninérgico» potencialmente mortal. Dado que la selegilina puede inhibir de forma inespecífica la MAO-A y la MAO-B cuando se administra a dosis altas, es posible desde el punto de vista teórico una interacción con los ISRS y los ATC. En la práctica, esta preocupación puede ser relativamente menor, puesto que las dosis de selegilina que se emplean en el tratamiento de la EP son relativamente bajas. Un estudio detectó que la utilización de selegilina con fármacos antidepresivos

sólo causó síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico en 11 de 4568 pacientes (0.24%) tratados con la combinación.¹²⁶ Sólo 2 (0.04%) experimentaron síntomas graves, y no se notificaron muertes.

Los datos que apoyan la eficacia de los fármacos antidepresivos en la EP son limitados por el pequeño tamaño muestral, las poblaciones heterogéneas, la dosificación inadecuada de antidepresivos o la falta de empleo sistemático de las escalas de valoración para documentar la variación sintomática. Un metaanálisis de ensayos clínicos de antidepresivos en la EP detectó que sólo 3 estudios de 43 eran adecuados para el análisis.¹⁵⁰ Las razones más comunes de exclusión incluían la ausencia de un grupo de control y la inclusión de pacientes con EP no deprimidos. En uno de los estudios incluidos, la nortriptilina fue más eficaz que el placebo, pero no se informó de la significación estadística.¹²⁵ Un segundo estudio no halló beneficio estadísticamente significativo con el citalopram en comparación con el placebo.¹⁵¹ El tercer estudio no era controlado con placebo, pero encontró mejoría de la depresión tanto con fluvoxamina como con amitriptilina, sin diferencia significativa entre los dos fármacos.¹²³ Un cuarto estudio controlado con placebo, publicado después de la terminación del metaanálisis, demostró que no se obtenía beneficio estadísticamente significativo con sertralina en parkinsonianos deprimidos; sin embargo, el estudio fue terminado de manera prematura por el escasísimo reclutamiento de individuos a lo largo del período de estudio.¹⁵²

La ausencia de estudios bien diseñados controlados con placebo limita las conclusiones respecto a la eficacia de los fármacos antidepresivos en pacientes con EP. Sin embargo, varios estudios abiertos sí que sugieren cierta eficacia antidepresiva de los ISRS.^{138,144-148,153-155} Los ISRS pueden resultar especialmente útiles en pacientes con síntomas de trastornos de ansiedad comórbidos.^{156,157}

Existen datos muy limitados que apoyan el empleo de otros antidepresivos en la EP. Un estudio sugirió que la nefazodona, un antagonista del receptor de serotonina e inhibidor mixto

de la recaptación, puede ser eficaz para tratar la depresión y tiene el potencial de un perfil de efectos secundarios más favorable (menos ESEP) que los ISRS.¹⁵⁸ Una descripción de caso sugirió que la mirtazapina, un antagonista del receptor alfa-2 y agonista y antagonista del receptor de la serotonina, parece segura en la EP y puede ser eficaz en mejorar las discinesias asociadas a levodopa¹⁵⁹; sin embargo, no existen datos sobre la eficacia antidepressiva de la mirtazapina en parkinsonianos deprimidos. El bupropion, un inhibidor débil de la recaptación de dopamina y noradrenalina (aunque se ignora su mecanismo de actuación preciso), se ha demostrado eficaz en algunos pacientes con depresión, pero su empleo puede estar limitado por los efectos secundarios, como la alteración del sueño, ansiedad/agitación y la disminución del umbral convulsivo.¹⁶⁰ En la actualidad no se dispone de datos publicados respecto a la venlafaxina, duloxetine o el escitalopram en pacientes con EP. Aunque los datos procedentes de ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados con placebo son limitados, el modafinil puede contribuir a tratar el cansancio y la somnolencia diurna frecuentes en pacientes con EP, en especial aquéllos con depresión.¹⁶¹⁻¹⁶⁵

Tratamiento de la psicosis

En la EP la psicosis puede aparecer formando parte de un síndrome afectivo, pero a menudo se asocia a la utilización de agonistas de dopamina. También es más frecuente en pacientes con EP y afectación cognitiva. Es necesario educar a los pacientes respecto a que los fármacos de la EP pueden provocar alucinaciones y a que se pongan en contacto con sus médicos si esto sucede. Inicialmente debería determinarse si existe una relación entre el inicio de la psicosis y la instauración de un determinado medicamento, y si es posible suspenderlo. Clínicamente, los pacientes pueden desarrollar psicosis con un fármaco y no con otros. En general, lo primero que se debe eliminar son los anticolinérgicos y la amantadina. Si persisten las alucinaciones, puede ser necesario disminuir o suspender algunos dopaminomiméticos. Se sugiere el siguiente

orden de eliminar medicamentos: selegilina, dosis nocturnas de agonistas de dopamina, carbidopa/levodopa de liberación controlada, dosis diurnas de agonistas de dopamina y, finalmente dosis diurnas de carbidopa/levodopa.

Si los síntomas parkinsonianos empeoran o los síntomas psicóticos persisten al disminuir el tratamiento dopaminomimético, se debe instaurar tratamiento antipsicótico. Los antipsicóticos atípicos se suelen considerar en general tratamientos de primera línea de la psicosis en pacientes con EP, debido a su menor bloqueo del receptor D₂ de la dopamina.¹⁶⁶ La clozapina dispone de la base de datos más amplia que avala su seguridad y eficacia antipsicótica en pacientes con EP, pero su utilización puede estar limitada por su potencial de provocar agranulocitosis.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Los datos apoyan también la utilización de quetiapina, aunque puede aparecer un ligero empeoramiento de los síntomas motores en los pacientes con más demencia.^{170,175} La olanzapina y la risperidona han mostrado actividad antipsicótica en pacientes con EP, pero son capaces de tener efectos secundarios importantes, como un empeoramiento motor.¹⁶⁶ No están bien estudiados la ziprasidona y el aripiprazol en pacientes psicóticos con EP.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ En parkinsonianos con psicosis y demencia, pueden resultar beneficiosos los inhibidores anticolinesterásicos.¹⁷⁹⁻¹⁸³

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) puede resultar eficaz para tratar la depresión, la psicosis y los síntomas motores en pacientes con EP.¹⁸⁴⁻¹⁸⁸ También puede ser una ayuda para tratar la psicosis inducida por fármacos en pacientes que reciben levodopa.^{188,189} Aunque se reconoce la TEC como un tratamiento seguro y eficaz,¹⁹⁰ son posibles efectos secundarios importantes, incluida la confusión, alteraciones de memoria, cefaleas, fatiga y complicaciones cardiovasculares.¹⁹⁰⁻¹⁹² En ancianos, también se asocia a un aumento del riesgo de caídas y a delirium entre las descargas.^{193,194} A pesar de estas limitaciones, se debe considerar que la TEC es una opción terapéutica en pacientes con EP y depresión grave o resistente al tratamiento.

► **TABLA 13-1** ESTUDIOS ABIERTOS Y CONTROLADOS DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES DEPRIMIDOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Medicamento	Estudio	Diseño	Resultado
ISRS*			
Citalopram	Rampello y cols. (2002) ¹⁴⁸	Abierto (<i>N</i> = 18 pacientes con depresión [de un total de 46])	Mejoría de la depresión en 15 pacientes de 18
	Menza y cols. (2004) ¹⁵³	Abierto (<i>N</i> = 10)	Mejorías significativas en la depresión, ansiedad y capacidad funcional
	Dell'Agnello y cols. (2001) ¹⁴⁵	Citalopram frente a fluoxetina frente a fluvoxamina frente a sertralina (<i>N</i> = 62)	Mejoría significativa de la depresión en todos los grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
	Wermuth y cols. (1998) ¹⁵¹	Citalopram frente a placebo (<i>N</i> = 37)	Mejoría significativa de la depresión en ambos grupos a las 6 y 52 semanas; sin diferencia significativa entre los grupos
Fluoxetina	Serrano-Dueñas y cols. (2002) ¹²⁴	Dosis baja de fluoxetina frente a dosis bajas de amitriptilina (<i>N</i> = 77)	La amitriptilina fue superior a la fluoxetina a los 3, 6, 9 y 12 meses; tasa de abandono significativamente mayor en el grupo de la amitriptilina
	Fregni y cols. (2004) ²⁰⁰	Fluoxetina frente a rTMS [†] (<i>N</i> = 42)	Mejoría de la depresión en los dos grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
	Ávila y cols. (2003) ¹⁵⁸	Fluoxetina frente a nefazodona (<i>N</i> = 16)	Mejoría significativa de la depresión en ambos grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
	Dell'Agnello y cols. (2001) ¹⁴⁵	Citalopram frente a fluoxetina frente a fluvoxamina frente a sertralina (<i>N</i> = 62)	Mejoría significativa de la depresión en todos los grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
Fluvoxamina	McCance-Katz y cols. (1992) ¹⁵⁴	Publicación de caso (<i>N</i> = 1)	El paciente mostró una respuesta antidepresiva
	Rabey y cols. (1996) ¹²³	Fluvoxamina frente a amitriptilina (<i>N</i> = 47)	Tasa de respuesta del 60% en el grupo de la fluvoxamina; 55% en el grupo de la amitriptilina; no se informó de la diferencia estadística entre los grupos
Paroxetina	Dell'Agnello y cols. (2001) ¹⁴⁵	Citalopram frente a fluoxetina frente a fluvoxamina frente a sertralina (<i>N</i> = 62)	Mejoría significativa de la depresión en todos los grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
	Ceravolo y cols. (2000) ¹⁴⁴	Abierto (<i>N</i> = 33)	Mejoría significativa de la depresión a 1, 3 y 6 meses
	Tesei y cols. (2000) ¹³⁸	Abierto (<i>N</i> = 65)	Mejoría significativa de la depresión en 52 pacientes que completaron un promedio de 125.3 (DE 89.6) días de tratamiento

Sertralina	Hauser y Zesiewicz (1997) ¹⁴⁶	Abierto (<i>N</i> = 15)	Mejoría significativa de la depresión a las 7 semanas
	Dell'Agnello y cols. (2001) ¹⁴⁵	Citalopram frente a fluoxetina frente a fluvoxamina frente a sertralina (<i>N</i> = 62)	Mejoría significativa de la depresión en todos los grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
	Leentjens y cols. (2002) ¹⁵²	Sertralina frente a placebo (<i>N</i> = 12)	Mejoría significativa de la depresión en ambos grupos; sin diferencia significativa entre los grupos
ATC[‡]			
Amitriptilina	Rabey y cols. (1996) ¹²³	Fluvoxamina frente a amitriptilina (<i>N</i> = 47)	Tasa de respuesta del 60% en el grupo de la fluvoxamina; 55% en el grupo de la amitriptilina; no se informó de la diferencia estadística entre los grupos
	Serrano-Dueñas y cols. (2002) ¹²⁴	Dosis baja de fluoxetina frente a dosis bajas de amitriptilina (<i>N</i> = 77)	La amitriptilina fue superior a la fluoxetina a los 3, 6, 9 y 12 meses; tasa de abandono significativamente mayor en el grupo de la amitriptilina
Nortriptilina	Andersen y cols. (1980) ¹²⁵	Nortriptilina frente a placebo (<i>N</i> = 22)	Mejoría significativa de la depresión en el grupo de nortriptilina; no se informó de la diferencia estadística entre los grupos
Otros			
Bupropion	Goetz y cols. (1984) ¹⁶⁰	Abierto (<i>N</i> = 12 pacientes con depresión de un total de 20)	Mejoría de la depresión en 5 de 12 pacientes
Nefazodona	Ávila y cols. (2003) ¹⁵⁸	Fluoxetina frente a nefazodona (<i>N</i> = 16)	Mejoría significativa de la depresión en ambos grupos; sin diferencia significativa entre los grupos

* *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.*

† *Estimulación magnética transcraneal repetitiva.*

‡ *Antidepresivos tricíclicos.*

Estimulación magnética transcraneal repetitiva

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS, del inglés *repetitive transcranial magnetic stimulation*) ha demostrado un efecto antidepresivo estadísticamente significativo en pacientes sin EP.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ Un pequeño estudio abierto ha sugerido que también es beneficiosa como antidepresivo en pacientes con EP,¹⁹⁹ y otro sugirió que era tan eficaz como la fluoxetina para tratar la depresión en parkinsonianos.²⁰⁰ La rTMS puede mejorar también los síntomas motores de la EP,²⁰¹⁻²⁰⁸ aunque otros estudios no han encontrado beneficios.²⁰⁹⁻²¹² Es interesante la demostración efectuada de que la rTMS induce liberación subcortical de dopamina, tanto en animales como en seres humanos.²¹³⁻²¹⁷

Psicoterapia en la enfermedad de Parkinson

La terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia interpersonal (TIP), solas o combinadas con la farmacoterapia, constituyen opciones terapéuticas establecidas para la depresión.²¹⁸⁻²²⁴ Combinada con los fármacos antidepresivos, la psicoterapia puede resultar útil en cualquier nivel de gravedad de la depresión e incluso resultar de ayuda en pacientes con afectación cognitiva.^{220,221,225,226} Sin embargo, no se han publicado estudios sobre psicoterapia en parkinsonianos deprimidos. Dada la eficacia establecida de estas técnicas de psicoterapia en el tratamiento de la depresión, parecería razonable considerarlas opciones terapéuticas viables en parkinsonianos deprimidos.

Enfoque terapéutico propuesto

A pesar de la falta de datos procedentes de ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, un primer paso razonable para tratar la depresión en la EP es empezar con un ISRS. Si se comienza con una dosis baja ajustada lentamente al alza es posible limitar la gravedad de

los efectos secundarios. No obstante, si se toleran, se trata de alcanzar las dosis terapéuticas establecidas, empleándolas por espacio de tiempo suficiente para determinar el beneficio potencial (4-6 semanas). Cuando sea posible, se identificarán y tratarán las enfermedades asociadas. Los síntomas psicóticos se deben tratar con un antipsicótico atípico. Es posible tratar el cansancio y la somnolencia diurnos con modafinil. En cualquier momento, puede resultar útil consultar con un gerontopsiquiatra o neuropsiquiatra.

En caso de que no se tolere el antidepresivo inicial, el cambio a otro ISRS puede proporcionar un perfil de efectos secundarios más aceptable; no obstante, muchos pacientes tienen efectos secundarios similares con varios medicamentos dentro de una clase. Si el primer ISRS es parcialmente eficaz, se debe realizar un intento de alcanzar la dosis (dentro de los límites seguros y tolerables) y la duración del tratamiento máximas. Si los ISRS no se toleran o no resultan eficaces, cabría considerar el cambio a venlafaxina, duloxetina o mirtazapina.

A pesar de su perfil de efectos secundarios, se valorará emplear ATC en pacientes deprimidos que no toleran o no responden a otros antidepresivos. Es necesario vigilar cuidadosamente los efectos secundarios y el riesgo de suicidio de los pacientes que toman ATC. En pacientes con una depresión resistente al tratamiento o extremadamente grave, se considerará la posibilidad de derivar para TEC.

Aunque no hay ensayos clínicos específicos en la EP que avalen su uso, la psicoterapia puede ser beneficiosa y sus efectos secundarios deberían ser escasos, si es que tiene alguno. La adición de psicoterapia se puede realizar en cualquier fase del tratamiento de la depresión (quizá con la excepción de los pacientes con deterioro cognitivo grave) y se debe considerar en especial en los casos resistentes al tratamiento.

► CONCLUSIÓN

En pacientes con EP son frecuentes los trastornos afectivos, en especial la depresión. Los tras-

tornos afectivos son una causa importante de malestar y de disminución de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. No obstante, el diagnóstico y tratamiento de la patología afectiva puede ser complicado en los parkinsonianos. Un enfoque diagnóstico eficaz debería incluir una historia y exploración física cuidadosas y pruebas complementarias buscando patología asociada. Se debe realizar un intento de diferenciar los síntomas relacionados con la EP, con el tratamiento de la misma, y con enfermedades simultáneas, de la sintomatología atribuible a un trastorno afectivo primario. La base de datos para ayudar a orientar el tratamiento de los trastornos afectivos en la EP es muy limitada. Sin embargo, los datos disponibles avalan en cierta medida la utilidad de diversos antidepresivos. En pacientes con síntomas graves o refractarios se debe considerar emplear la TEC. Con más investigación se mejoraría el diagnóstico y tratamiento de los trastornos afectivos en la EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study. *Mov Disord* 2003;18(4):414-418.
2. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, et al. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1994;151(7):1010-1014.
3. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992;149(4):443-454.
4. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, et al. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13(2):187-196.
5. Sano M, Stern Y, Williams J, et al. Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46(12):1284-1286.
6. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(1):20-25.
7. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(1):29-33.
8. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53(2):175-179.
9. Lyness JM, Bruce ML, Koenig HG, et al. Depression and medical illness in late life: Report of a symposium. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(2):198-203.
10. Horwath E, Johnson J, Klerman GL, et al. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):817-823.
11. Meara J, Mitchelmore E, Hobson P. Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with Parkinson's disease and their carers in the community. *Age Ageing* 1999;28(1):35-38.
12. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, et al. Depression in Parkinson's disease: Clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(1):23-28.
13. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, et al. Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology* 1981;31(6):645-650.
14. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, et al. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(1):27-31.
15. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, et al. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39(11):1441-1445.
16. Santamaría J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: A possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36(8):1130-1133.
17. Kostic VS, Filipovic SR, Lecic D, et al. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(10):1265-1267.
18. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. Risk factors for depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997;54(5):625-630.
19. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, et al. Depressive symptoms in Parkinson's disease: A comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3(1):3-9.
20. Kostic VS, Djuricic BM, Covickovic-Sternic N, et al. Depression and Parkinson's disease: Possible role of serotonergic mechanisms. *J Neurol* 1987;234(2):94-96.
21. Vogel HP. Symptoms of depression in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatria* 1982;15(6):192-196.

22. Keshavan MS, David AS, Narayanan HS, et al. «On-off» phenomena and manic-depressive mood shifts: Case report. *J Clin Psychiatry* 1986;47(2):93–94.
23. Cannas A, Spissu A, Floris GL, et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: A rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):S67–68.
24. Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, et al. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59(9):1421–1424.
25. Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(6):1371–1374.
26. Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(11):1382–1384.
27. Okun MS, Bakay RA, DeLong MR, et al. Transient manic behavior after pallidotomy. *Brain Cogn* 2003;52(2):281–283.
28. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(5):377–382.
29. Stern Y, Marder K, Tang MX, et al. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(9):1690–1692.
30. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107(1):59–71.
31. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, et al. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: A follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(7):597–602.
32. Starkstein SE, Rabins PV, Berthier ML, et al. Dementia of depression among patients with neurological disorders and functional depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1(3):263–268.
33. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, et al. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112(Pt 5):1141–1153.
34. Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 1995; 52(12):1164–1169.
35. Kuhn W, Heye N, Muller T, et al. The motor performance test series in Parkinson's disease is influenced by depression. *J Neural Transm* 1996; 103(3):349–354.
36. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, et al. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15(2):216–223.
37. Phillips P. Keeping depression at bay helps patients with Parkinson's disease. *JAMA* 1999; 282(12):1118–1119.
38. Troster AI, Fields JA, Wilkinson S, et al. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;80(1–4):43–47.
39. Global Parkinson's Disease Study Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17(1):60–67.
40. Thommessen B, Aarsland D, Braekhus A, et al. The psychosocial burden on spouses of the elderly with stroke, dementia and Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(1):78–84.
41. Carter JH, Stewart BJ, Archbold PG, et al. Living with a person who has Parkinson's disease: The spouse's perspective by stage of disease. Parkinson's Study Group. *Mov Disord* 1998; 13(1): 20–28.
42. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(10):866–874.
43. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Factors of importance to the caregiver burden experienced by family caregivers of Parkinson's disease patients. *Aging Clin Exp Res* 2002;14(5):371–377.
44. Pal PK, Thennarasu K, Fleming J, et al. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(3):157–168.
45. Menza MA, Mark MH. Parkinson's disease and depression: The relationship to disability and personality. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6(2):165–169.
46. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999;56:1–29.

47. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.
48. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193–207.
49. Lisanby SH, McDonald WM, Massey EW, et al. Diminished subcortical nuclei volumes in Parkinson's disease by MR imaging. *J Neural Transm Suppl* 1993;40:13–21.
50. McDonald WM, Krishnan KR. Magnetic resonance in patients with affective illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241(5):283–290.
51. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):338–352.
52. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28(1):57–64.
53. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(4):383–392.
54. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34(7):465–470.
55. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, et al. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2004;11(5):315–320.
56. Marinus J, Leentjens AF, Visser M, et al. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(6):318–324.
57. Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(3):507–510.
58. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol* 2003;16(4):225–233.
59. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(1):29–36.
60. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord* 2000;15(4):669–677.
61. Stenager EN, Wermuth L, Stenager E, et al. Suicide in patients with Parkinson's disease. An epidemiological study. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(1):70–72.
62. Hamilton M, White J. Factors related to the outcome of depression treated with ECT. *J Ment Sci* 1960;106:1031–1041.
63. Beck AT, Ward CH, Mendelsohn M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
64. Montgomery SM. Depressive symptoms in acute schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol* 1979;3(4):429–433.
65. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17(1):37–49.
66. Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, et al. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: A discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15(1):74–77.
67. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(7):644–649.
68. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, et al. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15(6):1221–1224.
69. Errea JM, Ara JR. Depression and Parkinson's disease. *Rev Neurol* 1999;28(7):694–698.
70. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 32(1):23–33.
71. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: APA press; 1994.
72. Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, et al. Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord* 1983;5(2):141–145.

73. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, et al. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45(9):1757-1760.
74. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10(4):399-406.
75. Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric adverse effects of antiparkinsonian drugs. Characteristics, evaluation and treatment. *Drugs Aging* 1997;10(5):367-383.
76. Biglan KM, Holloway RG. A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(2):197-210.
77. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: A 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002;4(5):307-314.
78. Friedenberg DL, Cummings JL. Parkinson's disease, depression, and the on-off phenomenon. *Psychosomatics* 1989;30(1):94-99.
79. Lees AJ. The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;(Suppl):29-37.
80. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984;107(Pt 2):487-506.
81. Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, et al. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987;17(4):899-904.
82. Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, et al. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(4):438-442.
83. Menza MA, Sage J, Marshall E, et al. Mood changes and «on-off» phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5(2):148-151.
84. Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: Preliminary findings. *Mov Disord* 1995;10(3):329-332.
85. Shults CW. Treatments of Parkinson's disease: Circa 2003. *Arch Neurol* 2003;60(12):1680-1684.
86. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53(5): 558-569.
87. Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin North Am* 1995;6(1): 55-71.
88. York MK, Levin HS, Grossman RG, et al. Neuropsychological outcome following unilateral pallidotomy. *Brain* 1999;122(Pt 12):2209-2220.
89. Alegret M, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Cognitive effects of unilateral posteroventral pallidotomy: A 4-year follow-up study. *Mov Disord* 2003;18(3):323-328.
90. Green J, Barnhart H. The impact of lesion laterality on neuropsychological change following posterior pallidotomy: A review of current findings. *Brain Cogn* 2000;42(3):379-398.
91. Green J, McDonald WM, Vitek JL, et al. Neuropsychological and psychiatric sequelae of pallidotomy for PD: Clinical trial findings. *Neurology* 2002;58(6):858-865.
92. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3):289-296.
93. The Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345(13):956-963.
94. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340(19):1476-1480.
95. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(11): 1332-1337.
96. Miyawaki E, Perlmutter JS, Troster AI, et al. The behavioral complications of pallidal stimulation: A case report. *Brain Cogn* 2000;42(3): 417-434.
97. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54(8):1596-1602.
98. Haggerty JJ, Jr., Prange AJ, Jr. Borderline hypothyroidism and depression. *Annu Rev Med* 1995;46:37-46.
99. García-Moreno JM, Chacón-Peña J. Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion. *Mov Disord* 2003;18(9): 1058-1059.
100. Tandeter HB, Shvartzman P. Parkinson's disease camouflaging early signs of hypothyroidism. *Postgrad Med* 1993;94(5):187-190.

101. Otake K, Oiso Y, Mitsuma T, et al. Hypothalamic dysfunction in Parkinson's disease patients. *Acta Med Hung* 1994;50(1-2):3-13.
102. Lefebvre J, Loeuille GA, Steinling M, et al. [Comparative action of L-dopa and bromocriptine on thyreostimulating hormone (T.S.H.) in primary hypothyroidism (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1979;8(38):3033-3036.
103. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* Jun 30 1988;318(26):1720-1728.
104. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency. Early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med* Jul 2001;110(1):99-105; quiz 106.
105. Dharmarajan TS, Ugalino JT, Kanagala M, et al. Vitamin B12 status in hospitalized elderly from nursing homes and the community. *J Am Med Dir Assoc* Jan-Feb 2000;1(1):21-24.
106. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* Mar 2003;58(3):30-34, 37-38.
107. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):228-232.
108. Reutens S, Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(9):859-864.
109. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, et al. Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245(12):811-812.
110. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998;40(4):225-227.
111. Muller T, Werne B, Fowler B, et al. Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet* 1999;354(9173):126-127.
112. Muller T, Voitalla D, Hauptmann B, et al. Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001;308(1):54-56.
113. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354(9176):407-413.
114. Di Rocco A, Rogers JD, Brown R, et al. S-Adenosyl-Methionine improves depression in patients with Parkinson's disease in an open-label clinical trial. *Mov Disord* 2000;15(6):1225-1229.
115. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: A review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1158S-1161S.
116. Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):573-577.
117. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson's disease due to testosterone deficiency: A common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002;59(5):807-811.
118. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998;48(2-3):157-161.
119. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002;59(11):1750-1753.
120. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, et al. Coping, social support, and depressive symptoms in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3(2):85-90.
121. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23(3):271-284.
122. Kurlowicz LH, Evans LK, Strumpf NE, et al. A psychometric evaluation of the Cornell Scale for Depression in Dementia in a frail, nursing home population. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5):600-608.
123. Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Comparison of fluvoxamine versus amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:A374.
124. Serrano-Dueñas M. [A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease]. *Rev Neurol* Dec 1-15 2002;35(11):1010-1014.
125. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, et al. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand* 1980;62(4):210-219.

126. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. Parkinson's Study Group. *Neurology* 1997;49(4):1168–1170.
127. Jiménez-Jiménez FJ, Tejeiro J, Martínez-Junquera G, et al. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology* 1994;44(12):2406.
128. Meltzer HY, Young M, Metz J, et al. Extrapyramidal side effects and increased serum prolactin following fluoxetine, a new antidepressant. *J Neural Transm* 1979;45(2):165–175.
129. Lambert MT, Trutia C, Petty F. Extrapyramidal adverse effects associated with sertraline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22(5):741–748.
130. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57(10):449–454.
131. Jones-Fearing KB. SSRI and EPS with fluoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(9):1107–1108.
132. Simons JA. Fluoxetine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(5):581–582.
133. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995;152(1):122–125.
134. Bouchard R, Pourcher E, Vincent P. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1989;146(10):1352–1353.
135. Hesselink JM. Serotonin and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1993;150(5):843–844.
136. Steur EN. Increase of Parkinson's disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993;43(1):211–213.
137. Tate JL. Extrapyramidal symptoms in a patient taking haloperidol and fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1989;146(3):399–400.
138. Tesei S, Antonini A, Canesi M, et al. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord* 2000;15(5):986–989.
139. Schillevoort I, Van Puijenbroek EP, De Boer A, et al. Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: A case-control study using spontaneous reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(2):75–79.
140. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: Implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12(2):192–214.
141. Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: A pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(3):142–145.
142. Mamo DC, Sweet RA, Mulsant BH, et al. Effect of nortriptyline and paroxetine on extrapyramidal signs and symptoms: A prospective double-blind study in depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8(3):226–231.
143. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53(8):278–282.
144. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, et al. Paroxetine in Parkinson's disease: Effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000;55(8):1216–1218.
145. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: Evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(4):221–227.
146. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12(5):756–759.
147. Montastruc JL, Fabre N, Blin O, et al. Does fluoxetine aggravate Parkinson's disease? A pilot prospective study. *Mov Disord* 1995;10(3):355–357.
148. Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, et al. The SSRI, citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(1):21–24.
149. Richard IH, Maughn A, Kurlan R. Do serotonin reuptake inhibitor antidepressants worsen Parkinson's disease? A retrospective case series. *Mov Disord* 1999;14(1):155–157.
150. Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(2):59–65.
151. Wermuth L, Sorensen PS, Timm B, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram - a placebo controlled trial. *Nord J Psychiatry* 1998;52(2):163–169.
152. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, et al. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(6):552–554.
153. Menza M, Marin H, Kaufman K, et al. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: The impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci Summer* 2004;16(3):315–319.
154. McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated

- with Parkinson's disease. *Neurology* Sep 1992; 42(9):1813–1814.
155. Meara J, Hobson P. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(3):622.
 156. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1): 85–102.
 157. Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: A review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:39–49.
 158. Ávila A, Cardona X, Martín-Barañera M, et al. Does nefazodone improve both depression and Parkinson's disease? A pilot randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(5):509–513.
 159. Meco G, Fabrizio E, Di Rezze S, et al. Mirtazapine in L-dopa-induced dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(4):179–181.
 160. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34(8): 1092–1094.
 161. Rabinstein A, Shulman LM, Weiner WJ. Modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: A case report. Oct 2001;7(4):287–288.
 162. Happe S, Pirker W, Sauter C, et al. Successful treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease with modafinil. *J Neurol* Jul 2001;248(7):632–634.
 163. Nieves AV, Lang AE. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol* Mar-Apr 2002;25(2):111–114.
 164. Høgl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* Dec 15 2002;25(8):905–909.
 165. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* Mar 2003;18(3): 287–293.
 166. Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: Safety considerations. *Drug Saf* 2003;26(9): 643–659.
 167. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: A retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998;13(3):377–382.
 168. The Parkinson's Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* March 11, 1999 1999;340(10):757–763.
 169. The French Clozapine Parkinson's Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet* 1999;353(9169): 2041–2042.
 170. Fernández HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18(5):510–514.
 171. Reddy S, Factor SA, Molho ES, et al. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002;17(4):676–681.
 172. Bullock R, Saharan A. Atypical antipsychotics: Experience and use in the elderly. *Int J Clin Pract* 2002;56(7):515–525.
 173. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine versus clozapine: A preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):S89–90.
 174. Wijnen HH, Van der Heijden FM, Van Schendel FM, et al. Quetiapine in the elderly with parkinsonism and psychosis. *Eur Psychiatry* 2003; 18(7):372–373.
 175. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19(1):29–35.
 176. Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Ziprasidone in Parkinson's disease psychosis. *Can J Psychiatry* 2004;49(1):73.
 177. Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Aripiprazole and Parkinson's disease psychosis. *Am J Psychiatry* Feb 2004;161(2):373–374.
 178. Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson's disease: Preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* Jan-Feb 2004;27(1):4–5.
 179. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, et al. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(5): 387–392.
 180. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: A case series. *Curr Med Res Opin* 2002;18(5):258–264.

181. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(2):107–110.
182. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23(1): 41–43.
183. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: Preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16(6):1171–1174.
184. Pridmore S, Pollard C. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease: 30 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(6):693.
185. Friedman J, Gordon N. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease: A report on five cases. *Convuls Ther* 1992;8(3):204–210.
186. Fall PA, Ekman R, Granerus AK, et al. ECT in Parkinson's disease. Changes in motor symptoms, monoamine metabolites and neuropeptides. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995; 10(2–3):129–140.
187. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(2):187–193.
188. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(3):304–307.
189. Hurwitz TA, Calne DB, Waterman K. Treatment of dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease with electroconvulsive therapy. *Can J Neurol Sci* 1988;15(1):32–34.
190. Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJ, et al. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: A literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(10):894–904.
191. Datto CJ. Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 2000;12(3):130–134.
192. Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, et al. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1993;150(6):904–909.
193. Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996–2001: A literature review. *Biol Psychiatry* 2002;8/1 2002;52(3):265–284.
194. Figiel GS, Hassen MA, Zorumski C, et al. ECT-induced delirium in depressed patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(4):405–411.
195. Holtzheimer PE, IIIrd, Russo J, et al. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull* 2001;35(4):149–169.
196. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(1):73–103.
197. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatry Pract* 2002;8(5):270–275.
198. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182: 480–491.
199. Dragasevic N, Potrebic A, Damjanovic A, et al. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: An open study. *Mov Disord* 2002;17(3):528–532.
200. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8): 1171–1174.
201. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44(5):892–898.
202. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10(3):589–594.
203. Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000;178(2): 91–94.
204. De Groot M, Hermann W, Steffen J, et al. Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's patients. *Nervenarzt* 2001;72(12):932–938.
205. Sommer M, Kamm T, Tergau F, et al. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tap-

- ping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2002;113(6):944–950.
206. Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, et al. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248(Suppl 3):III4m8–52.
207. Mally J, Stone TW. Therapeutic and «dose-dependent» effect of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999;57(6): 935–940.
208. Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1999;162(2):179–184.
209. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112(2):259–264.
210. Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(4):382–388.
211. Tergau F, Wassermann EM, Paulus W, et al. Lack of clinical improvement in patients with Parkinson's disease after low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51: 281–288.
212. Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 1999;52(4):768–770.
213. Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: An [11C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry* 2004;55(5): 484–489.
214. Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, et al. Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *J Neurol Sci* 2004;217(1):73–81.
215. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;22:22.
216. Keck ME, Welt T, Muller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002; 43(1):101–109.
217. Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15): RC157.
218. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1007–1013.
219. Scott J. Cognitive therapy for depression. *Br Med Bull* 2001;57:101–113.
220. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, et al. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 1998; 49(1): 59–72.
221. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1009–1015.
222. Browne G, Steiner M, Roberts J, et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68(2–3):317–330.
223. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281(1):39–45.
224. Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(12):1053–1059.
225. Cole MG, Elie LM, McCusker J, et al. Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: A systematic review. *Int Psychogeriatr* 2000;12(4):453–461.
226. Miller MD, Cornes C, Frank E, et al. Interpersonal psychotherapy for late-life depression: Past, present, and future. *J Psychother Pract Res* 2001;10(4):231–238.

CAPÍTULO 14

Depresión en la epilepsia

ANDRES M. KANNER

► INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos (TD) son la comorbilidad psiquiátrica más frecuente asociada a la epilepsia;¹ sin embargo, todavía no se ha determinado su incidencia y prevalencia real. Tres de las principales razones de la ausencia de estos datos son la diversidad de metodologías y poblaciones muestrales según los estudios, la insuficiente comunicación de los síntomas de depresión por los pacientes y sus familias y el diagnóstico insuficiente por los clínicos. No obstante, existe un consenso entre los diferentes autores de que la prevalencia de la depresión en la epilepsia es más elevada que en una población emparejada de controles sanos, oscilando entre el 3 y el 9% en pacientes con epilepsia controlada y entre el 20 y el 55% en pacientes con crisis recurrentes.¹⁻⁵

Aspectos epidemiológicos

Una investigación acerca de las preocupaciones de vivir con epilepsia demostró que alrededor de un tercio de los pacientes mencionaba de manera espontánea el estado de ánimo como un problema importante.⁶ Con el fin de proporcionar datos típicos, se examinan brevemente a continuación cuatro de los estudios de mayor tamaño. Jacoby y cols.,² en un estudio de ámbito comunitario en el que emplearon la escala hospitalaria de ansiedad y depresión, informaron

que, de 168 pacientes con crisis recurrentes, el 21% estaba deprimido. Utilizando la misma escala, O'Donoghue y cols.³ mostraron que, de un grupo de 155 pacientes identificados a través de dos grandes consultas de atención primaria del Reino Unido, el 33% de los que sufrían crisis recurrentes y el 6% de los pacientes en remisión tenían depresión. Edeh y Toone⁴ hicieron uso de Programa de entrevista clínica (*Clinical Interview Schedule*) para demostrar un trastorno depresivo en el 22% de 88 pacientes epilépticos identificados en consultas de medicina general del Reino Unido. En una encuesta de población que investigó la prevalencia de depresión, epilepsia, diabetes y asma a lo largo de la vida en casi 181 000 individuos, Blum y cols. hallaron que, de los 2281 pacientes con epilepsia, el 29% describía haber sufrido al menos un episodio de depresión.⁵ Esto contrasta con una prevalencia del 8.7% en personas sanas que respondieron a la encuesta y el 17 y el 16% de los pacientes con diabetes y asma, respectivamente. Merece la pena señalar la ausencia de diferencias de género en las tasas de prevalencia de depresión en pacientes con epilepsia. Además, el 9.8% de estos pacientes describía síntomas de enfermedad maniaco-depresiva.

Nadie duda de la prevalencia más alta en pacientes con epilepsia en comparación con controles sanos; sin embargo, persiste el debate respecto a si la depresión es más frecuente en los pacientes con epilepsia que en los que sufren otros trastornos neurológicos. De hecho,

cuatro estudios controlados en los que se comparó la prevalencia de depresión entre pacientes con epilepsia y aquéllos aquejados de otras enfermedades neurológicas, incluyendo la lesión cerebral traumática, enfermedades neuromusculares y esclerosis múltiple, no detectaron ninguna diferencia clara en las tasas de depresión;^{6-9,18,19,22,23} si bien en general los dos grupos parecían tener un aumento del riesgo de depresión en comparación con los controles sanos. Por otra parte, tres estudios controlados sostienen que los epilépticos tienen una frecuencia más elevada de depresión que los pacientes con enfermedades neurológicas no epilépticas.^{10-12,18,24,25} En una revisión de la bibliografía, Dodrill y Batzel examinaron las tasas de prevalencia de depresión en los pacientes con epilepsia, con enfermedad neurológica (diferente de la epilepsia) y con patología no neurológica, y descubrieron tasas más elevadas de depresión en los epilépticos que en los pacientes con patología no neurológica, pero los índices de depresión eran equivalentes en los epilépticos y en las otras enfermedades neurológicas.^{13,19}

La comorbilidad de la depresión en pacientes con epilepsia preocupa, dada su asociación a un aumento del riesgo de suicidio en estos pacientes. En una revisión de la bibliografía, Gillian y Kanner llegaron a la conclusión de que el suicidio supone una de las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) más elevadas entre todas las causas de muerte de personas con epilepsia.^{14,26} En una revisión de 17 estudios referentes a la mortalidad de la epilepsia, Robertson encontró que el suicidio era 10 veces más frecuente que en la población general.^{15,27} De manera similar, Rafnsson y cols.¹⁶ publicaron los resultados de la incidencia en un estudio de cohorte basado en la población realizado en Islandia, que también mostró que el suicidio tenía la mayor TME (5.8) de todas las causas de muerte. Un estudio sueco informó de una TME de 3.5 en 9000 pacientes con epilepsia que habían sido hospitalizados previamente.^{17,21} Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en

otros estudios basados en la población. Hauser y cols.,¹⁸ en un estudio basado en la población, encontraron sólo 3 suicidios, cifra que no superaba la esperada. En otro estudio de población realizado en el Reino Unido, Cockerell y cols.¹⁹ sólo informaron de un caso de suicidio a lo largo del seguimiento de 6.9 años (media).

Las diferentes presentaciones clínicas de la depresión en la epilepsia

Los pacientes con epilepsia pueden sufrir formas de TD idénticas a las experimentadas por pacientes no epilépticos. No obstante, una revisión de la bibliografía sobre el TD en la epilepsia revela con claridad una presentación clínica atípica en un porcentaje importante de pacientes que no cumplían criterios de ninguna de las categorías del eje I del *Manual diagnóstico y estadístico* (DSM) (fuera la versión III, III-R o IV).²⁰ Recientemente hemos afirmado que el TD es de hecho distinto en la epilepsia que en los pacientes no epilépticos.^{21,118}

Para entender mejor las diferentes expresiones clínicas de los síntomas de la depresión y TD, se deben clasificar según su relación temporal con la aparición de crisis. Así, los síntomas pueden ser identificados antes del comienzo de las crisis epilépticas (período precrítico), después de la crisis (período poscrítico, que puede abarcar lapsos de tiempo de hasta 120 horas después de la crisis), como expresión de la propia crisis (depresión crítica) y sin ninguna relación con la aparición de crisis, es decir, intercrítica.¹ Como se muestra más adelante, los pacientes pueden experimentar síntomas de depresión durante los períodos precríticos e intercríticos.

Los síntomas que preceden o siguen a las crisis epilépticas reciben el nombre de síntomas pericríticos, y a menudo no son identificados por los clínicos, lo cual explica la escasez de datos respecto a su prevalencia y respuesta al tratamiento.

Depresión durante los períodos pericríticos: ¡no preguntes y no te contarán!

Los *síntomas precríticos de depresión* se manifiestan en general como un cúmulo de síntomas disfóricos que duran horas o incluso 1-3 días antes del comienzo de la crisis. En un estudio, Blanchet y Frommer²² examinaron las alteraciones del estado de ánimo a lo largo de 56 días en 27 pacientes a los que pidieron que evaluaran su estado de ánimo a diario. Estas puntuaciones indicaban síntomas de disforia, ansiedad e irritabilidad 3 días antes de una crisis en 22 pacientes. Las alteraciones del estado de ánimo fueron más importantes durante las 24 horas anteriores a la crisis. En los niños, estos estados de ánimo disfóricos se suelen declarar en forma de irritabilidad, escasa tolerancia a la frustración y comportamiento agresivo.

Los *síntomas críticos de depresión* son la manifestación clínica de una crisis parcial simple. Las estimaciones sugieren que ocurren síntomas psiquiátricos en el 25% de las «auras», y el 15% de ellas suponen alteraciones afectivas o del humor.^{23-25,119-123} Por ejemplo, en un estudio^{25,123} la depresión crítica ocupaba el segundo lugar por detrás de la ansiedad/temor como el tipo más frecuente de afecto en la crisis. En ocasiones las alteraciones del humor son la única expresión de crisis parciales simples, y por lo tanto puede resultar difícil identificarlas como fenómenos epilépticos. Suelen ser breves, estereotipadas, aparecen fuera de contexto y se engloban con los otros síntomas comiciales. Los síntomas de mayor prevalencia son sentimientos de anhedonia (incapacidad de disfrutar con nada), culpa e ideación suicida. Sin embargo, es más frecuente que los síntomas comiciales de la depresión vayan seguidos de alteraciones de la consciencia a medida que la crisis evoluciona desde una crisis simple a una crisis parcial compleja.

Desde hace bastante tiempo se han identificado los *síntomas poscríticos de depresión*, pero sólo un estudio los ha analizado de manera sistemática.²⁶ De hecho, en un estudio realizado en el Rush Epilepsy Center, investigamos la preva-

lencia y las características clínicas de los síntomas poscríticos de depresión, ansiedad, psicosis, hipomanía y síntomas neurovegetativos y cognitivos en 100 pacientes consecutivos con trastornos epilépticos parciales mal controlados. Los síntomas se identificaron mediante un cuestionario de 42 items. El período crítico se definió como las 72 horas posteriores a la recuperación de la consciencia después de una crisis o grupo de crisis. Las preguntas respecto a los síntomas depresivos trataban de centrarse en los síntomas de anhedonia, irritabilidad, baja tolerancia a la frustración, sentimientos de desesperanza e indefensión, ideación suicida, sentimientos de culpa y autodesprecio y crisis de llanto. Se investigaron cinco síntomas neurovegetativos en la esfera de las alteraciones de los patrones del sueño y el apetito así como del impulso sexual y el cansancio poscrítico, pero no fueron clasificados como síntomas de depresión, puesto que se trata de síntomas poscríticos frecuentes, y no deseábamos provocar un falso aumento de la prevalencia de los síntomas poscríticos de depresión. Sólo fueron objeto del análisis aquellos síntomas que los pacientes afirmaban que experimentaban *en el período poscrítico después de más del 50% de sus crisis*, lo cual aseguraba que nuestra diana eran los síntomas poscríticos de aparición repetida. Valoramos aproximadamente la duración típica de cada síntoma, identificamos aquellos síntomas que también aparecían durante el período intercrítico, y comparamos su gravedad durante los períodos intercrítico y poscrítico.

Cuarenta y tres pacientes (47% del total) experimentaron un promedio de cinco síntomas poscríticos de depresión habitual (límites: 2-9). Dos tercios de los síntomas tenían una duración media de 24 horas o más. Treinta y cinco pacientes informaron de al menos dos síntomas poscríticos con una duración mínima de 24 horas, y 13 de estos pacientes experimentaron al menos siete síntomas agrupados imitando una depresión mayor que duraron 24 horas o más.

Identificamos *ideación suicida poscrítica* en 13 pacientes. Ocho pacientes experimentaron pensamientos suicidas pasivos y activos, mientras que 5 sólo informaban de ideación suicida

pasiva. Diez de estos 13 pacientes (77%) tenían un antecedente de depresión mayor o de trastorno bipolar, y esta asociación era muy significativa. Además, la presencia de ideación suicida poscrítica se asociaba de forma significativa a un antecedente de hospitalización psiquiátrica. Está claro que la presencia de ideación suicida poscrítica debe alertar al clínico respecto a la existencia de una depresión actual o pasada grave.

Los síntomas poscríticos de depresión a menudo aparecieron con otros síntomas psiquiátricos. En 23 pacientes identificamos síntomas de ansiedad poscrítica comórbidos ($n = 23$) y en 7 pacientes una combinación de síntomas poscríticos de depresión, psicosis y ansiedad. También merece la pena señalar la asociación significativa entre la presencia de síntomas depresivos poscríticos y mayores déficit cognitivos después de la crisis. Está claro que la presencia de síntomas depresivos parece ser bastante frecuente en una muestra de pacientes con epilepsia mal controlada. Está por investigar si esto es válido también en pacientes con crisis infrecuentes. Unos pocos estudios han sostenido que puede haber una asociación entre acontecimientos vitales estresantes y depresión poscrítica; sin embargo esta sugerencia está todavía sin confirmar.^{27,28,130,131}

Está claro que los síntomas poscríticos de depresión son relativamente frecuentes en pacientes con epilepsia refractaria. No obstante, a pesar de esta elevada prevalencia, los síntomas poscríticos siguen siendo ignorados. Es típico que, en el transcurso de una valoración, los clínicos pregunten acerca de alteraciones cognitivas poscríticas, déficit motores o cefaleas; sin embargo, es raro que se interesen por la presencia de síntomas psiquiátricos poscríticos. Es interesante que de nuestros 100 pacientes sólo el 14% se presentó exclusivamente con déficit cognitivos poscríticos.

Las diferentes expresiones de la depresión intercrítica en la epilepsia

La manifestación *más frecuentemente reconocida* de trastorno afectivo en pacientes con

epilepsia es la depresión intercrítica.¹ Como se ha mencionado anteriormente, el TD puede ser idéntico a cualquiera de los trastornos afectivos detallados en la clasificación DSM-IV, como la depresión mayor (TDM, trastorno depresivo mayor), el trastorno distímico o el trastorno bipolar (TB). La derivación al psiquiatra suele tener lugar cuando un trastorno depresivo se presenta en forma de TDM grave; sin embargo, muchos casos de trastorno depresivo intercrítico no cumplen criterios de ninguno de los trastornos afectivos del DSM-IV.^{1,20} Por ejemplo, Méndez y cols. encontraron que el 50% de los episodios depresivos identificados en su estudio tenían que ser clasificados como depresión atípica, aplicando los criterios DSM-III.²⁹

Según nuestro criterio, y también el de otros autores, la depresión intercrítica de los epilépticos se manifiesta la mayor parte de las veces como un cúmulo pleomórfico de síntomas de depresión, irritabilidad, ansiedad y síntomas neurovegetativos, con una evolución crónica interrumpida por períodos recurrentes libres de síntomas que se prolongan durante horas o varios días. Esta forma de presentación del trastorno depresivo se parece más a un trastorno distímico; de ahí que la hayamos denominado trastorno afín a la distimia de la epilepsia (DLDE, del inglés *dysthymic-like disorder of epilepsy*). En un estudio de 97 pacientes consecutivos con un trastorno depresivo de la gravedad suficiente como para justificar tratamiento farmacológico, encontramos DLDE en 69 (70%) pacientes.³⁰ Además, hemos hallado que el no cumplir los criterios DSM-IV del trastorno distímico se debía al carácter discontinuo de estos síntomas. En conjunto, la intensidad de este trastorno depresivo era más leve que la del TDM; sin embargo, era capaz de causar notable perturbación de las actividades de la vida diaria, las relaciones sociales y la calidad de vida de los pacientes.

En 1923, Kraepelin había publicado la descripción del trastorno depresivo intercrítico en pacientes epilépticos, sugiriendo la naturaleza pleomórfica de su semiología.³¹ Seis décadas

más tarde, Blumer expandió las observaciones de Kraepelin y acuñó el término *trastorno disfórico intercomicial* (TDI) para aludir a este tipo de trastorno depresivo.³¹ Blumer sugirió que el TDI consiste en los siguientes ocho síntomas afectivo-somatomorfos de: irritabilidad, humor depresivo, anergia, insomnio, dolores, ansiedad, temores fóbicos y estados de ánimo eufóricos de presentación intermitente. En su opinión, la presencia de tres síntomas bastaba para ir acompañada de una discapacidad importante. El TDI tendía a desarrollarse 2 años después del comienzo de la epilepsia o más tarde. Casi entre un tercio y la mitad de los pacientes con epilepsia que solicitan atención médica sufren TDI de la intensidad suficiente como para justificar tratamiento farmacológico.

La depresión en la epilepsia ha recibido escasa atención tanto por parte de los pacientes como de los médicos, y en consecuencia se ha descuidado en general diagnosticarla y tratarla a tiempo. Por ejemplo, en los estudios citados más arriba, 60 de nuestros 97 pacientes presentaban un trastorno depresivo de más de un año de duración. Sólo un tercio de estos 60 pacientes habían sido tratados en los 6 primeros meses desde la instauración de sus síntomas. La misma proporción de pacientes con trastorno depresivo mayor y con trastorno distímico de la epilepsia no había empezado a recibir antidepresivos durante más de un año; por lo tanto, la gravedad del trastorno depresivo no contribuyó al retraso en reconocer la necesidad de terapia.³⁰

A menos que los clínicos pregunten acerca de los síntomas depresivos como *una parte integral de su valoración del trastorno epiléptico*, este trastorno depresivo seguirá pasando inadvertido. El mejor método de realizar un diagnóstico apropiado y precoz sigue siendo una historia clínica cuidadosa, y los pacientes no precisan tener un TDM florido antes de considerar el tratamiento. Además, el proceso de identificación de la depresión no se puede limitar a cumplimentar una escala de valoración. Hemos de recordar que no existen instrumentos diagnósticos específicos para la

depresión en la epilepsia y que las escalas de valoración disponibles, y otros instrumentos diagnósticos estándar, fueron desarrollados para el trastorno depresivo en pacientes no epilépticos. Algunas de las escalas de uso frecuente en la depresión, como la escala de Hamilton,^{33,135} no preguntan por síntomas de irritabilidad, que es muy frecuente en el trastorno afín a la distimia de la epilepsia. El inventario de depresión de Beck^{34,136} puede ser una herramienta diagnóstica útil para la detección sistemática y la identificación de pacientes sintomáticos en la consulta, pero los pacientes con puntuaciones «elevadas» deben someterse a una valoración más extensa y detallada.

Repercusiones de la depresión sobre la calidad de vida

Los trastornos depresivos tienen un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. Por ejemplo, mientras investigaban 56 pacientes consecutivos con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), Lehrner y cols.³⁵ midieron la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la depresión. Se demostró que la depresión era el parámetro de predicción más potente de cada dominio de la CVRS. Incluso después de controlar para la frecuencia y gravedad de las crisis, y otras variables psicosociales, se mantenía una asociación significativa de la depresión con la CVRS. Perrine y cols.³⁶ llevaron a cabo otra investigación sobre 257 pacientes epilépticos para identificar una relación entre la función neuropsicológica y la CVRS. Algunas de las variables neuropsicológicas independientes incluidas fueron el estado de ánimo, memoria verbal, función psicomotora, funciones visuoespaciales e inhibición cognitiva. El factor del estado de ánimo tenía la máxima relación con las escalas de calidad de vida en el inventario de epilepsia-89 (QOLIE-89, del inglés *quality of life epilepsy inventory-89*) y constituye el parámetro de predicción más poderoso de la calidad de vida en los análisis de regresión. El factor del estado de ánimo era responsable del 46% de la varianza en la calidad de vida global.

De manera similar, estudiando a un grupo de 125 pacientes más de un año después de la cirugía del lóbulo temporal, Gilliam y cols. demostraron que la situación del estado de ánimo era el parámetro predictivo más importante de la autovaloración de salud realizada por el propio paciente.³⁷ Estos hallazgos sugieren la importancia de los trastornos afectivos en la percepción subjetiva de salud y la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. En otra investigación, Gilliam y cols. examinaron las variables responsables de mala calidad de vida identificadas con el QOLIE-89 en 194 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria,³⁸ y llegaron a la conclusión de que las únicas variables independientes relacionadas significativamente con bajas puntuaciones de calidad de vida en la puntuación resumida del QOLIE-89 eran los altos niveles de depresión y la neurotoxicidad por antiepilépticos. Los pacientes tenían un promedio de 9.7 crisis por mes (límites: 0.3-51), pero los autores no hallaron relación con el tipo y/o la frecuencia de las crisis. Por lo tanto, la depresión es una de las variables más importantes con repercusión sobre la calidad de vida en pacientes con epilepsia refractaria, incluso mayor que la frecuencia y gravedad de las crisis epilépticas.

Una relación bidireccional entre depresión y epilepsia

La epilepsia como factor de riesgo de depresión

Como se ha afirmado en la sección sobre aspectos epidemiológicos de la depresión en la epilepsia, la depresión es 4 a 5 veces más frecuente en estos pacientes que en la población general, y las tasas de suicidio 5 veces más elevadas. Algunos investigadores han sostenido que el 20% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se deprimen, mientras que más del 62% de los pacientes con crisis parciales complejas refractarias han tenido un antecedente de episodio depresivo que, en ocasiones, puede ser recurrente.^{39,40,13,14} En estudios basados en la

población, la frecuencia de trastornos afectivos es más baja, tal y como muestra el estudio de Jacoby y cols. citado en nuestra introducción, que detectó una prevalencia de depresión del 10% en pacientes con menos de una crisis al mes, el 21% en quienes tenían más de una crisis al mes, y del 4% en los pacientes libres de crisis, cifra comparable a la tasa de incidencia de la población general.²

Las diferencias en la metodología empleada para abordar la sintomatología psiquiátrica y para seleccionar los tipos de poblaciones de pacientes estudiados son responsables de las distintas tasas de prevalencia mencionadas en la bibliografía. Por ejemplo, algunos investigadores evaluaron datos basados en escalas autoaplicadas o inventarios de personalidad, mientras que otros obtenían datos de entrevistas psiquiátricas estandarizadas. La mayoría de los estudios se llevaron a cabo en centros especializados, debido a que tienden a atraer pacientes con trastornos epilépticos más graves, y por lo tanto es más frecuente que describan una prevalencia más alta de psicopatología. Los resultados obtenidos de estos estudios no se pueden generalizar a todos los epilépticos; no obstante, sigue habiendo un consenso de que la depresión tiene una prevalencia mayor en pacientes con crisis mal controladas. Más adelante se examinan de forma rigurosa las implicaciones terapéuticas de estas conclusiones.

Historia de depresión precediendo a un trastorno epiléptico

Hace 26 siglos, Hipócrates fue el primero en sugerir la existencia de una relación bidireccional entre la epilepsia y la depresión cuando escribió: «los melancólicos suelen convertirse en epilépticos, y los epilépticos en melancólicos: lo que determina la preferencia es la dirección que toma la enfermedad; si recae sobre el cuerpo, epilepsia; si sobre la inteligencia, melancolía.»^{41,17} Esta observación de 2600 años de antigüedad ha sido apoyada por tres estudios controlados basados en la población publicados en los últimos 10 años. Forsgren y Nystrom realizaron un estudio de ámbito poblacional, de

casos y controles, de pacientes recién diagnosticados de epilepsia en Suecia, y descubrieron que los pacientes tenían una probabilidad 7 veces mayor de tener una historia de depresión que los controles. Cuando el análisis se centraba en pacientes con crisis parciales la historia de depresión era 17 veces mayor en los pacientes que en los controles.⁴² Hersdorffer y cols.⁴³ llevaron a cabo un segundo estudio de población, de casos y controles, sobre la prevalencia de epilepsia de nueva aparición en adultos de 55 años o más, y demostraron que, en comparación con los controles, los pacientes tenían una probabilidad 3.7 veces mayor de tener un antecedente de depresión antes de su primera crisis. A diferencia de Forsgren y Nystrom, estos autores controlaban los tratamientos médicos de la depresión. Los mismos autores realizaron una investigación semejante en Islandia, y encontraron que la depresión (cumpliendo criterios del DSM-IV) era 4 veces más frecuente en los niños epilépticos que en los controles emparejados para la edad y el sexo.^{44,20,21}

A partir de estos hallazgos, ¿es posible formular la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo de epilepsia y viceversa? ¿Hay algún estudio que apoye una interacción bidireccional entre la epilepsia y la depresión? ¿Existen datos que reflejen que ambos tipos de trastornos comparten mecanismos patogénicos comunes? Por ejemplo, ¿se afectan los mismos neurotransmisores en la depresión y la epilepsia, lo cual podría a su vez explicar los efectos terapéuticos de los antiepilépticos en el tratamiento de los pacientes con trastornos afectivos?^{45,22} En el apartado siguiente se exploran estas cuestiones.

Disfunción de neurotransmisores en la epilepsia y la depresión: ¿existe un vínculo común?

Los mecanismos patogénicos críticos de la depresión han sido identificados como funciones serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopami-

nérgicas y gabaérgicas anormales, y constituyen el fundamento de los tratamientos farmacológicos antidepresivos.^{46,23} Es interesante que se haya demostrado que una disminución de la actividad de estos mismos neurotransmisores contribuye al proceso de sensibilización subliminal (*kindling*) de los focos epilépticos, a empeorar la gravedad de las crisis y a aumentar la predisposición a las crisis en algunos modelos animales de epilepsia.^{47,24} Por tanto, es muy probable que puedan estar actuando alteraciones paralelas de la serotonina (5HT), la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y el ácido gammaaminobutírico (GABA) en la fisiopatología del trastorno depresivo y de la epilepsia. En este capítulo no se revisará la hipótesis de las monoaminas de la depresión.

Papel de los neurotransmisores en los modelos animales de epilepsia

El papel de la 5HT y la NA en los mecanismos patogénicos de la epilepsia se ha investigado en diversos modelos animales de epilepsia, pero ha sido gracias a las cepas de ratas genéticamente propensas a la epilepsia (GEPR, del inglés *genetic epilepsy prone rats*, GEPR-3 y GEPR-9) cuando se ha demostrado de una manera convincente el papel patógeno de la NA y la 5HT.⁴⁷ De hecho, ambas cepas de ratas muestran déficit intrínsecos de transmisión noradrenérgica y serotoninérgica presináptica y postsináptica, que se han relacionado con la predisposición a sufrir crisis epilépticas. Merece la pena señalar que las ratas GEPR-9 tienen un déficit más importante de la transmisión NA y, a su vez, exhiben crisis más graves que las ratas GEPR-3.^{47,40} Los incrementos de la transmisión de NA o de 5HT pueden detener la aparición de crisis, mientras que la disminución estimula el efecto opuesto. La utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) ha producido efectos anticonvulsivos en ratones y babuinos genéticamente propensos a la epilepsia y en un gato, conejos y monos Rhesus sin esta predisposición genética.^{48-52,45}

También se puede apreciar el papel de la 5HT y la NA en la epilepsia por la investigación del efecto de los antiepilépticos sobre estos dos neurotransmisores. Por ejemplo, se ha demostrado que la carbamazepina (CBZ), la lamotrigina (LTG), la zonisamida (ZNS) y el ácido valproico aumentan la secreción sináptica de 5HT,^{47,24} mientras que se ha demostrado que la LTG bloquea la recaptación sináptica de NA en ratas.^{53,47} En GEPR, el efecto anticonvulsivo de la CBZ se puede impedir con fármacos que provocan depleción de 5HT;^{54,46} sin embargo, los antiepilépticos que no provocan liberación de 5HT, como la fenitoína (PHT), no son capaces de reproducir este resultado.

Además se ha sostenido que la protección anticonvulsiva del estimulador del nervio vago podría ser mediada en parte por la activación de la transmisión monoaminérgica. De hecho, se ha demostrado que el estimulador del nervio vago activa el locus coeruleus en la rata.^{55,59} Es posible detener o disminuir de forma significativa el efecto anticonvulsivo de la estimulación del nervio vago frente a las crisis inducidas por electroshock o pentilentetrazol provocando deleción de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas.^{56,60} Además, los resultados antidepresivos del estimulador del nervio vago pueden ser causados por sus efectos sobre el locus coeruleus.

Algunas observaciones sobre el papel de la 5HT y la NA en seres humanos con epilepsia

Se ha relacionado un aumento de la prevalencia y gravedad de las crisis en pacientes epilépticos con una depleción de monoaminas por la reserpina.^{48,49,57,58} De manera similar, el empleo de reserpina en pacientes con esquizofrenia a dosis de 2-10 mg/día demostró reducir el umbral convulsivógeno del electroshock y la gravedad de las crisis.⁵⁹⁻⁶¹

El efecto anticonvulsivo de los fármacos antidepresivos en seres humanos es mucho menos evidente que el mostrado en los modelos animales de epilepsia; sin embargo, merece la pena citar algunos datos. En un estudio

doble ciego, controlado con placebo, se demostró que la imipramina, un antidepresivo tricíclico (ATC) con efectos inhibidores de la recaptación de NA y 5HT, suprimía las crisis de ausencia y mioclónicas.^{62-64,54-56} En ensayos clínicos abiertos, Ojemann y cols. encontraron una menor frecuencia de crisis en pacientes durante el tratamiento con doxepina, trazodona y desipramina⁶⁵ y, de manera semejante, Favale y cols. mostraron una disminución de la frecuencia de las crisis después de la introducción de fluoxetina en un estudio abierto.⁶⁶

Anomalías estructurales y funcionales en la depresión mayor: ¿mecanismos patogénicos comunes con la epilepsia?

Los trastornos afectivos y algunos tipos de síndromes epilépticos se asocian a anomalías estructurales y funcionales de neuroimagen en estructuras neuroanatómicas comunes. En diferentes series de pacientes se ha reconocido con más frecuencia depresión en pacientes con crisis de origen en el lóbulo temporal y frontal, como las crisis que afectan al circuito límbico, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 19 y el 65%, y estas frecuencias son más elevadas que las de los pacientes con trastornos convulsivos generalizados. Por ejemplo, Perini y cols. encontraron que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tenían una prevalencia más elevada de trastornos afectivos y de personalidad que los que tenían combinadas epilepsia mioclónica juvenil y diabetes.⁶⁷ Además, los enfermos con auras consistentes en síntomas psíquicos (en relación con estructuras límbicas) tienden a tener una prevalencia más alta de depresión que los pacientes con crisis parciales sin aura o cuyas auras constan de síntomas motores o sensitivos.^{68,70} Revisaremos estos datos en esta sección.

Atrofia del hipocampo

La epilepsia del lóbulo temporal es el tipo más frecuente de epilepsia en los adultos y la causa

más común de epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos.⁶⁹ En el 75-80% de los pacientes con ELT, las estructuras mesiales (amígdala, formación hipocámpica, corteza entorrinal, circunvolución parahipocámpica) son el lugar del foco epileptógeno^{69,70} y la atrofia del hipocampo causada por la esclerosis temporal mesial la causa más frecuente. De la misma manera, se ha encontrado que la prevalencia de depresión es significativamente más elevada en pacientes con epilepsia que afecta a estructuras temporales mesiales. Por ejemplo, Gilliam y cols.⁷¹ produjeron algunos de los resultados más convincentes documentando la relación entre la gravedad de la depresión y la disfunción del lóbulo temporal. Realizaron espectroscopia protónica por resonancia magnética protónica (1HRMS, del inglés *proton ¹H magnetic resonance spectroscopy*) en 33 pacientes con ELT refractaria, con un promedio de 35 años de edad y una edad media de comienzo de las crisis a los 15 años. La gravedad de la 1HRMS guardaba una relación significativa con la depresión. En un estudio de 60 pacientes con ELT, Quiske y cols. encontraron que los pacientes con esclerosis temporal mesial tenían puntuaciones significativamente más elevadas de depresión en el inventario de Beck que otros pacientes.⁷² Además, Schmitz y cols. encontraron que las puntuaciones más altas del inventario de depresión de Beck se relacionan con una disminución de la perfusión de los lóbulos temporales y frontales en las exploraciones de SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO en un estudio de 40 pacientes con ELT.⁷³

En el transcurso de la última década, se han identificado anomalías funcionales estructurales en pacientes con trastorno depresivo mayor. Sheline y cols. se encuentran entre los primeros investigadores que demostraron la existencia de atrofia bilateral del hipocampo en un análisis de 10 pacientes con TDM recurrente en remisión.⁷⁴ También demostraron que el número total de días deprimidos era un corolario del número de focos de gran tamaño (≥ 4.5 mm de diámetro) y baja intensidad de señal en el hipocampo. Además, sus resultados

mostraron una correlación inversa significativa entre la duración de la depresión y el volumen del hipocampo izquierdo; y en consecuencia, la atrofia del hipocampo se solía reconocer con mayor frecuencia en pacientes con una enfermedad más crónica y activa. Una investigación de mayor tamaño sobre 24 pacientes con TDM en remisión, comparados con controles emparejados según la edad, el sexo y la talla, obtuvo resultados similares,^{75,76} demostrando que los volúmenes de los núcleos centrales de la amígdala se relacionaban con los volúmenes del hipocampo. De manera similar, en una comparación de los volúmenes del hipocampo de 20 pacientes con TDM resistente al tratamiento, 20 pacientes que habían respondido a la terapia y 20 controles sanos, Shah detectó que los pacientes con TDM resistente al tratamiento tenían mayor probabilidad de mostrar atrofia del hipocampo.⁷⁷

Las puntuaciones bajas de memoria verbal demostraban una consecuencia funcional de la lesión del hipocampo. MacQueen y cols. compararon los volúmenes del hipocampo y las pruebas de memoria dependientes del hipocampo entre 20 pacientes con un primer episodio no tratado y controles emparejados de la misma edad,⁷⁸ a la vez que se realizaron las mismas comparaciones entre un segundo grupo de 17 pacientes con episodios depresivos recurrentes, controles emparejados y los pacientes con un episodio depresivo único. Sólo los pacientes con múltiples episodios tenían atrofia del hipocampo; sin embargo, los pacientes con episodios únicos y múltiples tenían déficit de memoria verbal. De una manera similar a la investigación de Sheline, existía una considerable relación entre la duración temporal de la enfermedad depresiva y la gravedad de la atrofia del hipocampo. Bell-McGinty y cols. realizaron una comparación entre el volumen de la formación hipocámpica y la corteza entorrinal de 30 pacientes con TDM y 47 controles emparejados, describiendo una relación inversa entre los volúmenes del hipocampo y la corteza entorrinal y el tiempo transcurrido desde los episodios depresivos iniciales.⁷⁹

Hace poco, Posener y cols. han destacado la necesidad de estudiar la forma del hipocampo además de medir su volumen, puesto que el análisis de la forma puede revelar alteraciones estructurales incluso en ausencia de una disminución del volumen.⁸⁰ En un estudio en el que se comparó la cartografía cerebral multidimensional de 27 pacientes con TDM y 42 controles sanos, estos autores produjeron 10 variables o componentes de la morfología del hipocampo. Aunque no detectaron diferencias de volumen hipocámpico entre los dos grupos, sí que fueron capaces de encontrar una deformación de esta estructura de los pacientes deprimidos que sugería la afectación específica del subículo.

Cambios en la amígdala

Los datos respecto a los cambios volumétricos de la amígdala de los pacientes con TDM son menos sólidos que en el caso de la formación del hipocampo. Una razón evidente de esto es que la amígdala y sus núcleos tienen mucho mayor dificultad técnica que las estructuras del hipocampo. Sheline y cols. compararon el volumen total de la amígdala y de sus núcleos centrales en 20 pacientes con antecedentes de TDM, desprovistos de cualquier trastorno neurológico, y 20 controles emparejados.⁸¹ Los pacientes tenían una reducción bilateral de los volúmenes nucleares de los núcleos amigdalinos, pero no de su volumen total.

Debemos señalar que la magnitud de la atrofia del hipocampo es significativamente mayor en la ELT causada por esclerosis temporal mesial que en el TDM.⁸² Además existen datos que sugieren que la atrofia del hipocampo del TDM puede ser reversible o evitable con terapia con ISRS,⁸³ algo que no sucede en el caso de la ELT. Estas diferencias sugieren vivamente mecanismos patogénicos diferentes mediadores de la atrofia del hipocampo y de la amígdala en estos dos trastornos.

En la esclerosis temporal mesial, los hallazgos neuropatológicos consisten en astrocitosis y pérdida de neuronas más llamativas en CA1 y CA3 y en menor medida en la circunvolu-

ción dentada y el subículo, así como en la corteza entorrinal de la amígdala y la circunvolución parahipocámpica.⁸² Desgraciadamente, se dispone de muy pocos estudios neuropatológicos de la formación hipocámpica en pacientes con TDM primario. Lucassen y cols. llevaron a cabo un estudio neuropatológico de 15 hipocampos en pacientes con antecedentes de TDM y los compararon con 16 controles emparejados, y con 9 pacientes tratados con esteroides (debido a que la elevación de los esteroides se asocia a atrofia del hipocampo). En 11 pacientes deprimidos sobre 15, se identificó apoptosis, rara pero convincente, en la corteza entorrinal, el subículo, la circunvolución dentada, CA1 y CA4. También se encontró apoptosis en 3 pacientes tratados con esteroides y en un control. Sin embargo, no se identificó apoptosis en las células piramidales de CA3.⁸⁴

Sheline y cols. verificaron el impacto terapéutico de los antidepresivos en un reciente análisis de 38 mujeres pacientes de consulta externa con antecedentes de TDM.⁸⁵ Se demostró una relación significativa entre la disminución del volumen del hipocampo y la duración de la depresión no tratada. No obstante, el volumen del hipocampo no mostró relación con la duración del tiempo en que permanecieron deprimidas mientras tomaban medicación antidepresiva o con la exposición a antidepresivos a lo largo de la vida; por lo tanto, estos resultados pueden indicar que los antidepresivos pueden tener un efecto neuroprotector durante la depresión.

Bowley y cols. llevaron a cabo una investigación neuropatológica de la amígdala y la corteza entorrinal, realizando un recuento celular neuronal y glial en los cerebros de 7 pacientes con TDM, 10 con trastorno bipolar y 12 controles.⁸⁵ Existía una considerable disminución de las células gliales y del cociente glia/neuronas en la amígdala izquierda, y en menor medida en la corteza entorrinal izquierda, en las muestras procedentes de pacientes con TDM y las de pacientes con trastorno bipolar no tratados con litio ni ácido valproico.

Anomalías estructurales y funcionales en los lóbulos frontales

La epilepsia del lóbulo frontal también se ha asociado a una prevalencia más alta de depresión, semejante a lo que sucede con la ELT. No resulta sorprendente, dado que la corteza frontal inferior es la diana principal de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y proporciona el input a las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe dorsal. Por lo tanto, parece que la disfunción del lóbulo frontal estaría relacionada con un déficit de la transmisión serotoninérgica, que puede predisponer a la depresión. De hecho, se han identificado alteraciones funcionales de estructuras del lóbulo frontal en la ELT y en particular en pacientes con ELT y depresión comórbida, en los que se ha encontrado una disminución bilateral del metabolismo inferofrontal.⁸⁶⁻⁹⁵ De manera similar, la exploración neuropsicológica con el test de clasificación de cartas de Wisconsin, muy sensible a la disfunción ejecutiva, ha revelado un escaso rendimiento en pacientes con ELT y depresión comórbida.^{91,92}

Las investigaciones con neuroimagen funcional y neuropsicológica han identificado el papel de los lóbulos frontales en la depresión primaria.⁹⁶⁻⁹⁸ En diferentes estudios se han analizado las alteraciones estructurales en determinadas estructuras de los lóbulos frontales, incluida la corteza prefrontal, la circunvolución del cíngulo así como la sustancia blanca. Bremner y cols. analizaron el volumen de la corteza orbitofrontal y otras regiones corticales frontales de 15 pacientes con TDM en remisión comparados con 20 controles, y hallaron que los pacientes con depresión tenían volúmenes corticales orbitofrontales sustancialmente menores.⁹⁹ De manera semejante, Coffey y cols. identificaron volúmenes frontales más pequeños en 48 pacientes ingresados con depresión grave que habían sido derivados a tratamiento con electroshock comparados con 76 controles.¹⁰⁰

Análogamente, la investigación neuropatológica ha observado alteraciones corticales estructurales en los lóbulos frontales de pacientes deprimidos. Rajkowska y cols. encontraron dis-

minuciones del espesor cortical, de los tamaños y las densidades neuronales en las capas II, III y IV en la región orbitofrontal rostral en los cerebros de pacientes deprimidos.¹⁰¹ Se hallaron disminuciones considerables de las densidades gliales en las capas corticales V y VI de la corteza orbitofrontal caudal, y también guardan relación con una disminución de los tamaños neuronales. Por último, la corteza prefrontal dorsolateral mostró una disminución de la densidad y tamaño neuronal y glial en todas las capas corticales.

En pacientes ancianos con depresión, merecen un breve repaso las alteraciones estructurales observadas. Lai y cols. hallaron volúmenes menores de la corteza orbitofrontal bilateral en 20 ancianos con TDM comparados con 20 controles emparejados.¹⁰² También Taylor y cols. describieron volúmenes orbitofrontales más pequeños en 41 pacientes ancianos con TDM que en 40 controles.¹⁰³ Además, estos autores encontraron que los volúmenes disminuidos se asociaban de manera independiente con la afectación cognitiva.¹⁰⁴ En un estudio realizado por Kumar y cols., la magnitud de las alteraciones del volumen prefrontal estaba relacionada con la gravedad de la depresión, y los pacientes ancianos con TDM tenían mayores alteraciones que los que sufrieron depresión menor.¹⁰⁵

Otros mecanismos patogénicos de la depresión en la epilepsia

Una predisposición genética

En pacientes sin epilepsia, el factor de riesgo más frecuente de desarrollar un trastorno depresivo es un antecedente familiar de depresión y, a su vez, la historia familiar de depresión era típica en los pacientes deprimidos con epilepsia. De hecho, se ha encontrado un antecedente familiar de patología psiquiátrica en más del 50% de los pacientes epilépticos que sufren depresión, siendo los trastornos afectivos los más frecuentes.¹⁰⁶ Los pacientes con epilepsia y TDM parecen ser unipolares y tener una pre-

disposición genética comparable a la del trastorno afectivo primario o idiopático.^{106,107}

¿Lateralidad del foco epileptógeno?

A pesar de que se ha propuesto como un parámetro patogénico potencial, sigue siendo objeto de debate la cuestión de la importancia de la lateralidad del foco epileptógeno. Algunos autores sugieren que un foco hemisférico izquierdo puede ser un factor predisponente a la depresión.^{108,109} La investigación con neuroimagen funcional, realizada con tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía de emisión de fotón único (SPECT), ha encontrado un metabolismo más bajo y un flujo sanguíneo menor, respectivamente, en el hemisferio izquierdo que en el derecho en pacientes con epilepsia parcial y una historia de depresión intercrítica.¹¹⁰

Depresión como proceso yatrógeno

Todos los antiepilépticos, incluidos los que tienen propiedades psicótropas positivas, pueden desencadenar síntomas psiquiátricos en pacientes epilépticos, unos con mayor gravedad que otros.^{111,112} El fenobarbital puede provocar depresión y en ocasiones está relacionado con la presencia de ideación suicida o conducta suicida o parasuicida. Otros antiepilépticos en los que se ha descrito el frecuente desencadenamiento de síntomas de depresión son la primidona,⁹⁶ tiagabina, vigabatrina,⁹⁸ felbamato,⁹⁹ topiramato, levotiracetam y zonisamida (ZNS).¹¹³⁻¹²⁰

La identificación de cualquier trastorno depresivo actual o pasado puede tener un importante efecto sobre la amenaza de que se presente un trastorno cognitivo con la exposición al topiramato. De hecho, se han descrito alteraciones cognitivas en el 41% de 592 pacientes de un estudio de politerapia con topiramato¹¹⁹; y un antecedente de trastorno depresivo era un parámetro de predicción significativo de estos trastornos cognitivos.

Depresión tras cirugía de la epilepsia

En las dos últimas décadas, ha ido en aumento el número de notificaciones de trastorno depre-

sivo después de una lobectomía temporal anterior.¹²¹ Es frecuente que los pacientes exhiban una «labilidad emocional» en las primeras 6 semanas después de la intervención, y en general estos síntomas ceden; sin embargo, hasta el 30% de los pacientes muestran síntomas depresivos manifiestos en el transcurso de los primeros 6 meses. Es típico que los síntomas de depresión oscilen entre leves y muy graves, incluidos los intentos de suicidio. En general, el tratamiento farmacológico con antidepresivos es eficaz.¹²² Los pacientes con un antecedente depresivo tienen mayor riesgo, y debería señalarse que este riesgo es independiente del control de las crisis tras la intervención. Por lo tanto, todos los pacientes que se preparan para cirugía de la epilepsia deben ser advertidos de este posible riesgo antes de la operación.

Una causa paradójica «yatrógena» de psicopatología en los pacientes epilépticos incluye el fenómeno de la «normalización forzosa», que consiste en el desarrollo de trastornos psiquiátricos después del cese de las crisis epilépticas.¹²³ Por tanto, una depresión intercrítica puede exacerbarse o presentarse *de novo* en pacientes en los que se ha mejorado el control de las crisis; no obstante, está por determinar la frecuencia de este fenómeno.

Causas psicosociales de depresión

Los pacientes con epilepsia tienen que afrontar y sortear a diario numerosos factores y obstáculos psicosociales. Incluyen: 1) la incapacidad del paciente de aceptar y adaptarse a su proceso.¹²⁴⁻¹²⁸ 2) El estigma relacionado con el diagnóstico de epilepsia y la conocida discriminación a la que se enfrentan los pacientes. 3) La falta de control de la propia vida como consecuencia de la aparición impredecible de crisis epilépticas.¹²⁹ 4) La falta de apoyo social al paciente, y la necesidad de realizar importantes adaptaciones en el estilo de vida, como dejar de conducir, cambiar de trabajo o aumentar las precauciones contra las crisis.¹³⁰⁻¹³⁴ Cualquiera de ellos o la combinación de estos factores puede tener como consecuencia una reacción de adaptación *inicial* con rasgos depresivos y de ansie-

dad, pero es importante que *por sí sola* dé lugar a un trastorno depresivo *crónico*. Los pacientes que muestran un trastorno depresivo comórbido también pueden tener menos capacidad de afrontar estos obstáculos. Además, en estudios neuropsicológicos, incluso los pacientes epilépticos de inteligencia normal han demostrado tener algún grado menor de flexibilidad en el procesamiento mental que los controles normales.^{135,136}

Por desgracia, durante muchos años los clínicos y los pacientes han atribuido y explicado el estado de ánimo deprimido de sus pacientes como una «reacción normal» a los numerosos obstáculos sociales y personales debidos a la epilepsia. Como se ha señalado anteriormente, sin embargo, este episodio «reactivo» inicial suele ser autolimitado en el tiempo. En consecuencia, un estado depresivo que persiste al cabo de varios meses ya no puede ser diagnosticado desde el punto de vista clínico como un proceso reactivo «normal» y justifica una valoración psiquiátrica detallada.

Se ha realizado una amplia investigación sobre la evolución desde un estado de estrés crónico a un trastorno depresivo. Se ha sugerido, a partir de varios modelos animales de depresión, que la evolución de los síntomas depresivos según un paradigma de «estrés crónico» puede ayudar a demostrar cómo la exposición a obstáculos repetidos y al azar (algo similar a la aparición de las crisis) puede terminar por provocar un trastorno depresivo en los animales y probablemente también en los seres humanos.¹³⁷ Willner y cols. ilustraron el modelo de estrés crónico leve de la depresión, que se desarrolla aplicando al azar diversas formas de estrés a las ratas, como descargas leves incontrolables en las patas, cambios en las condiciones de alojamiento, privación de alimento y de agua, inversión de los períodos de luz/oscuridad, exposición a ruido y luz brillante u obligándolas a nadar en agua fría.¹³⁸ Al cabo de 2-3 semanas de exposición a estos factores estresantes, las ratas comenzaron a mostrar alteraciones de conducta, por ejemplo: 1) disminución de la actividad en campo abierto;

2) menor sensibilidad a las recompensas, como la disminución del consumo de solución de sacarosa, y 3) alteraciones del sueño, incluida una reducción de la latencia hasta el primer período REM (marcador biológico de depresión en seres humanos). Estas alteraciones de la conducta continuaron durante meses y se consideraron el equivalente a los síntomas depresivos y, lógicamente, mejoraron después del tratamiento con fármacos antidepresivos.

En consecuencia, es imprescindible que abandonemos la idea de que los trastornos afectivos son un fenómeno «normal» que no requiere tratamiento, incluso aunque sigamos explicando la presencia de un trastorno afectivo como un proceso «reactivo». Si, además del impacto de la exposición al estrés crónico, tuviéramos en cuenta las consecuencias conductuales de las alteraciones de neurotransmisores relacionadas con el proceso epiléptico, la consecuencia sería que los trastornos epilépticos que afectan a estructuras límbicas podrían contribuir al desarrollo de trastornos afectivos.

Tratamiento de la depresión en la epilepsia

A pesar de su prevalencia relativamente alta, el tratamiento de la depresión de la epilepsia sigue siendo un «territorio inexplorado». De hecho, la suposición *no verificada* de que «los pacientes con depresión y epilepsia deberían responder de la misma manera a los fármacos antidepresivos que los deprimidos no epilépticos» ha sido el fundamento del tratamiento de estos pacientes. Es sorprendente que sólo exista un *único* estudio doble ciego controlado con placebo, publicado en 1979, en el que se comparó la eficacia de la mianserina (que ya no está disponible en los Estados Unidos), la amitriptilina y un placebo en pacientes epilépticos con TDM.¹³⁹

Parece hasta cierto punto increíble que los psiquiatras o los neurólogos, dada la presentación clínica atípica de la depresión en un elevado número de pacientes, no se hayan cuestionado

la necesidad de evaluar su tratamiento de una manera más científica. La cuestión se complica todavía más por una cierta reticencia a emplear psicotropos en estos pacientes, debido al «potencial epileptógeno» descrito con varios antidepresivos.¹⁴⁰⁻¹⁴³

Antes de empezar un tratamiento farmacológico antidepresivo en un paciente, se deben descartar las siguientes causas del episodio depresivo. 1) El episodio depresivo apareció después de la suspensión de un antiepiléptico con propiedades estabilizadoras del ánimo como carbamazepina, ácido valproico o lamotrigina.¹⁴⁴ En este caso, la reintroducción del antiepiléptico o de otro estabilizador del ánimo puede bastar para lograr el estado de eutimia. 2) El episodio depresivo apareció después de introducir o aumentar la dosis de un antiepiléptico con propiedades psicótropas negativas conocidas. En estos casos, la disminución de la dosis o la suspensión del antiepiléptico debería facilitar la remisión de los síntomas. Sin embargo, cuando el antiepiléptico ha obtenido el control más eficaz de las crisis hasta la fecha, puede ser necesario que los clínicos traten sintomáticamente el trastorno depresivo. De hecho, es posible contrarrestar con un antidepresivo el desencadenamiento del episodio depresivo con antiepilépticos de propiedades psicótropas negativas, tales como el fenobarbital, la primidona, el topiramato y el levetiracetam. A menudo se trata a estos pacientes con un ISRS, como la sertralina o la paroxetina, para el episodio depresivo.

Las variables relacionadas con un aumento del riesgo de aparición de crisis, después de la exposición a antidepresivos en pacientes no epilépticos, incluyen: 1) concentraciones plasmáticas elevadas. De hecho, no existen informes en la bibliografía de crisis epilépticas inducidas por ATC a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan crisis epilépticas inducidas por fármacos después de ingerir dosis terapéuticas de ATC son metabolizadores lentos de estos fármacos; 2) incrementos rápidos de dosis; 3) existencia de otros fármacos de efecto

proconvulsivo; y 4) la presencia de patología del SNC, EEG anormal e historia personal y familiar de epilepsia.¹⁴⁰⁻¹⁴³ Por tanto, los pacientes deberían empezar por dosis bajas con incrementos pequeños hasta alcanzar la respuesta clínica objetiva, minimizando así el riesgo de producir y/o empeorar las crisis.

Sin embargo, el riesgo real de que los antidepresivos exacerben las crisis en pacientes epilépticos es pequeño, y no debe frenar o impedir que se inicie el tratamiento. En un estudio realizado en el Rush Epilepsy Center, se describió que la sertralina empeoraba *definitivamente* las crisis en sólo 1 de cada 100 pacientes,³⁰ mientras que en otros 5 pacientes se relacionó un incremento transitorio de la frecuencia de crisis con este antidepresivo, con una causalidad probable, pero no definida. De de estos 5 pacientes, 4 mantuvieron el tratamiento con sertralina, después de ajustar la dosis de su antiepiléptico, y ninguno de ellos sufrió más exacerbación de las crisis. Además, Blumer y Zielinski han demostrado el empleo de ATC solo y ATC combinado con ISRS sin empeoramiento de las crisis epilépticas.⁴⁰ No se tiene noticia de que los pacientes no epilépticos experimenten crisis con los IMAO. Los fármacos antidepresivos con los efectos proconvulsivos más graves son el bupropion, la maprotilina y la amoxapina, y no se deben utilizar para tratar epilépticos.^{143,145}

Interacciones farmacocinéticas entre antidepresivos y antiepilépticos

La mayoría de los antidepresivos se metabolizan en el hígado y su metabolismo se acelera en presencia de antiepilépticos inductores enzimáticos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y topiramato y oxcarbazepina a dosis elevadas. Este efecto farmacocinético no se ha observado con los nuevos antiepilépticos como la gabapentina y lamotrigina, si bien el topiramato y la oxcarbazepina pueden producir un ligero efecto inductor de enzimas hepáticas. Es posible que sea necesario ajustar según la necesidad la dosis de antidepresivo. A la inversa, determinados antidepresivos pueden modificar

el metabolismo de los antiepilépticos. De forma específica, varios antidepressivos de la familia de los ISRS son inhibidores de una o más isoenzimas del sistema del citocromo P450. Éstos incluyen la fluoxetina, la paroxetina, la fluvoxamina y, en menor medida, la sertralina.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Sin embargo, el citalopram no tiene interacciones farmacocinéticas con los antiepilépticos.

Elección del antidepressivo

Antes de iniciar cualquier antidepressivo, el clínico debe saber si el episodio depresivo de su paciente forma parte de una enfermedad bipolar, puesto que la introducción de este tipo de fármacos puede desencadenar un episodio maniaco o hipomaniaco en estos pacientes, y empeorar a largo plazo la evolución del trastorno bipolar, sobre todo en los cicladores rápidos.¹⁵⁰ En los pacientes con enfermedad bipolar la primera línea de tratamiento debe ser un estabilizador del ánimo. Sin embargo, dados los potenciales efectos adversos del litio en pacientes con epilepsia, los clínicos deberían considerar utilizar antiepilépticos con propiedades estabilizadoras del ánimo, como la lamotrigina, en la que se han demostrado propiedades antidepressivas en la enfermedad bipolar,¹⁵¹⁻¹⁵⁴ la carbamazepina o el ácido valproico.¹⁵¹

Cuando se considera el potencial de efectos adversos de los antidepressivos, el tratamiento de primera línea de los pacientes deprimidos con epilepsia debería ser un ISRS. Son seguros en cuanto a la propensión a las crisis epilépticas, la probabilidad de que provoquen la muerte después de una sobredosis es menor, y poseen un perfil favorable de efectos adversos. Además, los resultados positivos en el trastorno distímico así como en los síntomas de irritabilidad y baja tolerancia a la frustración hacen que este grupo de fármacos sea más atractivo para los pacientes con epilepsia. Como ISRS de primera línea se pueden emplear el citalopram o la sertralina por sus interacciones farmacocinéticas mínimas o ausentes con los antiepilépticos.¹⁵⁵ Se puede empezar por una dosis de 25-50 mg de sertralina con incrementos de dosis de 50 mg cada 3 semanas hasta lograr los efectos terapéuti-

cos deseados, alcanzar una dosis máxima de 200 mg/día o comiencen a aparecer efectos negativos.

Recientemente, los psiquiatras han promovido utilizar antidepressivos con propiedades serotoninérgicas y noradrenérgicas en el tratamiento de pacientes no epilépticos con depresión.¹⁵⁵ En nuestro centro, hemos llevado a cabo estudios abiertos con venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de NA y 5HT en pacientes con epilepsia parcial y trastorno distímico o depresión mayor. A dosis entre 75 y 225 mg/día, observamos mejorías de los síntomas, incluso en pacientes que no habían respondido a ensayos con ISRS, mientras que ninguno de los 76 pacientes experimentó un empeoramiento de sus crisis. No obstante, es necesario todavía reproducir estos hallazgos en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. En la actualidad, se está empleando este fármaco como antidepressivo de primera línea o en pacientes que no responden a ISRS.

Los ATC producen potentes resultados clínicos, pero los efectos cardiotoxicos y las complicaciones graves en caso de sobredosis los convierten en antidepressivos de segunda línea. Blumer ha publicado informes anecdóticos acerca de la utilidad de dosis bajas de ATC en pacientes con epilepsia y trastorno disfórico intercrítico.³² En su investigación, utilizó ATC, en general imipramina, a dosis de 100-150 mg diarios. Además, Blumer ha publicado sobre la eficacia de los «dobles antidepressivos» en pacientes con epilepsia refractarios a los ATC.³² También ha señalado que esto es un problema clínico raro, incluso con dosis bajas de ATC, que se observa en alrededor del 15% de los pacientes con un trastorno disfórico intercrítico.

Entre otros fármacos psicótopos, de uso frecuente en el tratamiento de los trastornos afectivos, se debe prestar una atención especial al empleo de litio cuando se inicia en pacientes con epilepsia, puesto que está erizado de diversos problemas.¹⁵⁶ Entre ellos se encuentran modificaciones de los registros del EEG y propiedades proconvulsivas en pacientes no epilépticos.¹⁵⁷ La neurotoxicidad por litio

y el aumento relacionado del riesgo de crisis epilépticas se incrementa con el empleo simultáneo de fármacos neurolépticos, en presencia de alteraciones del EEG o si existe antecedente de un trastorno del SNC. Además, el litio se puede asociar a neurotoxicidad si se administra combinado con carbamazepina, incluso cuando las concentraciones de ambos están en límites terapéuticos. Esta interacción farmacodinámica se presenta en forma de síntomas de mareo, diplopía, visión borrosa y cansancio, y requiere disminuir la dosis de carbamazepina o cambiar a otro antiepiléptico.

Un secreto bien guardado de la medicina es la seguridad del empleo de la terapia electroconvulsiva (TEC) en pacientes con epilepsia: ¡no está contraindicada!¹⁵⁸ Merece la pena considerarla en pacientes con epilepsia y depresión muy grave que no responden a antidepresivos, o en bipolares cicladores rápidos que no han obtenido respuesta con fármacos estabilizadores del ánimo.¹⁵⁷ Blackwood y cols. encontraron que la incidencia de crisis epilépticas en pacientes después del tratamiento con TEC no era más elevada que en la población general.¹⁵⁸ De hecho, varios estudios han mostrado que la TEC aumenta el umbral convulsivógeno un 50-100%.¹⁵⁹⁻¹⁶⁵

Además de la intervención farmacológica, no se debe pasar por alto el valor de la psicoterapia en el tratamiento de la depresión en pacientes epilépticos. La orientación y la psicoterapia pueden resultar muy útiles para ayudar al paciente a manejar los factores estresantes y las limitaciones de vivir con epilepsia. El tipo de psicoterapia utilizado debe adaptarse a las necesidades del paciente concreto. Puede tener valor incluir a la familia del paciente u otras personas significativas en el proceso.¹⁶⁶

► CONCLUSIÓN

La depresión es una comorbilidad bastante frecuente e importante de la epilepsia y tiene un efecto adverso sustancial sobre la calidad de

vida de estos pacientes. La potencial relación bidireccional, o la existencia de mecanismos patogénicos comunes que conectan estos dos trastornos, pueden condicionar también la eficacia de los antiepilépticos en el tratamiento de pacientes con trastornos afectivos. Hemos de explorar si la manifestación de depresión es un «marcador biológico» de un trastorno epiléptico resistente, considerando los datos y dado que se ha identificado sistemáticamente una prevalencia mayor de depresión en pacientes con crisis mal controladas.

La depresión es infradiagnosticada e insuficientemente tratada en pacientes epilépticos. Los datos controlados sobre la eficacia de los tratamientos farmacológico y no farmacológicos son escasos o inexistentes, además muchos médicos tienen temores infundados a utilizar psicotropos en pacientes epilépticos. ¡Hace tiempo se debería haber realizado un esfuerzo concertado y bien coordinado de investigar sobre el tratamiento de la depresión en la epilepsia!

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanner AM, Balabanov A. Depression in Epilepsy: How closely related are these two disorders? *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S27-S39.
2. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: Findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996;37(2):148-161.
3. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, et al. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: A community-based study. *Br J Gen Pract* 1999;49(440):211-214.
4. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry* 1987;151:95-101.
5. Blum D, Reed M, Metz A. Prevalence of major affective disorders and manic/hypomanic symptoms in persons with epilepsy: A community survey. *Neurology* 2002;(Suppl 3):A-175.
6. Indaco A, Carrieri P, Nappi C. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;12:45-50.

7. Victoroff J, Benson F, Grafton S. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994;51:155–163.
8. Blumer D. Epilepsy and disorders of mood. In: Smith D, Treiman D, Trimble M (eds.), *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. New York: Raven Press, 1991, p. 185.
9. Robertson M. Depression in patients with epilepsy: An overview. *Sem Neurol* 1991;11: 182–189.
10. Roy A. Some determinants of affective symptoms in epileptics. *Can J Psychiatry* 1979;24: 554–556.
11. Altshuler L. Depression and epilepsy. In: Devinsky O, Theodore W (eds.), *Epilepsy and Behavior*. New York: Wiley-Liss, 1991, p. 47.
12. Dodrill C, Batzel L. Interictal behavioral features of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:S64–S72.
13. Robertson M. Carbamazepine and depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:23–35.
14. Gilliam F, Kanner AM. The treatment of depression in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002;3:6.
15. Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel J, Pedley TA (eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997.
16. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, et al. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20(4):232–236.
17. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, et al. Cause-specific mortality in epilepsy: A cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1062–1068.
18. Hauser WA, Annegers JK, Elvenback IR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1980;21: 399–412.
19. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet*. 1994;344: 918–921.
20. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
21. Kanner AM, Barry JJ. Depression and psychotic disorders associated with epilepsy: Are they unique? *Epilepsy Behav* 2001;2:170–186.
22. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:471–476.
23. Williams D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain* 1956;79:29–67.
24. Weil A. Depressive reactions associated with temporal lobe uncinate seizures. *J Nerv Ment Dis* 1955;121:505–510.
25. Daly D. Ictal affect. *Am J Psychiatry* 1958;115: 97–108.
26. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708–713.
27. Hancock J, Bevilacqua A. Temporal lobe dysrhythmia and impulsive or suicidal behavior. *South Med J* 1971;64:1189–1193.
28. Anatassopoulos G, Kokkini D. Suicidal attempts in psychomotor epilepsy. *Behav Neuropsychiatry* 1969;1:11–16.
29. Méndez MF, Cummings J, Benson D, et al. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766–770.
30. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1(2):100–105.
31. Kraepelin E. *Psychiatrie*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, Vol. 3, 1923.
32. Blumer D, Altshuler LL. Affective disorders. In: Engel J, Pedley TA (eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998, pp. 2083–2099.
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Social Clin Psychol* 1967;6:278–269.
34. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
35. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8(2):88–92.
36. Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy [see comments]. *Arch Neurol* 1995;52(10):997–1003.
37. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, et al. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997;38(2):233–236.
38. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S9–S19.
39. Currie S, Heathfield K, Henson R. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain* 1971;92:173–190.

40. Blumer D, Zielinski J. Pharmacologic treatment of psychiatric disorders associated with epilepsy. *J Epilepsy* 1988;1:135–150.
41. Lewis A. Melancholia: A historical review. *J Mental Sci* 1934;80:1–42.
42. Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990;6:66–81.
43. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246–249.
44. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Hauser WA, Olafsson E. Depression is a risk factor for epilepsy in children. *Epilepsia* 1998;39:222A.
45. Duman RS. The neurochemistry of depressive disorders. In: Charney DS, Nesler EJ, eds. *Neurobiology of Mental Illnesses*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004:421–439.
46. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509–522.
47. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:317–356.
48. Lehmann A. Audiogenic seizures data in mice supporting new theories of biogenic amines mechanisms in the central nervous system. *Life Sci* 1967;6:1423.
49. Meldrum BS, Anlezark GM, Adam HK, et al. Anticonvulsant and proconvulsant properties of viloxazine hydrochloride: Pharmacological and pharmacokinetic studies in rodents and epileptic baboon. *Psychopharmacology (Berlin)* 1982;76:212.
50. Polc P, Schneeberger J, Haefely W. Effects of several centrally active drugs on the sleep wakefulness cycle of cats. *Neuropharmacology* 1979;18:259.
51. Piette Y, Delaunois AL, De Shaepdryver AF, et al. Imipramine and electroshock threshold. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963;144:293.
52. Yanagita T, Wakasa Y, Kiyohara H. Drug-dependence potential of viloxazine hydrochloride tested in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;12:155.
53. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;358:19.
54. Dailey JW, Reith MEA, Yan QS, et al. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats; dose response relationships. *Neurosci Lett* 1997;227:13.
55. Naritokku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53.
56. Browning RA, Clark KB, Naritoku DK, et al. Loss of anticonvulsant effect of vagus nerve stimulation in the pentylenetetrazol seizure model following treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxy-tryptamine. *Soc Neurosci* 1997;23: 2424.
57. Maynert EW, Marczynski Tj, Browning RA. The role of the neurotransmitters in the epilepsies. In: Friedlander WJ (ed.), *Advance in Neurology*. New York: Raven Press, 1975, p. 79.
58. Naidoo D. The effects of reserpine (serpasil) on the chronic disturbed schizophrenic: A comparative study of rauwolfia alkaloids and electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis* 1956:123.
59. Noce RH, Williams DB, Rapaport W. Reserpine (serpasil) in management of the mentally ill. *JAMA* 1955;158:11.
60. Tasher DC, Chermak MW. The use of reserpine in shock-reversible patients and shock-resistant patients. *Ann N Y Acad Sci* 1955;61:108.
61. Berg S, Gabriel, AR, Impastato DJ. Comparative evaluation of the safety of chlorpromazine and reserpine used in conjunction with ECT. *J Neuropsychiatry* 1959;1:104.
62. Fromm GH, Rosen JA, Amores CY. Clinical and experimental investigation of the effect of imipramine on epilepsy. *Epilepsia* 1971;12:282.
63. Fromm GH, Wessel HB, Glass JD, et al. Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures. *Neurology* 1978;28:953.
64. Fromm GH, Amores CY, Thies W. Imipramine in epilepsy. *Arch Neurol* 1972;27:198.
65. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, et al. Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983;33:66.
66. Favale E, Rubino V, Mainardi P, et al. The anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology* 1995;45:1926.
67. Perini GI, Tosiu C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorder in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:601–605.

68. Méndez M, Engebret D, Doss R. The relationship of epileptic auras and psychological attributes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:287–292.
69. Semah F, Pierot MC, Adam C. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrences? *Neurology*. 1998;51:1256–1262.
70. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314–319.
71. Gilliam F, Maton B, Martin RC, et al. Extent of 1H spectroscopy abnormalities independently predicts mood status and quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(Suppl):54.
72. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121–125.
73. Schmitz EB, Moriarty J, Costa JC, et al. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: Interactions between depression, obsessiveness, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(5):458–463.
74. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(9): 3908–3913.
75. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19(12):5034–5043.
76. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999;19(12):5034–5043.
77. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, et al. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998;172:527–532.
78. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(3):1387–1392.
79. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, et al. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: Long term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002;159(8): 1424–1427.
80. Posener JA, Wang L, Price JL, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:83–89.
81. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998;9(9):2023–2028.
82. Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL. Hippocampal sclerosis. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997, pp. 133–155.
83. Sheline YI, Gado MH, Kramer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1516–1518.
84. Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, et al. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 2001; 158:453–468.
85. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, et al. Low Glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*; 2002;52(5):404–412.
86. Seidenberg M, Hermann BP, Noe A. Depression in temporal lobe epilepsy: A possible role for associated frontal lobe dysfunction? In: Sackellares JC, Berent S (eds.), *Psychological Disturbances in Epilepsy*. Newton, MA: Butterworth-Heinemann, 1996, pp. 143–157.
87. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET. Epilepsy, frontal lobes and personality. *Biol Psychiatry* 1987;22:1055–1057.
88. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET. Wisconsin card sorting test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988;10:467–476.
89. Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: Effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17: 809–819.
90. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, et al. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:369–376.
91. Corcoran R, Upton D. A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex* 1993;29:293–304.
92. Horner MD, Flashman LA, Freides D, et al. Temporal lobe epilepsy and performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:310–113.
93. Hempel A, Risse GL, Mercer K, et al. Neuropsychological evidence of frontal lobe dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 5):119.
94. Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, et al. Prefrontal asymmetric interictal glucosa hypometabolism and

- cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;12: 2283–2294.
95. Menzel C, Grunwald F, Klemm E, et al. Inhibitory effect of mesial temporal partial seizures onto frontal neocortical structures. *Acta Neurol Belg* 1998;98:327–331.
 96. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, et al. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:211–218.
 97. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of the prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243–250.
 98. Starkstein SE, Robinson RG. Depression and frontal lobe disorders. In: Miller BL, Cummings JL (eds.), *The Human Frontal Lobes, Functions and Disorders*. New York: The Guilford Press, 1998, pp. 3–26, 537–546.
 99. Bremner JD, Vithilingham M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:273–279.
 100. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:7–16.
 101. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45(9):1085–1098.
 102. Lai T, Payne ME, Byrum CE, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):971–975.
 103. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, et al. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biol Psychiatry* 2003;53(2):144–149.
 104. Taylor WD, MacFall Jr, Steffens DC, et al. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(3):539–544.
 105. Kumar A, Zhisong J, Warren B, et al. Late-onset minor and major depression: Early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(13):7654–7658.
 106. Robertson M. Carbamazepine and depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:23–35.
 107. Indaco A, Carrieri P, Nappi C. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992;12:45–50.
 108. Septien L, Giroud M, Didi-Roy R. Depression and partial epilepsy: Relevance of laterality of the epileptic focus. *Neurol Res* 1993;15:136–138.
 109. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, et al. Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1990;47:284–288.
 110. Bromfield E, Altshuler L, Leiderman D. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990;31:625.
 111. Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy. Reactions to antiepileptic drugs: A multicenter survey of clinical practice. *Epilepsia* 1986;27:323–330.
 112. McConnell H, Duncan D. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. In: McConnell H, Snyder P (eds.), *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998, pp. 245.
 113. Brent D, Crumrine P, Varma R. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987;80:909–917.
 114. Ferrari N, Barabas G, Matthews W. Psychological and behavioral disturbance among epileptic children treated with barbiturate anticonvulsants. *Am J Psychiatry* 1983;140(1):112–113.
 115. Smith D, Collins J. Behavioral effects of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. *Epilepsia* 1987;28:598.
 116. Barabas G, Matthews W. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. *Pediatrics* 1988;82:284–285.
 117. Ring H, Reynolds E. Vigabatrin and behavior disturbance. *Lancet* 1990;335:970.
 118. McConnell H, Duffy J, Cress K. Behavioral effects of felbamate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:323.
 119. Kanner AM, Faught E, French J, et al. Psychiatric adverse events caused by topiramate and lamotrigine: A postmarketing prevalence and risk factor study. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 7):169.
 120. Mula M, Trimble MR, Yuen A, et al. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology* 2003;61:704–706.
 121. Savard G, Andermann LF, Reutens D, et al. Epilepsy, surgical treatment and postoperative psychiatric complications: A re-evaluation of the evidence. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.), *Forced Normalization and Alternative Psychosis of Epilepsy*. Petersfield: Writson Biomedical Publishing, 1998, pp. 179–192.
 122. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, et al. Psychiatric outcome for temporal lobectomy for

- epilepsy: Incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39:478–486.
123. Robertson M. Forced normalization and the aetiology of depression in epilepsy. In: Trimble MR, Schmitz B (eds.), *Forced Normalization and Alternative Psychosis of Epilepsy*. Petersfield: Writson Biomedical Publishing, 1998, pp. 143–168.
 124. Chaplin J, Yopez R, Shorvon S. A quantitative approach to measuring the social effects of epilepsy. *Neuroepidemiology* 1990;9:151–158.
 125. Dell J. Social dimension of epilepsy: Stigma and response. In: Whitman S, Hermann B (eds.), *Psychopathology in Epilepsy: Social Dimensions*. New York: Oxford University Press, 1986.
 126. Jacoby A. Felt versus enacted stigma: A concept revisited. *Soc Sci Med* 1994;38:269–274.
 127. Scambler G. Sociological aspects of epilepsy. In: Hopkins A (ed.), *Epilepsy*. New York: Demos, 1987.
 128. DeVellis R, DeVellis B, Wallston B. Epilepsy and learned helplessness. *Basic Appl Soc Psychol* 1980;1:241–253.
 129. Hermann B, Whitman S. Psychosocial predictors of interictal depression. *J Epilepsy* 1989;2:231–237.
 130. Dodrill C. Neuropsychology. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D (eds.), *A Textbook of Epilepsy*, 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1993.
 131. Craig C, Oxley J. Social aspects of epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A, Oxley J (eds.), *A Textbook of Epilepsy*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1988.
 132. Goldstein J, Seidenberg M, Peterson R. Fear of seizures and behavioral functioning in adults with epilepsy. *J Epilepsy* 1990;3:101–106.
 133. Mittan R. Fear of seizures. In: Whitman S, Hermann B (eds.), *Psychopathology in Epilepsy: Social Dimensions*. New York: Oxford University Press, 1986.
 134. Roth D, Goode K, Williams V. Physical exercise, stressful life experience, and depression in adults with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:1248–1255.
 135. Brown S, Reynolds E. Cognitive impairment in epileptic patients. In: Reynolds E, Trimble M (eds.), *Epilepsy and Psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, p. 147.
 136. Sorensen A, Hansen H, Hogenhaven H. Ego functions in epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:211–221.
 137. Holsboer F. Animal models of mood disorders. In: Charney DS, Nesler EJ, Bunney BS (eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press, 1999, pp. 317–332.
 138. Willner P, Muscat R, Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1992;16: 525–534.
 139. Robertson M. Depression in patients with epilepsy: An overview and clinical study. In: Trimble M (ed.), *The Psychoepidemiology of Epilepsy*. New York: John Wiley and Sons, 1985, p. 65.
 140. Rosenstein D, Nelson J, Jacobs S. Seizures associated with antidepressants: A review. *J Clin Psychiatry* 1993;54:289–299.
 141. Preskorn S, Fast G. Tricyclic antidepressant induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160–162.
 142. Curran S, DePauw. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Safety* 1998;18:125–133.
 143. Swinkels J, Jonghe F. Safety of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9(Suppl 4):19–25.
 144. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, et al. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. *Neurology* 1994;44:55–61.
 145. Spiller H, Ramoska E, Krenzelok E. Bupropion overdose: A 3-year multicenter retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994;12:43–45.
 146. Grimsley S, Jann M, Carter J. Increased carbamazepine plasma concentration after fluoxetine co-administration. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:10–15.
 147. Pearson H. Interaction of fluoxetine with carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 1990;51:126.
 148. Fritze J, Unsorg B, Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:583–584.
 149. American Psychiatric Association. Guidelines for the treatment of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2002;159(Suppl 4):1–50.
 150. Anticonvulsants for the treatment of manic depression. *Cleve Clin J Med* 1989;56:756–761.
 151. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, et al. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:522–527.
 152. Fogelson DL, Sternbach H. Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:271–273.
 153. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:185–189.

154. Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger AB, Kanner AM (eds.), *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Philadelphia, PA: Lippinkott Williams & Wilkins, 2001, pp. 45–72.
155. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Mood stabilizers. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005:237–243.
156. Bell AJ, Cole A, Eccleston D, et al. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *Br J Psychiatry* 1993;162:688–692.
157. Post R, Putnam F, Uhde T. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: Implications for its mechanisms of action in affective illness. In: Malitz S, Sackeim H (eds.), *Electroconvulsive Therapy: Clinical and Basic Research Issues*. New York: New York Academy of Sciences, 1986.
158. Blackwood DHR, Cull RE, Freeman CP, et al. A study of the incidence of epilepsy following ECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:1098–1102.
159. Abrams R. Electroconvulsive therapy in the high-risk patient. In: Abrams R (ed.), *Electroconvulsive Therapy*. New York: Oxford University Press, 1997, pp. 81–113.
160. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999;15:5–26.
161. Viparelli U, Viparelli G. ECT and grand mal epilepsy. *Convulsive Ther* 1992;8:39–42.
162. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, et al. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry* 1995;37:777–788.
163. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, et al. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry* 1983;18: 1301–1310.
164. Regenold WT, Weintraub D, Taller A. Electroconvulsive therapy for epilepsy and major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 180–183.
165. Fink M, Kellner C, Sackheim HA. Intractable seizures, status epilepticus and ECT. *JECT Lett* 1999;15:282–284.
166. Gilliam RA. Refractory epilepsy: An evaluation of psychological methods in outpatient management. *Epilepsia* 1990;31:427–432.

SECCIÓN V

*Enfermedades
inmunológicas
e infecciosas*

CAPÍTULO 15

Depresión en el cáncer: mecanismos, consecuencias y tratamiento

CHARLES L. RAISON, JANINE GIESE-DAVIS, ANDREW H. MILLER
Y DAVID SPIEGEL

► INTRODUCCIÓN

Un diagnóstico de cáncer es uno de los sucesos más penosos de la vida, y a menudo quedan, como restos del naufragio, calendarios y proyectos vitales a largo plazo que uno daba por seguros. Las antiguas certidumbres son sustituidas por unas perspectivas muy reales de malestar psicológico prolongado, sufrimiento físico y un futuro acortado. Aunque sólo la mitad de todas las personas diagnosticadas de cáncer morirán como consecuencia del mismo, todas se enfrentan a una crisis existencial en el momento del diagnóstico. Estos factores, combinados con nuestro propio temor al cáncer, favorecen la suposición de los clínicos, a menudo no contrastada, de que la depresión es una reacción normal a la enfermedad. Sorprendentemente, sin embargo, a pesar de que las tasas de prevalencia son superiores a las de las personas sanas desde el punto de vista médico,¹ la mayor parte de los pacientes con cáncer no desarrolla depresión mayor, lo cual sugiere que el cáncer es un factor de riesgo, pero no una causa de depresión inevitable.² En lugar de excusarse o explicarse como una reac-

ción natural a la enfermedad, la aparición de una depresión en los pacientes con cáncer debe ser motivo de preocupación clínica y una indicación de intervenir a tiempo. De hecho, cada vez está más claro que incluso cuadros depresivos leves tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida, el cumplimiento del tratamiento y la morbilidad de los pacientes con cáncer. Además, los datos sugieren que, más allá de estas preocupaciones, la depresión puede contribuir a —o ser reflejo de— procesos fisiológicos que pueden acelerar la mortalidad en respuesta a la terapia anticancerosa.^{1,3,4} Por fortuna cada vez hay más datos que demuestran la eficacia de los tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos de la depresión en pacientes con cáncer.

Este capítulo revisará los conocimientos actuales respecto a la relación bidireccional entre depresión y cáncer, centrándose en los desarrollos teóricos recientes que tienen implicaciones terapéuticas prácticas. A este respecto llaman especialmente la atención los datos emergentes acerca del papel de los procesos fisiológicos (en especial la rama inflamatoria del sistema inmunitario y el sistema de res-

puesta hormonal de estrés) en el desarrollo de los síntomas emocionales y físicos de la depresión. Después de esta discusión, se analizarán intervenciones farmacológicas y psicosociales para la depresión y los síntomas relacionados (p. ej., el cansancio). Sin embargo, antes de cualquier discusión respecto a mecanismos etiológicos o estrategias terapéuticas, será necesario revisar cuestiones referentes a la mejor forma de conceptualizar la depresión en el contexto del cáncer, puesto que, como se verá, la forma de definir la depresión en pacientes con cáncer afecta de manera significativa a la frecuencia de su diagnóstico y tratamiento.

► DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Enfoque inclusivo frente a exclusivo

Desde hace mucho se reconoce que el diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer es muy problemático como consecuencia de la llamativa superposición sintomática entre la enfermedad y la depresión.² A este respecto resultan especialmente relevantes los síntomas neurovegetativos de depresión, que a menudo son provocados de forma directa por procesos fisiopatológicos intrínsecos de la propia enfermedad o por modalidades de tratamiento simultáneas, como la quimioterapia o la radioterapia. Estos síntomas incluyen cansancio, anorexia, adelgazamiento, pérdida de la libido, alteraciones del sueño y lentitud psicomotora. Así, la cuestión a la que se enfrenta el clínico es saber cuándo se deben contabilizar los síntomas neurovegetativos como indicativos del diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer, si es que hay que hacerlo, y en qué ocasiones estos síntomas pueden ser simplemente un indicio de que el paciente está enfermo. La forma de contestar a esta pregunta tiene consecuencias importantes sobre la prevalencia de depresión en pacientes con cáncer y afecta a cuándo un clínico considera apropiado el tratamiento.

En los últimos años han propuesto estrategias opuestas para resolver esta cuestión (Tabla 15-1). En su formulación más sencilla, asumen dos formas: un enfoque inclusivo, que contabiliza todos los síntomas depresivos que figuran en la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV)⁵ como indicativos de depresión, con independencia de la etiología hipotética, y un enfoque exclusivo que elimina los síntomas neurovegetativos cuándo sería probable que estos síntomas obedecieran a la enfermedad de base.⁶ Los perfeccionamientos de estos enfoques sencillos comprenden: 1) sustitución de los síntomas neurovegetativos eliminados por otros síntomas emocionales (manteniendo de este modo sin modificar el número total de síntomas diagnósticos requeridos) y 2) dando más importancia a la evolución temporal para determinar si los síntomas neurovegetativos están relacionados con la depresión o con la enfermedad. En términos de las estrategias de sustitución de síntomas, un enfoque, citado a menudo, propuesto por Endicott plantea sustituir el aspecto lloroso/deprimido por alteraciones en el peso o apetito, aislamiento social/disminución del habla por las alteraciones del sueño, la rumiación/pena de sí mismo/y el pesimismo por la astenia/pérdida de energía, y la falta de reactividad a acontecimientos ambientales por una disminución de la capacidad de pensar/concentrarse o indecisión.⁷ Un enfoque alternativo, basado en el supuesto de que el orden temporal del desarrollo de los síntomas revela algo respecto a la etiología, sólo contabiliza los síntomas neurovegetativos, orientándolos al diagnóstico de depresión, si estos síntomas coinciden con o se intensifican después del desarrollo del estado de ánimo deprimido, anhedonia o sensación de impotencia.⁸ Hay estudios que apoyan la validez de los dos enfoques; sin embargo, otros datos sugieren que este tipo de estrategia de sustitución infradiagnóstica la depresión en los pacientes con patología médica, cuando se compara con los enfoques inclusivos.⁹

Los enfoques inclusivos tienen la ventaja de aumentar la probabilidad de identificar a los

► **TABLA 15-1 ENFOQUE INCLUSIVO Y EXCLUSIVO (RESTRICTIVO) DEL DIAGNÓSTICO: VENTAJAS E INCONVENIENTES**

Enfoque exclusivo			
Enfoque inclusivo	Eliminación de síntomas	Sustitución de síntomas	Basado en la evolución temporal/etiológico
<p>Procedimiento: Cuenta todos los síntomas DSM-IV presentes en el sentido de un diagnóstico de depresión mayor con independencia de la evolución temporal o la etiología hipotética de los síntomas.</p>	<p>Procedimiento: Elimine los síntomas neurovegetativos compartidos por la enfermedad y la depresión (es decir cansancio, anorexia) del recuento de síntomas orientado al diagnóstico de depresión mayor.</p>	<p>Procedimiento: Sustituya los síntomas neurovegetativos compartidos por la enfermedad y la depresión por síntomas afectivos y cognitivos más específicos de depresión.</p> <p>Esquema de sustitución:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tendencia al llanto/aspecto deprimido reemplaza a las variaciones del peso o el apetito. 2. El aislamiento social/disminución del habla reemplaza a las alteraciones del sueño. 3. La rumiación/autocompasión/pesimismo reemplazan al cansancio/pérdida de energía. 4. La falta de reactividad a los sucesos del entorno reemplaza a la disminución de la capacidad de pensar/concentrarse o la indecisión. 	<p>Procedimiento: Los síntomas afectivos que puntúan, como el estado de ánimo deprimido, la anhedonia o la desesperanza, sólo se contabilizan en el sentido del diagnóstico de depresión mayor si no se explican con facilidad por enfermedad física, tratamientos o factores estresantes ambientales relacionados. Los síntomas depresivos asociados (anorexia, fatiga, problemas de sueño, etc.), sólo se contabilizan si comienzan o empeoran coincidiendo con los síntomas afectivos puntuables o después de ellos.</p>
<p>Ventajas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Muy sensible y fiable. Identificará a todos los pacientes con probabilidad de tener un trastorno depresivo. 2. Identificará una gama más amplia de pacientes que probablemente se benefician de tratamiento psicosocial y/o farmacológico. <p>Inconvenientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inespecífico. Puede diagnosticar en exceso depresión mayor en pacientes con patología médica. 	<p>Ventajas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los enfoques exclusivos son muy específicos. Los pacientes diagnosticados tienen una probabilidad muy elevada de presentar síntomas depresivos importantes más allá de cualquier problema relacionado con la enfermedad. <p>Inconvenientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los enfoques exclusivos pueden pasar por alto muchos pacientes con síndromes y/o síntomas depresivos que se beneficiarían de tratamiento psicosocial y/o farmacológico. 2. Los enfoques exclusivos pueden privilegiar en exceso los síntomas afectivos y cognitivos a expensas del dolor y de los síntomas neurovegetativos que también responden al tratamiento. 		

pacientes que tienen depresión, pero corren el riesgo de clasificar erróneamente a los pacientes con un trastorno afectivo o hedónico leve como una depresión mayor plena, cuando de hecho están muy enfermos pero sólo ligeramente deprimidos. Los enfoques exclusivos aumentan la especificidad diagnóstica (si un paciente cumple los criterios, es muy probable que tenga síntomas emocionales que sobresalgan por encima de cualquier síntoma neurovegetativo asociado a la enfermedad), pero es probable que eliminen de la consideración diagnóstica a muchos pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones psiquiátricas, sobre todo ante los datos crecientes de que estas intervenciones son eficaces para tratar los síntomas neurovegetativos, incluso cuando aparecen fuera del contexto de un trastorno afectivo diagnosticable. Los enfoques exclusivos que cuentan o descuentan los síntomas neurovegetativos en los pacientes con cáncer, basándose en la hipotética etiología de estos síntomas, resultan especialmente problemáticos y corren el riesgo de ser excesivamente subjetivos. ¿Cómo sabe un clínico que un paciente con cáncer está cansado por su enfermedad o porque tiene falta de sueño debido a que se ha quedado recientemente sin trabajo y la «depresión» resultante? Estas decisiones son *ad hoc* por naturaleza, puesto que todos los pacientes con cáncer, sobre todo durante los períodos de quimioterapia o de empeoramiento de la actividad de la enfermedad, tienen un trastorno que les hace acreedores del diagnóstico de «Trastorno afectivo secundario a enfermedad médica general», según los criterios del DSM-IV. Por estas razones, y dado que muchos pacientes con patología médica tienen síntomas neurovegetativos sin trastorno afectivo o ansiedad concomitante, los esquemas de sustitución de síntomas son probablemente más coherentes desde el punto de vista lógico para aumentar la especificidad diagnóstica en pacientes con cáncer. Por fortuna, los datos recientes (que se detallan más adelante) proporcionan formas novedosas de sintetizar los enfoques inclusivo y exclusivo del diagnóstico de depresión en el contexto de la patología médica, permitiendo

que los clínicos aprovechen los puntos fuertes de cada una de estas aproximaciones para ayudar a los pacientes con cáncer.

Una segunda complicación diagnóstica en el contexto del cáncer gira en torno a la cuestión de cuánta depresión es suficiente como para justificar su identificación y tratamiento. Esta cuestión se subsume en un problema psiquiátrico mayor respecto a si los trastornos afectivos se entienden mejor como entidades categóricas con límites precisos («o tienes el trastorno o no lo tienes») o como fenómenos a lo largo de un espectro cuya diferencia respecto a la «normalidad» es sólo cuestión de grado. Definir la normalidad cuando uno acaba de ser diagnosticado de cáncer o informado de una recidiva tumoral es un empeño difícil, dado que el duelo, el temor y otros síntomas que definen o acompañan a la depresión son sumamente frecuentes en esas circunstancias. Se han propuesto muchas soluciones para determinar si la tristeza normal ha progresado a una condición clínicamente relevante, pero el problema sigue siendo desconcertante, con claras implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Buena parte de la alteración del estado de ánimo observada en estudios de pacientes con cáncer entra en el epígrafe de «trastorno de adaptación»,¹⁰ una etiqueta que indica una escasa necesidad de tratamiento más allá de tranquilizar al paciente, prestarle apoyo y paciencia clínica. Por otra parte, los estudios señalan cada vez más que incluso niveles menores de síntomas depresivos (con independencia de su hipotética etiología) alteran de manera significativa la calidad de vida y el funcionamiento físico y pueden aumentar la mortalidad en el contexto de la patología médica. Está claro que se pueden cometer errores terapéuticos en cualquiera de los dos lados de la Escala y Caribdis de la falta y el exceso de tratamiento, pero la mayoría de los datos indican que los pacientes con cáncer y síntomas depresivos reciben un tratamiento inadecuado de su depresión.^{11,12} Cuando se combina todo esto con los datos recientes de que incluso los síndromes depresivos leves relacionados con el cáncer responden al tratamiento, y con los datos que documentan

la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de muchos síntomas relacionados con enfermedad (véase más adelante), el peso de las pruebas existentes apoyan equivocarse por exceso de tratamiento, incluso con presentaciones depresivas leves, sobre todo en pacientes abiertos al tratamiento —o que lo piden— y en aquellos que sufren síntomas persistentes.

Escalas de valoración

La tendencia generalizada a excusar la depresión como una reacción natural al cáncer y la superposición entre los síntomas de la enfermedad y de la depresión apuntan la importancia de evaluar con precisión la depresión en el contexto de la patología neoplásica. A este respecto resultan especialmente valiosos los instrumentos estandarizados, ya sean cuestionarios autoevaluados válidos y fiables, como la escala de autovaloración de la depresión de Zung (SDS, del inglés *self-rating depression scale*),¹³ el inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck depression inventory*)¹⁴ o evaluaciones basadas en entrevistas como la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, del inglés *Montgomery-Asberg depression rating scale*)¹⁵ o la escala de depresión de Hamilton (HAM-D).¹⁶ Los cuestionarios autoevaluados tienen la ventaja de no requerir la presencia de un entrevistador con formación psiquiátrica y, por lo tanto, pueden ser cumplimentados por los pacientes mientras están esperando a ser vistos por el médico. Hacer que los pacientes completen estas escalas antes de la consulta a menudo proporciona al clínico información clave adicional que podría pasar por alto debido a la falta de tiempo. Por otra parte, las evaluaciones basadas en una entrevista se benefician de la perspicacia de un entrevistador clínico adiestrado y pueden evitar los sesgos de la autoevaluación. Mientras las entrevistas de valoración tienden a definir poblaciones que se superponen, los instrumentos específicos son más útiles para identificar la depresión de forma exclusiva o inclusiva

en pacientes con cáncer. Por ejemplo, el BDI enfatiza los síntomas afectivos y cognitivos, que son más específicos de la depresión que los síntomas neurovegetativos que comparten la depresión mayor y la enfermedad somática. De manera similar, el MADRS fue diseñado para reducir el impacto de los síntomas neurovegetativos sobre la identificación de la depresión en el contexto de la patología médica. En el otro extremo del espectro inclusivo-exclusivo, la escala de puntuación de neurotoxicidad (NRS, del inglés *neurotoxicity rating scale*) (un instrumento autoevaluado de 39 ítems) puede resultar útil para valorar el espectro completo de síntomas neuroconductuales que a menudo afligen a los pacientes con cáncer.¹⁷ Sin embargo, se necesita más validación de la NRS en pacientes con patología médica. Incluso en circunstancias que no permiten la realización de cuestionarios autoevaluados o llevados a cabo por un clínico, los datos recientes sugieren que preguntar sencillamente al paciente con cáncer «¿se siente usted deprimido la mayor parte del tiempo?» identifica de forma eficaz a la mayor parte de los individuos con trastornos afectivos clínicamente relevantes.¹⁰ Como mínimo, un enfoque simplificado de este tipo identificaría aquellos pacientes en los que está justificada una valoración más cuidadosa.¹⁸

► PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN EN EL CÁNCER

Los pacientes con cáncer se enfrentan a condiciones fisiológicas y psicológicas muy diversas, no sólo cuando se comparan unos con otros, sino en el transcurso de la enfermedad del mismo individuo. Algunos pacientes diagnosticados de cáncer están básicamente sanos y tienen la perspectiva de una supervivencia normal. Otros se encuentran desesperadamente enfermos, bajo un intenso estrés psicosocial o ante una muerte inminente. Los tumores varían en razón de su localización, tipo de tejido, efectos bioquímicos y tendencia a producir afectación clínica e interferencia con el funcionamiento diario. Si se

añaden a estos factores los múltiples esquemas diagnósticos empleados para identificar la depresión en pacientes con patología médica, no sorprende la extensa variabilidad de las cifras de prevalencia de depresión en pacientes con cáncer: del 1 al 50%.^{1,2,10} A pesar de este amplio arco, la inmensa mayoría de los estudios indican que las tasas de depresión mayor y de síntomas depresivos están elevadas en pacientes con cáncer en comparación con controles sanos. Las revisiones de la bibliografía sitúan las tasas de prevalencia puntual media entre el 15 y el 29%,^{10,19} una cifra significativamente más alta que las tasas de depresión mayor en la población general de Estados Unidos.²⁰ Estudios recientes siguen notificando tasas muy divergentes de depresión mayor en pacientes con cáncer, pero los hallazgos de estos estudios son en general congruentes con trabajos anteriores en lo que se refiere a los factores de riesgo (que se analizan más adelante) y la prevalencia de depresión (tasas entre el 3 y el 37%). Más aún, incluso en estudios con tasas bajas de depresión, la prevalencia solía estar aumentada en pacientes con cáncer en comparación con las tasas del conjunto de las poblaciones de los países en los cuales se llevaron a cabo estos estudios.

Variabilidad en las estimaciones de prevalencia

Más que constituir un impedimento para tratar la depresión en el contexto del cáncer, sugerimos que se puede recuperar una gran cantidad de información clínica útil a partir de los factores que subyacen a las enormes variaciones de la prevalencia de depresión descritas en la bibliografía mundial (Tabla 15-2). Ya hemos mencionado una de estas razones: la falta de uniformidad de definición de la depresión en el contexto de la patología médica. A este respecto, la depresión es más frecuente en los pacientes con cáncer cuando se diagnostica mediante métodos inclusivos. De hecho, varios estudios muestran que las tasas de depresión se duplican aproximadamente en el mismo grupo

► **TABLA 15-2 FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DEPRESIÓN EN EL CONTEXTO DEL CÁNCER**

- Antecedentes de depresión o de trastorno de ansiedad
- Síntomas depresivos y/o de ansiedad subsindrómicos actuales
- Falta de apoyo social
- Diagnóstico reciente o recidiva de enfermedad
- Tipo de cáncer
 - Páncreas > bucofaringe > mama > colon > ginecológico > linfoma > gástrico > leucemia
- Gravedad de la enfermedad
- Dolor no controlado
- Pautas de quimioterapia asociados a inducción de síntomas depresivos: interferón-alfa, interleucina (IL)-2, anfotericina-B, cicloserina, glucocorticoides, L-asparaginasa, leuprorelina, procarbazona, tamoxifeno, vinblastina, vincristina
- Tipo de cirugía
 - Mastectomía > conservación de la mama
- Criterios de depresión empleados para el diagnóstico
 - Inclusivos > exclusivos
 - Sintomáticos > categóricos

de pacientes dependiendo de que se utilice un enfoque diagnóstico inclusivo o exclusivo.^{10,21} Este hallazgo sugiere que muchos pacientes con cáncer tienen importantes molestias por síntomas neurovegetativos relacionados con la depresión, como el cansancio o el sueño/apetito deficiente, incluso cuando afirman no sufrir tristeza o pérdida de interés por la vida. Esta observación tiene trascendencia clínica al menos por dos razones. Primero, la presencia de síntomas neurovegetativos u otros relacionados con la enfermedad constituyen factores de riesgo de desarrollar una depresión plena en pacientes en tratamiento oncológico. Por ejemplo, se ha demostrado repetidas veces que el trastorno del sueño predice el desarrollo futuro de una nueva depresión así como la recidiva depresiva en pacientes en remisión. Segundo, cada vez hay más datos que demuestran que los antidepresivos y las estrategias farmacológi-

cas relacionadas con ellos tratan eficazmente varios síntomas relacionados con la enfermedad y neurovegetativos, incluido el trastorno del sueño, la disminución del apetito, el dolor y el cansancio (analizados más adelante).

Un segundo debate que afecta a la prevalencia de depresión en el cáncer se centra en torno a cuánta depresión basta para ser considerada una entidad clínicamente relevante. Los estudios sugieren que la mayoría de los pacientes con cáncer y alteraciones afectivas cumplían criterios de trastornos diferentes de la depresión mayor. Concuera con esto un estudio reciente que encontró que, a pesar de que el 23% de los pacientes de consulta externa con cáncer afirmaban tener síntomas depresivos importantes, sólo un tercio de ellos cumplía criterios de depresión mayor.¹¹ El diagnóstico de trastorno afectivo más común según la clasificación DSM en pacientes con cáncer es el trastorno adaptativo. Los componentes esenciales de un trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido comprenden: 1) la presencia de síntomas afectivos que no cumplen criterios de depresión mayor, 2) los síntomas afectivos aparecen en respuesta a un factor estresante psicosocial identificable, 3) los síntomas afectivos afectan al funcionamiento.⁵ Estos síntomas pueden persistir de forma indefinida si el factor estresante es crónico. Dados los datos abrumadores de que los estresantes de todos los tipos aumentan profundamente el riesgo de depresión,²² y teniendo en cuenta que muchos pacientes con cáncer están afrontando, por definición, un factor estresante grave y crónico, parece imposible diferenciar de forma creíble un trastorno de adaptación de una depresión leve o un trastorno distímico. Cada vez hay más datos que indican de manera coherente que incluso las depresiones leves interfieren profundamente con el funcionamiento y la calidad de vida y poseen consecuencias negativas para la salud.²³ Estas consideraciones suscitan la cuestión de por qué un síndrome depresivo que surge por un factor estresante conocido como el cáncer (trastorno de adaptación) debe tratarse de manera diferente que síndromes de síntomas similares debidos a

otras razones, sobre todo dados los abundantes datos de que los síndromes depresivos, incluso cuando no cumplen criterios de depresión mayor, son susceptibles de intervención terapéutica. Por otra parte, el hecho de que la mayoría de los pacientes con síntomas afectivos cumplan criterios de trastorno adaptativo también sugiere que al menos algunos de estos pacientes pueden tener un síndrome que se resolverá en un período de tiempo razonable sin intervención farmacológica específica. A este respecto, la valoración precisa de cada paciente requerirá cierto criterio clínico, pero de nuevo el hecho de que la prevalencia de depresión resulta muy afectada por dónde se colocan los límites inferiores, tiene implicaciones terapéuticas importantes y significativas desde el punto de vista clínico.

Vulnerabilidad a la depresión

Además de las cuestiones diagnósticas, las tasas de prevalencia de depresión resultan afectadas por otros factores, como las características premórbidas del paciente, las características del tumor, la gravedad de la enfermedad y el tipo de tratamiento administrado. Varios estudios concuerdan en que los pacientes con un antecedente de enfermedad psiquiátrica (entre ellos, un antecedente de depresión) tienen mayor riesgo de desarrollar depresión en el contexto del cáncer. De manera similar, una historia familiar de trastorno afectivo también es un factor de riesgo de depresión relacionada con el cáncer. Las mujeres parecen tener una probabilidad mayor de desarrollar trastornos afectivos en el contexto del cáncer, lo cual está en consonancia con la bibliografía mundial que sugiere que en general las mujeres son más propensas a la depresión que los varones.²⁴ Cada vez se reconoce más que un estado actual afectivo y/o de ansiedad influye poderosamente sobre las respuestas emocionales ante las exigencias del cáncer, tanto psicológicas como fisiológicas. Así, por ejemplo, una mayor depresión y ansiedad referida por uno mismo en el momento del

diagnóstico del cáncer (presumiblemente causada o exacerbada por el estrés psicológico que acompaña a un diagnóstico de este tipo) se asocian a mayor malestar psicológico a los 6 meses,²⁵ y numerosos estudios demuestran que mayores síntomas depresivos o ansiosos inmediatamente antes del tratamiento predicen la aparición de depresión durante la terapia con interferón alfa-2b (IFN-alfa) —un tratamiento del que se sabe que activa vías inflamatorias y produce elevados índices de depresión.²⁶ Las implicaciones clínicas de estos datos están claras: los pacientes recientemente diagnosticados o que van a ser sometidos a tratamientos depresógenos deben ser evaluados en busca de síntomas afectivos y de ansiedad pasados o actuales, así como de antecedentes familiares de depresión. Los casos con historias positivas en estos dominios probablemente se benefician de una vigilancia más estrecha y, en algunos casos, sobre todo en el contexto de tratamientos depresógenos, pueden requerir tratamiento antidepresivo profiláctico o tratamiento ante los primeros síntomas de alteración afectiva.

Tipo de cáncer y depresión

La prevalencia de depresión parece variar según el tipo y la localización del tumor (Tabla 15-3). En general se describen índices más altos de depresión en los carcinomas pancreáticos, bucofaríngeos y de mama, intermedios en los cánceres ginecológicos, y mínimos en el linfoma, la leucemia y los cánceres gástricos.^{2,27} Los tumores cerebrales llevan aparejadas tasas elevadas de depresión, sobre todo cuando se localizan en el lóbulo frontal, en particular en el izquierdo —una región cerebral involucrada en la génesis y el tratamiento de la depresión en general. En estos pacientes son también sumamente frecuentes el delirium y las crisis epilépticas. Estos dos procesos tienen altas frecuencias de alteraciones afectivas asociadas, y de ahí que sea necesario evaluarlas y descartarlas antes de atribuir los síntomas afectivos o de ansiedad a un diagnóstico de trastorno afectivo. Lo mismo que

► **TABLA 15-3** PREVALENCIA DE DEPRESIÓN MAYOR EN DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER

Localización del tumor	Prevalencia de depresión mayor (%)
Páncreas	50
Bucofaringe	22–40
Colon	13–25
Mama	10–32
Ginecológico	23
Linfoma	17
Gástrico	11
Leucemia aguda	1.5

sucede con la patología médica en general,²³ las tasas de depresión de los pacientes con cáncer aumentan a medida que se intensifica la gravedad de la enfermedad.^{1,28,29}

Tratamiento del cáncer y depresión

El tipo de tratamientos a los que se somete a los pacientes también afecta a la probabilidad de desarrollar depresión. Como se analiza más adelante, las citocinas como el IFN-alfa o la interleucina (IL)-2 empleadas para tratar algunos tumores malignos destacan por inducir síntomas depresivos.³⁰ Por ejemplo, los índices de desarrollo de depresión mayor se aproximan al 50% en pacientes que reciben terapia crónica con dosis elevadas de IFN-alfa.³¹ Otros fármacos relacionados con el cáncer que a menudo se asocian a depresión comprenden la anfotericina-B, cicloserina, glucocorticoides, L-asparaginasa, leuprorelina, procarbazona, tamoxifeno, vinblastina y vincristina.³² Datos recientes sugieren que en algunos casos los protocolos de quimioterapia pueden tener efectos a largo plazo sobre el estado de ánimo. En un estudio de gran tamaño de adultos supervivientes a leucemia infantil, enfermedad de Hodgkin y linfoma no hodgkiniano, los síntomas depresivos eran significativamente más comunes en los supervivientes de cáncer que en los hermanos no afectados.³³ La intensidad de la exposición a la quimioterapia en la infancia predecía la prevalencia de sínto-

mas depresivos en la edad adulta en estos pacientes.³⁵ Por último, la cirugía oncológica puede incrementar el riesgo de desarrollar depresión. Un estudio prospectivo informó de que la depresión es más frecuente en mujeres sometidas a mastectomía que en aquellas en las que se practicó tratamiento conservador de la mama.³⁴ Aunque tradicionalmente se ha atribuido esta observación al estrés psicológico debido a la alteración de imagen corporal como consecuencia de la mastectomía, los procedimientos quirúrgicos más invasores también inducen niveles más altos de IL-6 y proteína C-reactiva.^{35,36} Por lo tanto, es posible que la cirugía promueva la depresión en los pacientes al menos en parte por activación de una red de citocinas proinflamatorias (que se trata más adelante con mayor detalle).³⁷ En consonancia con esta noción, se ha descrito que las concentraciones séricas mayores de IL-6 guardan relación con unas puntuaciones sintomáticas de depresión más elevadas en pacientes sometidos a cirugía abdominal.³⁸ Sin embargo, se debe señalar que varios estudios han sido incapaces de reproducir una asociación entre mastectomía y aumento de la depresión.^{39,40} En esos estudios, el mejor parámetro de predicción del desenlace emocional a largo plazo era la participación de la paciente en la toma de decisiones respecto a la elección del enfoque quirúrgico. Además, los efectos de la cirugía sobre la función inmunitaria parecen complejos, y no todos los estudios informan de un aumento de la actividad de las citocinas proinflamatorias tras la cirugía.^{41,42}

► LA DEPRESIÓN COMO PARÁMETRO DE PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN Y MORTALIDAD POR EL CÁNCER

Depresión y adherencia al tratamiento

Una vía a través de la cual la depresión puede influir sobre la progresión del cáncer es por su impacto negativo sobre la adherencia al trata-

miento. La depresión puede afectar a la motivación o la capacidad de cumplir las recomendaciones terapéuticas. Además, los pacientes deprimidos con cáncer pueden carecer de la concentración necesaria para recordar pautas de tratamiento complejas o de la energía para cumplir las exigencias del tratamiento. A veces los sentimientos de desesperanza en el contexto de la depresión dificultan el hacer acopio de la fe suficiente en los tratamientos propuestos. La depresión puede perturbar también las relaciones sociales que habitualmente alentarían a los pacientes a cumplir el tratamiento y sobrellevar los efectos secundarios y la incertidumbre que a menudo van asociados a la quimioterapia y la radioterapia.

En un metaanálisis de estudios que examinaron la ansiedad y la depresión y la falta de cumplimiento de un tratamiento médico, se encontró una estrecha relación entre la depresión (pero no la ansiedad) y el incumplimiento (cociente de posibilidades [*odds ratio*] de 3.03, con más de 142 nuevos estudios que no encuentran una relación que haga necesario cuestionar este hallazgo).⁴³ Los estudios incluidos en el metaanálisis examinaron diversas enfermedades, pero de los estudios sobre cáncer incluidos (3 de 12), todos ellos detectaron que la depresión perturba la adherencia al tratamiento.⁴⁴⁻⁴⁶ «Cuando los pacientes no cumplen el tratamiento, no toman correctamente su medicación, se olvidan o rechazan la dieta, no realizan el ejercicio prescrito, cancelan las citas o no acuden a ellas, persiste el estilo de vida que pone en peligro la salud. La falta de cumplimiento puede causar exacerbación de la enfermedad, diagnósticos incorrectos y frustración en el paciente y el médico.»⁴³ La falta de cumplimiento no sólo disminuye la eficacia del tratamiento, sino que puede hacer más difícil a los pacientes expresar al médico sus necesidades.

La depresión puede influir de distintas maneras sobre el tratamiento del cáncer y el cumplimiento de la detección sistemática. Por ejemplo, la depresión puede retrasar hacerse las pruebas de detección, de manera que los pacientes se diagnostican en estadios más avanzados. En un estudio que vinculó datos epide-

miológicos referentes a la historia psiquiátrica a lo largo de la vida con los datos de un registro de tumores, la depresión mayor precedía el diagnóstico del cáncer de mama en un estadio más tardío, mientras que la fobia estaba relacionada con un diagnóstico más precoz. En el estudio los autores interpretaron estos resultados como indicios de que el malestar puede retrasar la detección sistemática del cáncer y aumentar el riesgo de mortalidad.⁴⁷ En un estudio sobre adolescentes con cáncer, la falta de adherencia al tratamiento se asociaba a una frecuencia mayor de depresión concurrente y a tasas de mortalidad mayores 6 años más tarde.⁴⁸ La depresión puede aumentar también si los pacientes no responden al tratamiento, lo cual potenciaría la reticencia de los pacientes a seguir recomendaciones terapéuticas futuras.⁴⁹

La depresión o la ansiedad se pueden asociar también a evitar procedimientos de detección sistemática en personas con riesgo familiar de cáncer. En un estudio transversal, los temores al cáncer de mama se asociaban a un menor cumplimiento de los calendarios de mamografía propuestos para parientes de primer grado de mujeres con cáncer de mama.⁵⁰ En un estudio, Lerman y cols. encontraron que un nivel de estrés inicial mayor precedía que los familiares de primer grado con cáncer de mama no preguntaran los resultados del ADN del BRCA1 (un marcador genético de aumento del riesgo de cáncer).⁵¹ Un estudio de mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama encontró que la ansiedad específica de procedimientos se asociaba a falta de cumplimiento de la autoexploración mamaria, pero no de las citologías o la mamografía.⁵² Sin embargo, la bibliografía sobre este campo es pequeña, y varios estudios no han encontrado relación entre depresión y baja adherencia a la detección sistemática. De hecho, algunos estudios han encontrado que la depresión y la ansiedad aumentan el cumplimiento del tratamiento o la detección sistemática. En un estudio de pacientes que pertenecían en su mayor parte a minorías o a un nivel socioeconómico bajo, el cumplimiento de la quimioterapia en las mujeres con cáncer de mama se

asociaba a más depresión y ansiedad, así como a un mayor espíritu de lucha y síntomas de vigor. La falta de cumplimiento se asociaba a culpa y hostilidad.⁵³ Además, en un estudio de pacientes que pedían información sobre el riesgo familiar-genético de cáncer de ovario, las medidas de la depresión no precedían la adherencia a la detección sistemática. Por el contrario, quienes se consideraban a sí mismas como de riesgo familiar alto incumplieron en su mayoría las recomendaciones de detección a lo largo de 12-18 meses.⁵⁴ En un estudio prospectivo de pacientes con cáncer a los que se recomendó tratamiento después de la cirugía, la depresión no precedía el cumplimiento.⁵⁵ En un estudio prospectivo sobre cumplimiento terapéutico del tratamiento en casos de cáncer de cabeza y cuello, ni la depresión ni la ansiedad se asocian al grado de cumplimiento posterior.⁵⁶

Algunos estudios⁵⁷ han encontrado que la depresión se asocia a una mayor búsqueda de tratamiento en la medicina complementaria o alternativa por parte de los pacientes; no obstante otros trabajos^{58,59} no llegan a la misma conclusión. Además, los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tenían mayor disposición a optar voluntariamente por un tratamiento adyuvante experimental si tenían un alto grado de ansiedad y habían experimentado más acontecimientos vitales estresantes el año previo; pero estos pacientes no estaban significativamente más deprimidos.⁶⁰

Por último, varios ensayos de intervención psicosocial que han reducido la depresión se han asociado a un mayor cumplimiento después del tratamiento. Un estudio no aleatorio con una intervención de apoyo-expresión, en mujeres con al menos un familiar de primer grado con cáncer de mama, encontró que la intervención se asoció a una reducción significativa de la culpa no resuelta, depresión, ansiedad y síntomas del trauma y a una comprensión más precisa del riesgo que antes de la misma.⁶¹ En otro estudio de intervención para mejorar el cumplimiento del tratamiento en el cáncer hematológico, los pacientes mejoraron el cumplimiento en cada una de las tres ramas diferentes

del estudio. Merece la pena señalar que en este estudio la depresión se asoció a un menor cumplimiento en la toma de pastillas.⁶²

En resumen, la depresión puede complicar e impedir el tratamiento del cáncer. Aunque en algunas poblaciones el temor y la depresión pueden motivar una mayor adherencia al tratamiento, está claro que la falta de adherencia relacionada con la depresión puede tener un impacto significativo sobre la progresión del cáncer. Los tratamientos psicosociales orientados a reducir la depresión y la ansiedad pueden aumentar el cumplimiento con los protocolos terapéuticos, además de mejorar la calidad de vida de la gente con cáncer.

Depresión, eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y progresión de la enfermedad

Depresión y función del HHS

La depresión posee efectos fisiológicos que pueden afectar a la evolución del cáncer. De hecho, 15 estudios sobre 24 han encontrado que la depresión se asociaba a una progresión más rápida del cáncer.¹ Estos hallazgos suscitan la pregunta obvia respecto a cómo puede interactuar con el cáncer la fisiopatología de la depresión. El empleo de marcadores biológicos de depresión en pacientes con cáncer puede resultar especialmente útil por la facilidad con la que se pueden confundir los síntomas depresivos con los síntomas del cáncer y con los efectos secundarios de su tratamiento.² El perfil de cortisol es uno de los indicadores mejor estudiados de la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) en poblaciones deprimidas. El cortisol es una hormona glucocorticoidea producida por la corteza suprarrenal, cuyos niveles circulantes y ritmo circadiano son regulados por el hipotálamo y la hipófisis.⁶³ Se trata de la hormona clásica del estrés, moviliza la secreción de glucosa a la sangre para proporcionar combustible a la reacción de «lucha o huida». El cortisol es también una de las hormonas inmunomoduladoras más potentes del organismo. Las com-

paraciones transversales de individuos deprimidos y no deprimidos han identificado unos niveles medios de cortisol de 24 horas elevados y un aplanamiento del ritmo circadiano de cortisol en las personas deprimidas.⁶⁴⁻⁶⁶

Se han observado anomalías del ritmo circadiano del cortisol en pacientes con cáncer de mama y de ovario.⁶⁷ En los pacientes que sufren tales trastornos, estas anomalías comprenden niveles basales más altos a lo largo del período de 24 horas,^{67,68} picos y valles erráticos y perfiles circadianos aplanados.⁶⁷ También existen datos de que la pérdida de la variación circadiana normal del cortisol, similar a la que se observa en la depresión, predice una mortalidad precoz en pacientes con cáncer de mama metastásico.⁶⁹ Esta anomalía de la función del HHS implica unos picos a horas más avanzadas del día, en lugar del máximo típico a primera hora de la mañana, o perfiles de cortisol planos a lo largo del día. Esta disregulación del cortisol diurno también está relacionada con el estrés, y se ha asociado con la pérdida de apoyo por parte del cónyuge por el duelo o el divorcio. Otros estudios recientes han demostrado que las mujeres que trabajan en turnos de noche cambiantes tienen un riesgo mayor de ser diagnosticadas de cáncer de mama.^{70,71} Aunque estos autores atribuyen este efecto a los niveles suprimidos de melatonina,⁷² otro posible mecanismo es la perturbación de los ritmos circadianos del cortisol.⁷³ Merece la pena señalar que Mormont y cols. no observaron un efecto significativo del aplanamiento de los ritmos diurnos de cortisol en pacientes con tumores gastrointestinales.⁷⁴ Sin embargo, en sus datos aparecía una tendencia que sugería una mortalidad más precoz en pacientes con ritmos aplanados. Además, emplearon un test de significación cualitativo en lugar de continuo, lo cual pudo limitar su potencia estadística. Recientemente, Filipski y cols. alteraron el ritmo diurno de cortisol en un modelo animal.⁷⁵ Practicaron una ablación del núcleo supraquiasmático en ratones, demostraron un aplanamiento del ritmo circadiano de cortisol, y observaron un crecimiento significativamente

más rápido de ostosarcomas y adenocarcinomas pancreáticos implantados que en los animales en los que se simuló la operación. Así, las observaciones clínicas en seres humanos han sido apoyadas en animales de experimentación.

Mecanismos potenciales de los efectos endocrinos sobre la progresión de la enfermedad

Se han propuesto varios mecanismos a través de los cuales los correlatos neuroendocrinos del estrés y la depresión pueden promover el crecimiento neoplásico. Por ejemplo, los glucocorticoides pueden tener efectos diferenciales sobre la gluconeogénesis en las células sanas y en las tumorales. Los datos sugieren que las células tumorales pueden ser más resistentes a la señalización por los glucocorticoides y a la acción catabólica del cortisol, que inhibe la captación de glucosa por numerosos tipos celulares. En esos casos, por la acción del cortisol, la energía se desviaría de forma preferencial hacia el tumor en detrimento de las células normales.⁷⁶ Además, parece que el receptor androgénico de algunas líneas celulares de cáncer de próstata se puede volver sensible al cortisol, permitiendo así que los niveles fisiológicos del cortisol estimulen el crecimiento tumoral mediado por andrógeno.⁷⁷ Varios estudios han encontrado también una asociación entre la elevación de los glucocorticoides relacionada con el estrés y un crecimiento tumoral más rápido en animales.⁷⁸⁻⁸⁰ También se ha formulado la teoría de que las hormonas del eje HHS pueden promover la expresión de oncogenes de cáncer de mama por la activación de los genes de proopiomelanocortina (POMC) por acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El promotor de POMC tiene homología con factores de transcripción de POMC que se unen a los oncogenes MAT-1 de cáncer de mama humanos.⁸¹ Por lo tanto, existen diversos medios por los cuales las anomalías de la función del eje HHS relacionadas con la depresión podrían afectar a la velocidad de progresión del cáncer. Otra hipótesis importante postula una asociación entre el eje HHS y la disfunción inmunitaria, dado que los glucocorticoides son inmu-

nomoduladores potenciales y pueden suprimir respuestas antitumorales relevantes del huésped.

Depresión e inmunidad en el cáncer

Un vínculo entre la depresión y la progresión del cáncer es el efecto de la depresión sobre la respuesta inmunitaria. La depresión se asocia a disminuciones de las medidas de la inmunidad celular tanto específicas de virus como de antígeno. La depresión parece relacionada con un control mediado por células más deficiente de la expresión de virus Epstein Barr (VEB) latente en estado estacionario, una medida de la inmunovigilancia. Aunque las personas deprimidas no parecen tener títulos más elevados de anticuerpo contra VEB que los controles no deprimidos, la gravedad de los síntomas depresivos se ha relacionado con títulos más altos de anticuerpo contra antígenos de la cápside viral de VEB (VCA, del inglés *viral capsid antigen*).⁸²⁻⁸⁵ La depresión afecta también a la inmunidad mediada por células específica de antígeno. Los individuos deprimidos muestran datos de pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada más débiles.⁸⁶ La disminución de la respuesta de hipersensibilidad retardada sugiere una menor capacidad de las células T de poner en pie respuestas específicas de antígeno, como las necesarias para combatir virus, bacterias y posiblemente tumores.⁸⁷⁻⁸⁹ La depresión se ha relacionado también de forma repetida con disminuciones del funcionamiento de las células citolíticas naturales (NK, del inglés *natural killer*).^{90,91}

La gravedad de la depresión (y la respuesta represiva de afrontamiento a la misma) se asocia a un efecto deletéreo sobre la inmunocompetencia en pacientes con cáncer.⁹² Los síntomas de depresión puntuados por los clínicos predicen de forma significativa recuentos más bajos de leucocitos y de células NK en esta población.⁹³ En pacientes con cáncer de mama, los síntomas de depresión y la falta de apoyo social predecían una menor citotoxicidad por las células NK medida a los 3 meses de seguimiento.⁹⁴

Las células NK atacan a las células transformadas o moribundas sin que medie ningún antígeno concreto, y por lo tanto se les atribuye un papel en la vigilancia contra el cáncer. Se ha establecido que una reducción de la citotoxicidad NK se asocia a una progresión más rápida del cáncer de mama metastásico.^{88,94,95} No obstante, existen datos que sugieren que el estrés agudo se asocia a un aumento de las respuestas de NK y de células T en mujeres con cáncer de mama.^{96,97} Anderson y cols. estudiaron 116 pacientes con cáncer de mama poco después del tratamiento quirúrgico.⁹⁷ Encontraron que el nivel de estrés se ha asociado a una citotoxicidad por células NK más baja, incluso cuando se suplementaba con interferón gamma. El estrés se asoció también a menores respuestas proliferativas de linfocitos.

En cuanto a los mecanismos a través de los cuales el estrés puede influir sobre el sistema inmunitario y posiblemente sobre la progresión del cáncer, pueden estar implicadas alteraciones de las hormonas del eje HHS y el sistema nervioso simpático (SNS). Un trastorno de la regulación HHS puede conducir a una inmunosupresión relacionada con la depresión. Las hormonas de estrés son capaces de abolir la resistencia inmunitaria a los tumores.^{98,99} Estudios preclínicos han documentado los efectos supresores de la activación crónica del eje HHS sobre las respuestas inmunitarias mediadas por células T.⁶³ Además, dado que se sabe que los incrementos de la actividad del SNS y del HHS relacionados con el estrés y la depresión tienen en general efectos inmunosupresores,¹⁰⁰ es posible que resulten suprimidas funciones de la inmunidad importantes en la resistencia contra el crecimiento del tumor de mama.^{93,101-103}

Así, los síntomas depresivos parecen asociados a una peor función de la inmunidad celular. Además factores como el envejecimiento y el género modulan las asociaciones entre los síntomas depresivos y la función inmunitaria.^{104,105} También el condicionamiento puede desempeñar un papel en el efecto inmunosupresor de la depresión. Es bien sabido que la quimioterapia es una potente inmunosupresora,

puesto que los agentes citotóxicos se seleccionan por su capacidad de matar células en proliferación rápida. De hecho, los pacientes con cáncer experimentan inmunosupresión condicionada antes de recibir el siguiente ciclo de quimioterapia,¹⁰⁶ algo semejante a la inmunosupresión condicionada observada en animales.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ El condicionamiento es una asociación de estados psicológicos y somáticos. En la medida en que el estado persistente de depresión se asocia a disminuciones de tipos específicos de la función inmunitaria, es posible que el propio estado depresivo evoque una inmunosupresión condicionada semejante a la observada en la respuesta condicionada al ambiente de la quimioterapia. O a la inversa, es posible que la depresión se limite a potenciar la inmunosupresión condicionada que ocurre con la quimioterapia, es decir, los pacientes deprimidos asocian la quimioterapia con la inmunosupresión incluso de forma más poderosa, debido a que los síntomas depresivos intensifican la experiencia.

La depresión se puede concebir como una respuesta de estrés crónica y desadaptativa capaz de tener efectos adversos sobre la función endocrina e inmunitaria.¹¹⁰ Los estudios sobre la depresión proporcionan datos preliminares de que puede afectar a la función del eje HHS y la función inmunitaria, y que es posible que estos efectos sean interactivos. Sin embargo, todavía no está claro el vínculo entre estas medidas enumeradas de la inmunidad y una función inmunitaria clínicamente significativa relacionada con la vigilancia del cáncer. Se necesita más investigación que examine los correlatos endocrinos e inmunológicos específicos de la depresión y sus efectos sobre el estado de salud de los pacientes oncológicos.

► MECANISMOS DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Factores psicológicos

La depresión puede ser una reacción aguda al diagnóstico y tratamiento del cáncer lo mismo

que en otras enfermedades graves.¹¹¹⁻¹¹⁶ También puede aparecer en el curso del afrontamiento de la patología crónica.¹¹⁷ Es posible que la depresión sea un indicio precoz de enfermedades como el cáncer de páncreas.² Incluso en pacientes que no desarrollan trastornos psiquiátricos del eje I, la patología médica grave se puede entender como una sucesión de factores estresantes capaces de desencadenar respuestas psicológicas y fisiológicas de estrés.¹¹⁸

El cáncer y la depresión pueden interactuar a largo plazo de manera que tengan un efecto gravemente perjudicial sobre la calidad de vida. Con la depresión grave se asocia una progresión más rápida del cáncer y un aumento de los síntomas, sobre todo del dolor.¹¹⁹⁻¹²¹ La depresión comórbida se asocia a un declive funcional y a una peor calidad de vida en el transcurso de la enfermedad crónica,^{122,123} y también disminuye el optimismo respecto a la eficacia del tratamiento médico.¹²⁴

Factores biológicos

Aunque la superposición sintomática entre la enfermedad y la depresión complica la tarea de identificar y tratar a los pacientes con cáncer, también ofrece indicios sobre los mecanismos a través de los cuales la fisiología de la enfermedad contribuye a la fisiopatología de la depresión. Además, como sucede a menudo, la expansión de los conocimientos ha proporcionado apoyo a posiciones dicotómicas que en el pasado se percibieron como excluyentes entre sí y, en este caso, avalan maneras inclusivas y exclusivas de entender la depresión en el contexto de la enfermedad. De hecho, se acumulan datos que apoyan un paradigma emergente en el cual la activación del sistema inmunitario se concibe como inductora de síntomas físicos y conductuales comunes a la enfermedad y la depresión, y que induce cambios en vías del sistema nervioso central y el sistema del estrés que predisponen además a los individuos vulnerables a desarrollar profundas alteraciones del estado de ánimo y hedónicas en el contexto de la enfermedad.

Citocinas, conducta de enfermedad y complejos sintomáticos

Aunque es indudable que los factores psicosociales contribuyen al desarrollo de depresión en pacientes con cáncer (sobre todo en momentos de intenso estrés como el diagnóstico inicial o la recidiva de la enfermedad), los avances recientes en nuestros conocimientos acerca de las alteraciones biológicas que tienen lugar en la enfermedad han propiciado un desplazamiento de la manera de conceptualizar la depresión en el contexto del cáncer.¹²⁵ La posible contribución del sistema inmunitario a los síntomas depresivos que se observan a menudo, no sólo en pacientes con cáncer, sino en el contexto de la patología médica en general, ha sido objeto de atención creciente.

La mayoría de los procesos consustanciales a la enfermedad, se trate de una neoplasia, infección, alteración de la inmunidad o un traumatismo tisular, activan una red de proteínas relacionadas funcionalmente que se conocen como citocinas proinflamatorias, de las cuales las mejor descritas (en términos de sistema nervioso central) son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la IL-1 y la IL-6. Además de los efectos locales en el lugar del tumor, la infección o el traumatismo, estas citocinas influyen profundamente sobre el funcionamiento fisiológico general y la conducta a través de efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Aunque son demasiado grandes como para atravesar libremente la barrera hematoencefálica, la citocinas proinflamatorias acceden al SNC por varios medios, como a través de regiones permeables de la barrera hematoencefálica y por transporte activo. Además, las señales de citocinas, procedentes de la periferia, envían mensajes al SNC a través de fibras nerviosas aferentes (p. ej., el vago).¹²⁶⁻¹²⁸ En el cerebro, se ha descrito una red de citocinas que consiste en tipos celulares capaces de producir citocinas (glía/neuronas) y además reciben señales a través de los receptores pertinentes.¹²⁹ Actuando a través de estos receptores, las citocinas inducen alteraciones conductuales en seres humanos y en animales que han sido caracterizadas

como «conducta de enfermedad».¹³⁰⁻¹³³ Los síntomas de la conducta de enfermedad se superponen llamativamente con síntomas observados a menudo en la depresión mayor e incluyen anhedonia, disfunción cognitiva, ansiedad/irritabilidad, lentitud psicomotora, anergia/fatiga, anorexia, disminución de la libido, alteraciones del sueño y aumento de la sensibilidad al dolor.¹³⁰ Cada una de las citocinas proinflamatorias se ha visto que reproduce la conducta de enfermedad cuando se administra de forma individual o cuando es inducida de forma concertada por estímulos inmunológicos como el lipopolisacárido, un producto de la pared celular bacteriana.³⁷ Los estudios realizados en animales demuestran que este síndrome puede mejorar o revertir administrando antagonistas específicos de citocinas (p. ej., antagonista del receptor de IL-1) o citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) directamente al cerebro.^{134,135} De forma coherente con los experimentos realizados en animales, los datos procedentes de seres humanos sugieren que los fármacos anti-TNF (etanercept e infliximab) mejoran el estado de ánimo, la energía y otros síntomas de tipo de conducta de enfermedad cuando se compara con placebo.¹³⁶

La relevancia clínica de estas observaciones viene subrayada por estudios que vinculan el aumento de la actividad de citocinas con las alteraciones de la conducta en el contexto de enfermedad. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones plasmáticas aumentadas de IL-6 en pacientes oncológicos con depresión en comparación con los que no la tienen.¹³⁷ En consonancia con esto, se ha descrito que las puntuaciones de depresión guardan relación con mayores concentraciones del receptor soluble de la citocina IL-2 en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.¹³⁸ En enfermos oncológicos que reciben tratamiento con citocina (IL-2 o IL-2 más IFN-alfa), los aumentos de la actividad proinflamatoria, evaluados por la producción concomitante de la citocina antiinflamatoria IL-10, guardan relación con el desarrollo de síntomas depresivos en fases precoces del tratamiento.¹³⁹ Por último, se han obser-

vado relaciones entre el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 e IL-6, y el cansancio (un síntoma común de la depresión mayor y de la patología médica) en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia o radioterapia.^{140,141}

Se han identificado al menos cinco vías a través de las cuales las citocinas proinflamatorias pueden causar depresión/conducta enfermedad. Se ha demostrado que las citocinas poseen potentes efectos estimulantes del eje HHS, en gran parte a través de la activación de la CRH.^{142,143} La CRH posee efectos conductuales en animales semejantes a los observados en pacientes que sufren depresión/conducta de enfermedad, con alteraciones de la actividad, el apetito y el sueño.¹⁴⁴ Más aún, se ha encontrado que los pacientes con depresión exhiben un aumento de la actividad de CRH que se manifiesta por concentraciones elevadas de CRH en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aumento del ARNm en el núcleo paraventricular del hipotálamo y un aplanamiento de la respuesta de la corticotropina (ACTH) a la estimulación con CRH (que probablemente refleja una regulación por disminución de los receptores hipofisarios de CRH).^{145,146} Se han observado disminuciones de receptores de CRH en la corteza frontal en víctimas de suicidio (es de suponer secundarias a hipersecreción de CRH).¹⁴⁶

Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias (sobre todo IL-1, IL-6 y TNF-alfa) alteran el metabolismo de las monoaminas, como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina, todas ellas involucradas en la fisiopatología de los trastornos afectivos.¹³¹ Se ha prestado especial interés a la capacidad de las citocinas proinflamatorias de disminuir las concentraciones séricas de L-triptófano por inducción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que escinde el triptófano (TRP) a quinurenina.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ El TRP es el precursor primario de la serotonina, y la depleción de TRP se ha asociado al desencadenamiento de alteraciones afectivas en pacientes vulnerables.¹⁵⁰

Estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que las citocinas proinflamatorias, como la IL-1, pueden

inducir resistencia de los tejidos nervioso, endocrino e inmunitario a las hormonas glucocorticoideas circulantes a través de efectos inhibidores directos sobre la expresión y/o la función de los receptores de glucocorticoides.¹⁵¹ En pacientes con depresión se ha demostrado repetidas veces la resistencia a los glucocorticoides (tal y como se refleja por la ausencia de supresión en el test de supresión con dexametasona),¹⁵¹ y puede contribuir a una perturbación de la regulación por retroacción de la CRH y a una mayor liberación de citocinas proinflamatorias.

Por último, se han relacionado las citocinas proinflamatorias con el síndrome del eutiroido enfermo (SEE) que se caracteriza por niveles normales de TSH y T₄ y niveles bajos de T₃ en sus fases iniciales y por niveles reducidos de T₃ y T₄ en fases posteriores.¹⁵² Es bien sabido que las alteraciones en la disponibilidad de hormona tiroidea influyen sobre la regulación del estado de ánimo. El mecanismo de aparición de SEE se atribuye a efectos directos de las citocinas sobre la función de la glándula tiroidea así como a inhibición de las enzimas metabólicas (5'-desyodación) que convierten la T₄ periférica en T₃ (la forma más activa biológicamente de la hormona tiroidea) sobre todo en el hígado.¹⁵²

Con el fin de diferenciar las contribuciones psicosociales a la depresión de las inmunitarias en el contexto de la patología médica, los investigadores han empleado el tratamiento con IFN-alfa como modelo de la perturbación de conducta mediada por citocinas. El IFN-alfa es una citocina con actividades antivirales y antiproliferativas que se libera en fases tempranas de la infección viral.¹⁵³ Además de los efectos directos sobre el sistema inmunitario, el IFN-alfa es también un estimulante potente de la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y, en menor medida, el TNF-alfa y la IL-1 alfa y beta.^{154,155} Debido a sus actividades antiproliferativas/antivirales, en la actualidad se emplea IFN-alfa para tratar varias neoplasias malignas e infecciones virales.¹⁵⁶ Aunque resulta con frecuencia beneficioso en cualquiera de ellas, se ha observado repetidas

veces que el IFN-alfa causa diversos efectos secundarios neuropsiquiátricos que se asemejan estrechamente a la conducta de enfermedad en los animales y que cumplen criterios de depresión mayor en muchos pacientes. De hecho, nuestro grupo observó que casi el 50% de los pacientes tratados con dosis elevadas de IFN-alfa por melanoma maligno desarrollaron depresión mayor en el transcurso de 3 meses de tratamiento (aunque se debe señalar que según los criterios estrictos del DSM-IV, la depresión inducida por IFN-alfa se clasifica como *trastorno afectivo inducido por sustancias*).³⁰ Estos resultados llaman poderosamente la atención, dado que las puntuaciones de síntomas depresivos previas al tratamiento eran mínimas en esta población.

Para evaluar la eficacia de los antidepresivos en pacientes expuestos a un estímulo inmunitario inequívoco, se ha explorado la posibilidad de que un tratamiento previo con antidepresivos pudiera mejorar la toxicidad neuroconductual en pacientes que recibían dosis elevadas de IFN-alfa por melanoma maligno (Fig. 15-1).³¹ En este estudio, 40 pacientes con tumores no metastásicos se distribuyeron aleatoriamente y en condiciones de doble ciego a recibir paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o placebo. El tratamiento antidepresivo (o el placebo) se inició 2 semanas antes de la instauración de IFN-alfa y se mantuvo durante 10 semanas más de tratamiento con IFN-alfa. Al término de este período tan sólo el 11% de los pacientes que recibían paroxetina habían desarrollado síntomas suficientes para cumplir criterios diagnósticos de depresión mayor, frente al 45% de los receptores de placebo. Además, las tasas de suspensión del IFN-alfa fueron significativamente más bajas en los pacientes tratados con paroxetina: 5 frente al 35% de los receptores de placebo.

Un reciente estudio llevado a cabo en roedores sugirió que la fluoxetina, otro ISRS, prevenía los descensos del dominio gustativo hedónico inducidos por citocinas, a la vez que carecía de impacto sobre la anorexia inducida por citocinas.¹⁵⁷ Dado que la depresión mayor

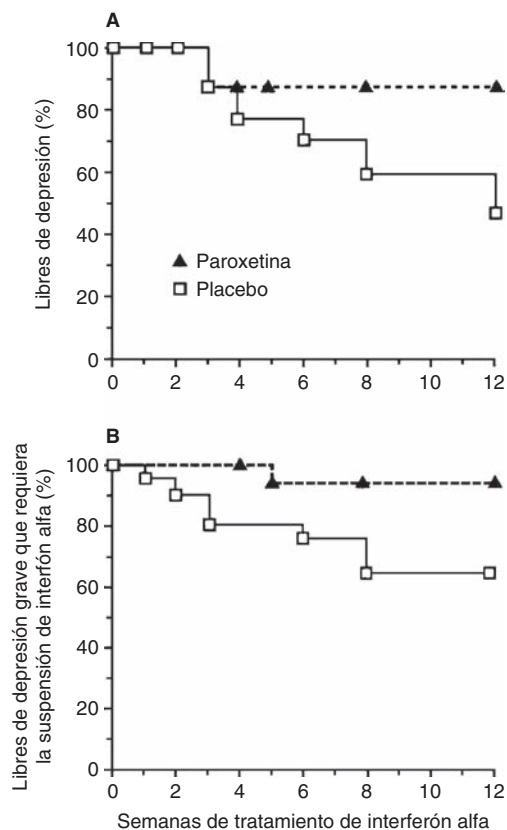


Figura 15-1. Análisis de Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes tratados con paroxetina o placebo que permanecían libres de depresión mayor (gráfica A) o de depresión grave que requirieron suspensión del tratamiento (gráfica B) durante el tratamiento de melanoma maligno con interferón (IFN)-alfa. En la gráfica A, la comparación de las curvas de los 20 pacientes del grupo de placebo y de los 18 pacientes que se mantenían en el grupo de paroxetina mostraba una diferencia significativa entre los grupos en el desarrollo de depresión mayor (riesgo relativo en el grupo de la paroxetina, 0.24; intervalo de confianza del 95%, 0.08-0.93; $P=0.04$ por la prueba de orden logarítmico). En la gráfica B, la comparación de las curvas de los 20 pacientes del grupo de placebo y de los 20 pacientes originales del grupo de la paroxetina muestra una diferencia significativa entre los grupos en el desarrollo de depresión grave que hizo necesario suspender el tratamiento con IFN-alfa antes de las 12 semanas (riesgo relativo en el grupo de la paroxetina, 0.14; intervalo de confianza del 95%, 0.05-0.85; $P=0.03$ por la prueba de orden logarítmico).

es un síndrome que consiste tanto en síntomas afectivos/hedónicos como neurovegetativos (como la anorexia),⁵ Capuron y cols. examinaron si la paroxetina era igual de eficaz en mejorar todos los síntomas depresivos en pacientes que recibían IFN-alfa o si la capacidad de evitar la depresión mayor derivaba de un espectro más limitado de eficacia terapéutica. Un análisis dimensional reveló que los síntomas que se detectan más en la depresión que en la enfermedad, como el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés, los pensamientos suicidas, la culpa y la ansiedad, así como las quejas cognitivas subjetivas, se evitaban con el tratamiento previo con ISRS, mientras que los síntomas neurovegetativos, como el cansancio, la anorexia y el retardo psicomotor, tenían una respuesta mínima al antidepressivo.¹⁵⁸ Además, los síntomas neurovegetativos y somáticos aparecían en la fase temprana del tratamiento (en las primeras 2 semanas) en la mayoría de los pacientes, mientras que los síntomas específicos de depresión y cognitivos se desarrollaban más tarde, y tendían a aparecer sólo en pacientes que cumplían criterios de depresión mayor del DSM-IV.

Se han identificado patrones similares en la fenomenología y la respuesta al tratamiento de las alteraciones conductuales en el contexto del cáncer. En términos fenomenológicos, un análisis factorial de un grupo grande de pacientes encontró que los síntomas afectivos, de ansiedad y cognitivos tendían a agruparse, mientras que el cansancio, la anorexia y los síntomas físicos representaban factores independientes.¹⁵⁹ En consonancia con los patrones de respuesta a ISRS durante el tratamiento con IFN-alfa, recientemente se demostró que la paroxetina mejoraba la depresión, pero no el cansancio, en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia en un gran estudio doble ciego, controlado con placebo.¹⁶⁰ En conjunto, estos hallazgos refuerzan la noción de que la depresión durante la activación inmunitaria puede representar una amalgama de al menos dos subsíndromes: un síndrome neurovegetativo/somático, que se desarrolla en la

mayoría de los individuos enfermos, aparece en fase precoz de la inflamación y responde mínimamente al tratamiento con ISRS, y un síndrome afectivo/ansioso/cognitivo que se presenta en un subconjunto de pacientes (los que tienen mayor probabilidad de cumplir plenamente criterios de depresión mayor). Este síndrome se desarrolla después de una exposición inflamatoria más prolongada y responde al tratamiento con ISRS.

El hallazgo de que sea posible subdividir con sentido tanto la depresión inducida por IFN-alfa como la relacionada con el cáncer, basándose en la fenomenología y la respuesta al tratamiento, en un síndrome más específico de síntomas afectivos, de ansiedad y cognitivos y un síndrome de enfermedad más generalizado integrado por síntomas neurovegetativos y somáticos, sugiere que en la base de estos síndromes puede haber mecanismos fisiopatológicos independientes, con el corolario de que los síntomas diferentes pueden responder a distintas estrategias terapéuticas en pacientes deprimidos con patología médica.¹⁵⁸ Esta noción viene avalada por trabajos recientes orientados a delimitar las vías a través de las cuales la activación inmunitaria produce perturbación conductual.

VÍAS ASOCIADAS A LOS SÍNTOMAS AFECTIVOS/ANSIOSOS Y COGNITIVOS

Como se ha mencionado más arriba, los estímulos inflamatorios (incluida la exposición a IFN-alfa) conducen a depleción de TRP a través de la inducción de mecanismo inmunitario de la enzima IDO, que metaboliza el TRP a quinurenina y así disminuye la cantidad de triptófano disponible para la síntesis de serotonina.^{148,161} Se ha afirmado que la inducción de IDO cumple varias finalidades adaptativas, entre ellas disminuir la disponibilidad de TRP para los patógenos bacterianos (para los cuales también es un aminoácido esencial) y promover la tolerancia de las células T maternas al feto durante el embarazo.¹⁶² Sin embargo, a pesar de estos beneficios evolutivos, cabría esperar que la inducción de IDO aumente el riesgo de desarrollar síntomas

depresivos durante situaciones de activación inmunitaria, dada la evidencia de que la depleción de TRP es capaz de inducir rápidamente síntomas depresivos en individuos no deprimidos pero vulnerables.^{163,164} Los datos de pacientes que reciben IFN-alfa sugieren que esto es cierto: varios estudios informan de que el tratamiento causa descensos del TRP y aumentos de la quinurenina,^{148,161,165} lo cual es congruente con la activación de la IDO.¹⁶⁶ Además, la magnitud de la reducción del TRP durante el tratamiento se ha relacionado con las puntuaciones de gravedad de los síntomas depresivos.^{148,165} De manera similar se ha observado que los pacientes sin antidepressivos que cumplían criterios de depresión mayor durante el tratamiento con IFN-alfa por melanoma maligno demostraban incrementos significativamente mayores de la quinurenina y del cociente quinurenina/TRP durante el tratamiento, cuando se comparaban con aquellos pacientes que no desarrollaban depresión mayor.¹⁶¹

Un análisis dimensional demostró que la relación entre depresión mayor y depleción de TRP era consecuencia de una relación importante entre los descensos de las concentraciones séricas de TRP y el desarrollo de síntomas afectivos, de ansiedad y cognitivos. No se observó asociación entre el metabolismo del TRP y los síntomas neurovegetativos o las quejas de dolor. El que las alteraciones del metabolismo del TRP se relacionaran con los mismos síntomas que respondían al tratamiento con paroxetina (y no guardaran relación con síntomas que no respondían al ISRS)¹⁵⁸ sugiere vivamente que los mecanismos serotoninérgicos contribuyen de forma significativa a la expresión de las quejas afectivas, de ansiedad y cognitivas en esos pacientes. Esta posibilidad viene avalada por el hecho de que no se observó una relación de este tipo en pacientes tratados previamente con paroxetina, como cabría esperar, a través de los efectos de esta medicación sobre las bombas de recaptación de serotonina, para compensar los descensos del funcionamiento serotoninérgico inducidos por IDO. Según la misma lógica, los mecanis-

mos serotoninérgicos no parecían desempeñar un papel clave en la mediación de los síntomas neurovegetativos o el dolor.

Dado que la hiperactividad del CRH es una anomalía que se describe a menudo en la depresión mayor,¹⁵¹ y considerando que el IFN-alfa estimula enérgicamente el eje HHS en animales y seres humanos a través de la estimulación del CRH, Capuron y cols. examinaron si los pacientes que respondían al tratamiento con IFN-alfa con una hiperactividad del eje HHS mostraban un aumento del riesgo de desarrollar depresión durante el tratamiento. En los pacientes sin anti-depresivos, los que desarrollaron depresión mayor durante el tratamiento con IFN-alfa exhibían una mayor actividad de CRH en respuesta a la primera dosis de IFN-alfa (tal y como se evaluó por los aumentos de las concentraciones séricas de ACTH y cortisol tras la inyección). Merece la pena señalar que ninguno de los pacientes cumplía criterios de depresión en el momento de la primera inyección.¹⁵⁵ Aunque la primera dosis de IFN-alfa aumentaba también notablemente las concentraciones séricas de IL-6, no se observaron diferencias en estas citocinas entre los pacientes que desarrollaron depresión mayor y los que no, lo cual sugiere que la vulnerabilidad a la depresión se explicaba por una sensibilidad preexistente de las vías del CRH al estímulo inmunitario, y no por una anomalía de la propia red de citocinas proinflamatorias.

Es interesante que tanto la vía del CRH como las respuestas de citocinas al IFN-alfa se atenúan rápidamente con el tratamiento repetido, de manera que en el transcurso de una semana del inicio de la terapia no se observaron diferencias en la respuesta de ACTH o cortisol tras la inyección entre los pacientes que más tarde desarrollaron depresión y los que no.¹⁵⁵ Este hallazgo es bastante diferente del patrón temporal observado entre la depleción de TRP inducida por IDO y la depresión, en donde las variaciones de los niveles de TRP y el desarrollo de síntomas depresivos eran contemporáneas.¹⁶¹ Sin embargo, da que pensar el hecho de que los pacientes que demostraron hiperactividad del CRH en respuesta a una dosis inicial de IFN-alfa también

tenían una probabilidad mayor de mostrar más tarde una mayor depleción de TRP, lo que indica un posible vínculo entre la CRH y los sistemas serotoninérgicos en la mediación de los síntomas depresivos en el contexto de la activación inmunitaria. Además, lo mismo que sucede con la depleción de TRP inducida por IDO, la hiperactividad de CRH predecía el desarrollo posterior de depresión mayor a través de un efecto sobre el estado de ánimo, la ansiedad y los síntomas cognitivos.¹⁵⁵ No se observó correlación entre la hiperactividad de CRH y el desarrollo posterior de síntomas neurovegetativos o somáticos. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los pacientes con supersensibilidad preexistente a las vías del estrés mediados por CRH pueden tener un riesgo de desarrollar síntomas afectivos, de ansiedad y cognitivos, quizá no a través de perturbaciones mantenidas de las respuestas del sistema del estrés a la estimulación inmunitaria, sino más bien a través de conexiones funcionales, aún por identificar, entre la CRH y el metabolismo serotoninérgico. Por otra parte, los síntomas neurovegetativos y físicos frecuentes en el contexto de la enfermedad, incluso cuando faltan los síntomas más específicos de depresión, pueden no tener una relación tan directa con alteraciones de la CRH y/o los sistemas serotoninérgicos.

VÍAS POTENCIALES DE DESARROLLO DE SÍNTOMAS NEUROVEGETATIVOS INDUCIDOS POR CITOCINAS

Un primer indicio sobre los mecanismos neurales a través de los cuales la red de citocinas promueve el desarrollo de síntomas neurovegetativos como el cansancio o la lentitud psicomotora en pacientes con cáncer lo proporcionan los datos que vinculan las anomalías de la dopamina en el SNC con la astenia y la lentitud psicomotora en el contexto de la patología médica. Por ejemplo, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad de Parkinson, procesos en los cuales el cansancio y la lentitud psicomotora son llamativos, se caracterizan por anomalías del metabolismo de la dopamina en los ganglios basales

y por una extrema sensibilidad a los fármacos, como los antipsicóticos, que reducen todavía más la señalización dopaminérgica a través del bloqueo del receptor postsináptico.^{167,168} En consonancia con esto, incluso en pacientes deprimidos sin patología médica, el aplanamiento afectivo y el retardo psicomotor se asocian a datos de alteraciones del funcionamiento dopaminérgico en el núcleo caudado izquierdo.¹⁶⁹ Por último, se ha demostrado repetidas veces que las sustancias con actividad dopaminérgica son eficaces en tratar la astenia en varias enfermedades.¹⁷⁰⁻¹⁷² A este respecto es interesante que cada vez hay más datos que sugieren que los agonistas del receptor de la dopamina son anti-depresivos eficaces en personas sin patología médica,^{173,184} lo cual avala aún más un papel de las anomalías dopaminérgicas en la depresión mayor.

La activación inmunitaria crónica parece inhibir la señalización de la dopamina en los circuitos fronto-estriados del SNC. Los roedores en tratamiento crónico con IFN-alfa demuestran inhibición de la actividad neural dopaminérgica y del metabolismo de la dopamina en el sistema nervioso central, con descensos parejos en la actividad motora.¹⁷⁵ En los seres humanos, el IFN-alfa a dosis elevadas lentifica de manera sistemática el tiempo de reacción en las pruebas neuropsicológicas estándar, y en casos extremos se ha descrito que produce francos estados parkinsonianos que responden al tratamiento con levodopa.^{30,176}

Estos hallazgos avalan la posibilidad de que el retardo psicomotor y el cansancio que se observan en los estados de activación inmunitaria estén relacionados en parte con reducciones de la actividad de dopamina inducidas por citocinas. Los receptores de citocinas se expresan con profusión en áreas clave de los circuitos de los ganglios basales/tálamo-corticales, como el estriado y la corteza cerebral, y por tanto están en una disposición única de influir sobre la actividad de las neuronas dopaminérgicas en estas regiones cerebrales.¹⁷³ Además, la infusión crónica de lipopolisacárido (LPS) en el cerebro de rata conduce a una

degeneración retardada y selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra a través de la activación de la microglía.¹⁷⁸ Por último, la afectación de los ganglios basales y las vías de la dopamina en las enfermedades infecciosas asociadas a alteraciones neuropsiquiátricas, como en el caso de la infección por VIH, sugiere que son dianas durante la activación de la red de citocinas.¹⁶⁸

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que las alteraciones de los ganglios basales, sobre todo en la neurotransmisión dopaminérgica, pueden contribuir al desarrollo de los síntomas neurovegetativos nucleares de la depresión inducida por IFN-alfa, como la lentitud psicomotora. Concuerdan con esto los datos preliminares de nuestro grupo y de otros, que demuestran una alteración del metabolismo de la glucosa en los ganglios basales en pacientes tratados con IFN-alfa.^{179,180}

Implicaciones diagnósticas

El concepto de conducta de enfermedad promueve la conciencia de que muchos síntomas de malestar físico y emocional de los pacientes oncológicos pueden tener un importante componente biológico, que surge del intento del propio cuerpo de combatir la enfermedad y al mismo tiempo mantener el equilibrio homeostático. Esta perspectiva desalienta dicotomías simples entre sufrimiento emocional y físico en el contexto del cáncer y señala que resulta útil en la clínica extender las preocupaciones terapéuticas, más allá de la depresión, al síndrome de enfermedad más amplio, del cual forma parte la depresión, de los enfermos con patología médica. Un punto de vista de este tipo aboga por un enfoque inclusivo para identificar pacientes con perturbaciones de conducta clínicamente relevantes, incluso a pesar de que estas alteraciones no cumplan criterios de los trastornos afectivos reconocidos en la actualidad por el DSM-IV. Además, reconocer que la inflamación proporciona un sustrato fisiológico, que promueve las alteraciones del estado de ánimo, implica que los marcadores de inflamación podrían proporcionar una

herramienta diagnóstica adicional con el fin de identificar a los individuos con riesgo de desarrollar trastornos depresivos. Estos marcadores inflamatorios de riesgo se han identificado recientemente tanto en la diabetes como en la cardiopatía isquémica, procesos que, al igual que el cáncer, se han asociado a índices mayores de depresión. En este sentido son relevantes los datos que demuestran que los pacientes con cáncer en los que aparece depresión tienen títulos significativamente más altos de IL-6 que quienes no la sufren.¹⁸¹ Otras anomalías que pueden resultar prometedoras como marcadores predictivos de trastornos depresivos son los descensos del TRP mediados por IDO y las alteraciones en la producción de las hormonas del eje HHS, como la ACTH y el cortisol, tratadas más arriba. De manera similar, los estudios de imagen de pacientes sometidos a exposición a citocinas pueden arrojar luz en el futuro respecto a los circuitos neurales mediadores del riesgo y la expresión de la toxicidad conductual.

Sin embargo, si el esclarecimiento de la conducta de enfermedad promueve un enfoque inclusivo de los síntomas conductuales en pacientes oncológicos, los hallazgos de sub-síndromes depresivos y de las vías que subyacen a estas distintas dimensiones sintomáticas hablan a favor de emplear enfoques exclusivos (restrictivos) que den mayor relevancia a los síntomas más específicos de depresión y resten importancia a los síntomas neurovegetativos. De forma específica, estudios llevados a cabo en pacientes sometidos a activación inmunitaria sugieren vivamente que los síntomas de enfermedad, incluidos el cansancio y otros síntomas neurovegetativos, son generalizados, y actúan como el sustrato fisiológico a partir de la cual una cifra menor de individuos vulnerables evoluciona hacia síntomas clásicamente asociados con perturbaciones del estado de ánimo, como tristeza, anhedonia, ansiedad, desesperanza, impotencia e ideación suicida. Una justificación poderosa para dar prioridad a estos síntomas procede de estudios realizados en los últimos años, que sugieren que estos

síntomas pueden ser mediadores primarios de la relación entre depresión y desenlaces de salud desfavorables.⁸

► TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

Tratamiento psicosocial de la depresión en el cáncer

De los muchos enfoques disponibles para tratar la depresión en los pacientes con patología médica, la psicoterapia que hace hincapié en el apoyo social, en la expresión emocional, la reestructuración cognitiva y la mejora de las capacidades de afrontamiento resulta eficaz para abordar los problemas psicosociales de los pacientes oncológicos deprimidos.¹⁸² De hecho, en muchos enfermos terminales ha resultado beneficiosa una intervención dinámica de soporte que revisa la vida vivida, abordando la depresión y la ansiedad, la soledad, la pérdida o los temores respecto a una muerte lenta y dolorosa, que discute las voluntades anticipadas respecto a la atención médica y prepara para la muerte.¹³³⁻¹⁸⁶ Los estudios dejan claro que, aunque se podría pensar en una probable exacerbación de la depresión al afrontar cuestiones como el morir y la muerte, en lugar de evitarlas, de hecho contribuye a disminuirla. Este enfoque alienta a los pacientes a enfrentarse a lo que más temen, y a encontrar algún aspecto en el que ellos pueden hacer algo, por ejemplo, controlar el proceso de la muerte cuando ésta es inevitable. Esto ayuda a los pacientes a tener mayor sensación de estar activos y sentirse menos impotentes, incluso ante la muerte. Otros hacen hincapié también en un enfoque cognitivo-existencial de los pacientes con cáncer,¹⁸⁷ que consideran eficaz para disminuir los síntomas de malestar.

Se han aplicado en pacientes oncológicos los tratamientos cognitivo-conductuales, de uso frecuente para tratar la depresión.¹⁸⁸ En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de

mama, se encontró una mejoría del estado de ánimo sólo a corto plazo.¹⁸⁹ Un estudio en pacientes con cáncer de mama halló que un enfoque de manejo del estrés mejoró el estado de ánimo y redujo los niveles de cortisol.¹⁹⁰ De manera semejante, Pompe y cols. ofrecieron un protocolo de terapia de grupo experiencial-existencial a pacientes con cáncer de mama en estadio precoz.¹⁹¹ Al terminar el tratamiento, las pacientes en el grupo tratado tenían niveles más bajos de cortisol y prolactina en el plasma. Un estudio piloto de intervención con psicoterapia interpersonal (TIP), ampliamente utilizada en el tratamiento de la depresión,^{192,193} adaptada a pacientes oncológicos, indica que resulta útil para los pacientes y sus parejas.¹⁹⁴ Enfermas de consulta externa en tratamiento agresivo de cáncer de mama metastásico ($n = 14$) y sus parejas ($n = 11$) participaron en sesiones individuales de TIP telefónica coincidiendo con la quimioterapia y mantenidas durante 4 semanas después del tratamiento. La terapia se centraba en cuestiones psicosociales destacadas como el malestar, las preocupaciones familiares, el afrontamiento de la enfermedad, las demandas del tratamiento y las relaciones con el personal médico. En conjunto, las pacientes evaluaron la intervención como buena o excelente. Las parejas describieron que el contacto telefónico fue su única válvula de escape para ayudar a afrontar las transiciones de roles, las pérdidas anticipadas, la depresión y la ansiedad, y los sentimientos de temor, cólera y frustración.¹⁹⁴ Por lo tanto, se ha demostrado que diversas intervenciones estándar de psicoterapia son eficaces para tratar la depresión y los síntomas relacionados en pacientes oncológicos.

Implicaciones sobre la progresión del cáncer y la mortalidad

Existe una pequeña parte de la bibliografía que suscita la posibilidad de que las intervenciones de psicoterapia afecten a la supervivencia y a la calidad de vida.¹⁹⁵⁻¹⁹⁹ Cinco ensayos clínicos de asignación aleatoria publicados, de un total de 11, demuestran un efecto de este tipo.²⁰⁰

Spiegel y cols. informaron que una psicoterapia de apoyo-expresión de grupo, de un año de duración (como mínimo), resultó en un aumento significativo de la supervivencia a los 18 meses en pacientes con cáncer de mama metastásico.¹⁹⁵ Una intervención cognitivo-conductual de 6 semanas, en grupo, compuesta de educación, manejo del estrés, adiestramiento en habilidades de afrontamiento y apoyo psicológico en pacientes con melanoma maligno, encontró tasas de mortalidad significativamente más bajas a los 10 años de seguimiento en el grupo tratado.²⁰¹ Es interesante que en este estudio los pacientes con niveles iniciales más altos de malestar parecían tener tasas más bajas de recidiva de enfermedad y de muerte.¹⁹⁷ Una intervención educativa orientada a mejorar el cumplimiento del tratamiento oncológico también tuvo efectos beneficiosos sobre la supervivencia en pacientes con cánceres hematológicos recién diagnosticados.¹⁹⁶ En un grupo de enfermos ingresados con cáncer gastrointestinal, un estudio sobre el apoyo psicoterapéutico individual, ofrecido a la cabecera del paciente en la fase precoz de la enfermedad, también detectó resultados favorables sobre la supervivencia.¹⁹⁸ Por último, con una intervención de 4 semanas de duración consistente en educación del paciente, apoyo psicológico y puesta en marcha de una red de servicios de apoyo de ámbito comunitario, McCorkle y cols. encontraron una mejor supervivencia en pacientes con cáncer avanzado, aunque no hubo diferencias en el tiempo de supervivencia en los enfermos en estadio precoz.¹⁹⁹

Otros seis estudios no detectaron mejoría alguna de la supervivencia con la intervención psicosocial.^{184,197-201} Un estudio multicéntrico excelente, que utilizó psicoterapia de grupo de apoyo-expresión en pacientes con cáncer de mama metastásico, demostró una disminución del malestar y el dolor, pero sin ventaja respecto a la supervivencia.²⁰² No obstante, la controversia respecto a si la psicoterapia puede prolongar o no la supervivencia no debería enturbiar el hallazgo de que prácticamente todos los estudios bien realizados sobre psico-

terapia en pacientes oncológicos han detectado una mejoría de la calidad de vida o una disminución del malestar. Sin embargo, los beneficios potenciales del apoyo psicoterapéutico sobre la progresión del cáncer siguen siendo un interrogante de investigación importante pero no resuelto.

Antidepresivos

Otro enfoque relevante para abordar la depresión en el paciente con cáncer es la utilización de antidepresivos (véase un algoritmo de tratamiento en la Fig. 15-2). Cada vez está más claro que, como sucede con la depresión mayor en general, la depresión que aparece en el contexto del cáncer responde a tratamiento antidepresivo.³² Los datos iniciales de que los antidepresivos resultan útiles en pacientes deprimidos con cáncer proceden de un ensayo clínico abierto sobre el antidepresivo imipramina realizado por Evans y cols. a finales de la década de 1980.²⁰³ Desde entonces, se han publicado cinco ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria. Tres de esos ensayos fueron controlados con placebo,²⁰⁴⁻²⁰⁶ y otros dos emplearon un elemento de comparación sin placebo.^{207,208} Utilizando diversas medidas de la depresión y de los resultados, estos estudios indican que la paroxetina (1 estudio),²⁰⁸ la mianserina (2 estudios),^{204,206} la fluoxetina (1 estudio),²⁰⁵ la amitriptilina (1 estudio),²⁰⁸ y la desipramina (1 estudio)²⁰⁷ resultan útiles para tratar la depresión en pacientes con cáncer. Un ensayo clínico reciente, abierto, cruzado, sugirió que la mirtazapina disminuía los síntomas depresivos, mejoraba la capacidad funcional y disminuía la caquexia.²⁰⁹

Trabajos recientes aportan datos respecto a un tema de discusión central de este capítulo que hace reflexionar: tanto los enfoques inclusivos como exclusivos de la depresión en pacientes con cáncer poseen importantes implicaciones clínicas y, aunque aparentemente son contradictorios, los clínicos deberían tener en mente las dos aproximaciones para aliviar al máximo el sufrimiento en el contexto de la neoplasia.

Como se ha analizado más arriba, con el desarrollo del concepto de conducta de enfermedad, se proporciona una justificación coherente para emplear un enfoque más inclusivo de los síntomas emocionales, neurovegetativos y físicos que si el objetivo fueran las definiciones estrictas actuales del DSM-IV de los trastornos afectivos. Una implicación de esto es que los síndromes depresivos leves, e incluso los síntomas depresivos subsindrómicos, se pueden abordar de manera beneficiosa con terapia antidepresiva. Dos grandes ensayos clínicos controlados recientes avalan este punto de vista. Fisch y cols. encontraron que el tratamiento con fluoxetina mejoraba de manera significativa los síntomas depresivos y algunas medidas de la calidad de vida en comparación con el placebo en portadores de diversos tumores malignos con una expectativa de supervivencia de 3-24 meses.²¹⁰ Es importante que estos pacientes se reclutaron cuando respondían estar molestos por un estado de ánimo «algo» deprimido o más, con una intensidad que no cumplía criterios de una depresión mayor plena. Un segundo ensayo clínico de gran tamaño comparó la paroxetina con placebo en pacientes asténicos con cáncer, y encontró que el antidepresivo mejoraba de forma significativa las puntuaciones de los síntomas depresivos, si bien las puntuaciones medias iniciales de los dos grupos se encontraban por debajo del valor discriminante actual de una depresión clínicamente relevante.¹⁶⁰

Una segunda implicación de un enfoque inclusivo basada en el concepto de la conducta de enfermedad es que los pacientes se pueden beneficiar del tratamiento sintomático incluso cuando estos síntomas no aparecen en el contexto de un trastorno afectivo. Aunque controvertidos, se van reuniendo datos que apoyan esta noción. En ensayos clínicos doble ciego se ha demostrado que la fluoxetina, la paroxetina y la venlafaxina disminuían los sofocos, y también el prurito en pacientes con cáncer.²¹¹⁻²¹³ La venlafaxina, el bupropion y los antidepresivos tricíclicos han demostrado disminuir el dolor neuropático, que acompaña a menudo al cáncer y sus tratamientos.²¹⁴⁻²¹⁶ Un ensayo clínico abierto

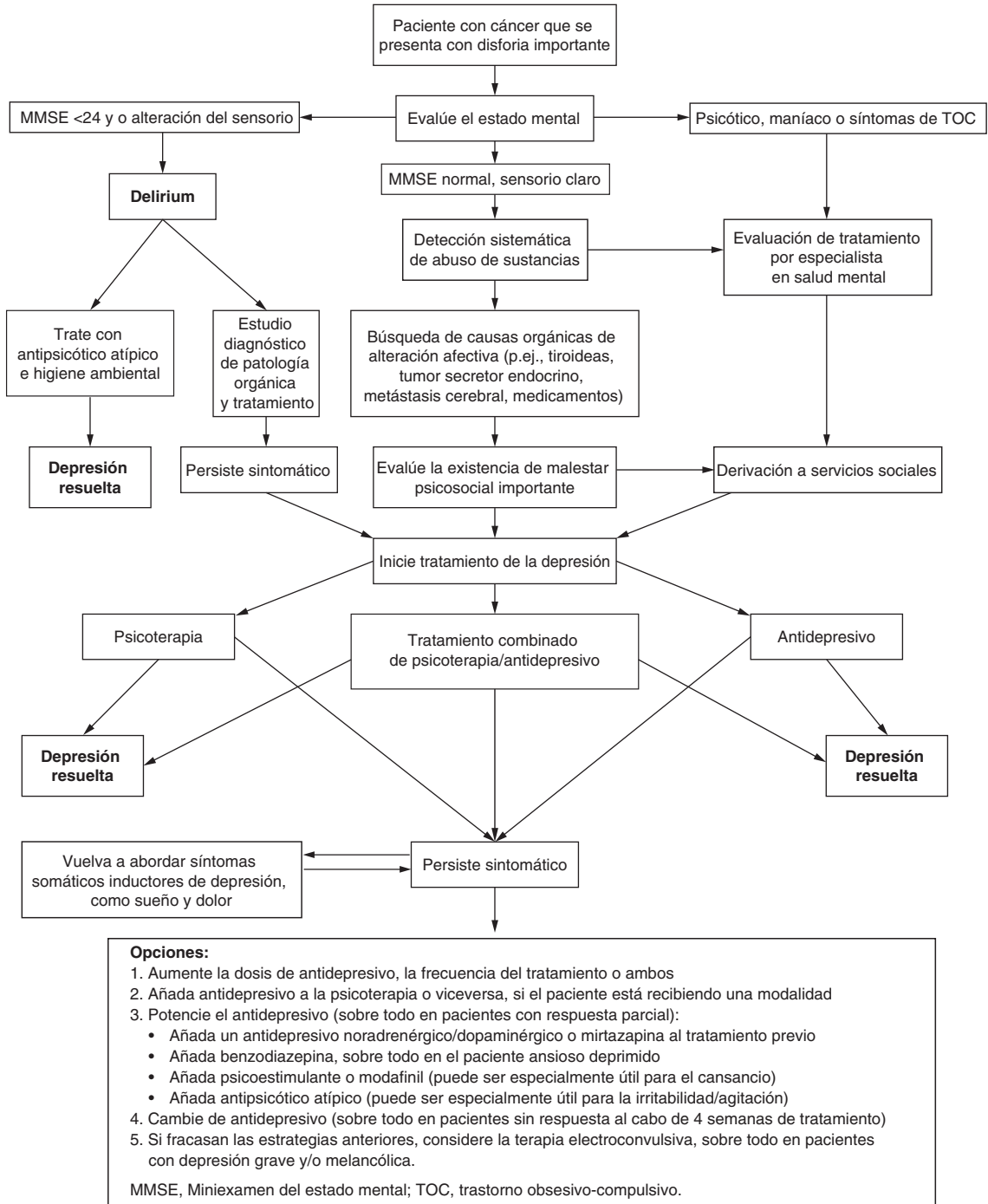


Figura 15-2. Propuesta de algoritmo de evaluación y tratamiento farmacológico de la depresión en pacientes con cáncer.

reciente encontró que en los pacientes con cáncer la mirtazapina disminuía el dolor, contribuía a ganar peso y mejoraba el sueño.²⁰⁹

Aunque la conducta de enfermedad en general apoya ampliar el terreno apropiado para las intervenciones terapéuticas, los datos recientes de que la depresión inducida por citocinas no es un fenómeno unitario, sino que representa una amalgama de al menos dos sub-síndromes diferenciables, justifica dar prioridad a los síntomas específicos de depresión que constituyen los rasgos nucleares de los enfoques exclusivos (restrictivos) del diagnóstico de depresión en los pacientes con patología médica. Hace poco tiempo se observó, en un estudio amplio en pacientes que reciben IFN-alfa, que los síntomas específicos de depresión son más sensibles al tratamiento con paroxetina que el cansancio.¹⁶⁰ De forma específica, en una gran población de pacientes con cáncer sometidos a varios ciclos de quimioterapia, la paroxetina disminuyó de forma significativa las puntuaciones de depresión en comparación con el placebo, pero no tuvo efectos sobre la astenia. Es interesante que los pacientes de este estudio se reclutaron basándose en quejas de fatiga y no de depresión. Si se combina con la bibliografía sobre IFN-alfa, este estudio apoya poderosamente el que los antidepresivos serotoninérgicos son de una eficacia notable para tratar los síntomas a los que dan prioridad los enfoques diagnósticos restrictivos (síntomas más frecuentes en la depresión que en la enfermedad) y resultan menos eficaces en los síntomas neurovegetativos y físicos que comparten la enfermedad y los trastornos afectivos. Estos datos realzan la importancia de evaluar con cuidado la tristeza, la desesperanza, la ansiedad, la anhedonia y los síntomas relacionados, puesto que estos síntomas parecen ser candidatos especiales al tratamiento antidepresivo. Los indicios crecientes de que los síntomas específicos de depresión pueden contribuir, de forma desproporcionada a la relación entre la depresión y la morbimortalidad, en el contexto de la patología médica, hacen más urgente identificarlos y tratarlos.^{8,217}

Estos hallazgos pueden ser también explicación a la observación reiterada de que los agentes con actividad catecolaminérgica son en general más eficaces que los ISRS en el tratamiento de los síntomas neurovegetativos y somáticos, como el dolor y la fatiga, sobre todo cuando aparecen fuera del contexto de un trastorno afectivo diagnosticable.^{170-172,214,218-220} Concuerdan con ello estudios en animales que sugieren que los inhibidores de la recaptación de noradrenalina son más eficaces que los agentes serotoninérgicos en el bloqueo de la activación inflamatoria y las alteraciones de conducta después de una provocación inmunitaria.²²¹ Además, ante los datos de que la citocinas proinflamatorias contribuyen al desarrollo de depresión incluso en personas sanas desde el punto de vista médico,¹³³ estos hallazgos pueden explicar en parte la información creciente que indica que las estrategias terapéuticas combinadas serotonina-noradrenalina/dopamina (como añadir desipramina o bupropion a un ISRS o utilizar un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como por ejemplo la venlafaxina, duloxetina o milnacipran) tienen mejores resultados que las estrategias serotoninérgicas en el tratamiento de la depresión mayor, incluso en personas sin patología médica.²²² Este aumento de la eficacia puede ocurrir, por su parte, debido a que la inhibición de la recaptación serotoninérgica y noradrenérgica tiene como diana diferentes dimensiones sintomáticas (al invocar los dos mecanismos, las estrategias combinadas se dirigen tanto a los síntomas específicos de depresión como a los síntomas neurovegetativos). Y de hecho, algunas pruebas sugieren que los agentes serotoninérgicos-noradrenérgicos combinados resultan más eficaces para tratar los dos dominios sintomáticos, incluso en individuos sin patología médica.^{220,223}

De estos datos emergen dos implicaciones. La primera es que las sustancias que tienen un amplio espectro de actividad (con efectos sobre la serotonina y la noradrenalina/dopamina) pueden ser especialmente eficaces como tratamiento de primera línea en pacientes con pato-

logía médica y depresión, sobre todo cuando los síntomas como la tristeza y la falta de interés se combinan con un notable cansancio y/o lentitud psicomotora. Una segunda implicación es que los pacientes con patología médica con síntomas neurovegetativos, pero sin síntomas destacados afectivos o de ansiedad, pueden ser tratados con más tranquilidad con agentes noradrenérgicos/dopaminérgicos, del tipo de los psicoestimulantes o el modafinil, orientados a los síntomas como la fatiga y la lentitud psicomotora, sin la carga añadida de efectos secundarios (sobre todo la disfunción sexual) impuesta por los agentes que bloquean la recaptación de serotonina. Dado su rápido comienzo de acción terapéutica y los efectos secundarios benignos, los psicoestimulantes son también las sustancias de elección para pacientes con cáncer en los que se espera una supervivencia corta. Aunque se dispone de menos datos, también los agonistas dopaminérgicos resultan prometedores en el tratamiento de la astenia mediada por citocinas y pueden resultar útiles en el tratamiento de la depresión.

Consideraciones futuras

Aunque no se incluye en la actualidad en el arsenal terapéutico de la depresión, un punto fundamental evidente para intervenir en las alteraciones de la conducta inducidas por citocinas es a nivel de la propia señalización de las citocinas. Se va reuniendo información que indica que los agentes anticitocinas disminuyen eficazmente una extensa gama de síntomas depresivos y de enfermedad en seres humanos y en animales. Por ejemplo, el etanercept (un receptor soluble de TNF-alfa) redujo el TNF-alfa circulante en ratas con insuficiencia cardíaca experimental y restableció el impulso hedónico en un modelo de estimulación cerebral.²²⁴ En pacientes con artritis reumatoide (AR) se ha demostrado que el etanercept mejora de manera significativa el cansancio y reduce los síntomas depresivos y

de ansiedad. Recientemente se han observado resultados semejantes en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben infliximab, un anticuerpo anti-TNF-alfa. Cuando se compara con placebo, el tratamiento con infliximab mejora de forma significativa la capacidad de trabajo y la búsqueda de actividades de ocio y disminuye el cansancio, la depresión y la ira.²²⁵ Estudios en animales sugieren que el antagonista soluble del receptor de IL-1 (IL-1ra) también tiene un potencial como tratamiento de los síntomas inducidos por citocinas,^{134,226,227} pero es poco lo publicado respecto a los efectos de esta sustancia sobre los síntomas de enfermedad/depresión en seres humanos. Sin embargo, a pesar de su utilidad potencial, será necesario sopesar el valor de los tratamientos anticitocinas en el tratamiento de los síndromes depresivos inducidos por citocinas frente a los posibles efectos secundarios graves que plantean estas sustancias, incluido un aumento del riesgo de infección y de trastornos autoinmunitarios.²²⁸⁻²³⁰

Los efectos fisiológicos de las citocinas proinflamatorias son mediados por sistemas intracelulares de segundo mensajero, como la proteincinasa activada por mitógeno y la vía señalización del factor nuclear kappa-beta.¹³³ Están en sus comienzos los estudios que evalúan el potencial terapéutico de atenuar la actividad de estas vías. Sin embargo, las sustancias que aumentan la señalización en las vías intracelulares de las que se sabe que inhiben la señalización inflamatoria pueden resultar beneficiosas en el tratamiento de la depresión relacionada con la inmunidad. Estos agentes incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4, como el rolipram y el ariflo, que disminuyen la señalización de citocinas proinflamatorias aumentando la transmisión de señales en las vías del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y posiblemente a través de la potenciación de vías glucocorticoideas antiinflamatorias.^{133,231}

Por último, aunque los antidepresivos poseen la capacidad de normalizar el funcionamiento de las vías de la CRH, los agentes novedosos, ahora en desarrollo, cuya diana

son los receptores de tipo I de CRH pueden resultar prometedores en el tratamiento de la depresión en el contexto del cáncer. También existen pruebas de que una perturbación de la regulación de los niveles y diurnos de cortisol, mediada por la CRH, predice una progresión más rápida de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama metastásico.²³² Así, modular la CRH tiene el potencial de afectar a los síntomas depresivos y podría influir sobre la progresión de la enfermedad.²³³

► RESUMEN

La depresión es un problema frecuente y grave que complica la vida de los pacientes oncológicos. Hay datos de que la depresión puede ser una respuesta al cáncer, de que el cáncer puede exacerbar una depresión preexistente, y que el cáncer y su tratamiento pueden inducir o intensificar una depresión. Las vías neurales implicadas incluyen vías serotoninérgicas, noradrenérgicas, CRH-ACTH-cortisol, y los efectos de las citocinas sobre todas ellas y otras. Existe evidencia clara de que los psicofármacos son muy eficaces para disminuir los síntomas depresivos a través de estas y otras hipotéticas vías. De manera similar, las psicoterapias orientadas a ayudar en las inevitables cuestiones existenciales a las que se enfrentan los pacientes con cáncer, además de potenciar el afrontamiento activo, modificar la cognición depresiva, fomentar la expresión de las emociones y potenciar el apoyo social, resultan eficaces para disminuir la depresión. La depresión es una complicación frecuente pero no inevitable de vivir con cáncer. Los pacientes oncológicos merecen un tratamiento enérgico de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: Mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:269–282.
2. McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, et al. Depression in patients with cancer; diagnosis, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:89–99.
3. Colon EA, Callies AL, Popkin MK, et al. Depressed mood and other variables related to bone marrow transplant survival in acute leukemia. *Psychosomatics* 1991;32:420–425.
4. Giese-Davis J, Spiegel D. Emotional expression and cancer progression. In: Davidson RJ, Scherer K, Hill Goldsmith H (eds.), *Handbook of Affective Sciences*. Oxford: Oxford University Press, 2003, pp. 1053–1082.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
6. Cohen-Cole SA, Brown FW, McDaniel JS. Diagnostic assessment of depression in the medically ill. In: Stoudemire A, Fogel B (eds.), *Psychiatric Care of the Medical Patient*. New York: Oxford University Press, 1993, pp. 53–70.
7. Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984;53:2243–2249.
8. Von Ammon Cavanaugh S, Furlanetto LM, Creech SD, et al. Medical illness, past depression, and present depression: A predictive triad for in-hospital mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158:43–48.
9. Koenig HG, George LK, Peterson BL, et al. Depression in medically ill hospitalized older adults: Prevalence, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 154:1376–1383.
10. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001;2:499–505.
11. Sharpe M, Strong V, Allen K, et al. Major depression in outpatient's attending a regional cancer centre: Screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer*. 2004;90:314–320.
12. Norton TR, Manne SL, Rubin S, et al. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:919–926.
13. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63–70.
14. Beck AT. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years later. *Clin Psychol Rev* 1988;8:77–100.
15. Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, et al. The Montgomery-Asberg depression scale: Reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73: 544–548.
16. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.

17. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25:39–47.
18. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer* 1998;82:1904–1908.
19. Hotopf M, Chidgey J, Addington-Hall J, et al. Depression in advanced disease: A systematic review Part 1. Prevalence and case finding. *Palliat Med* 2002;16:81–97.
20. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.
21. Silverstone PH. Concise assessment for depression (CAD): A brief screening approach to depression in the medically ill. *J Psychosom Res* 1996;41:161–170.
22. Handwerker WP. Cultural diversity, stress, and depression: Working women in the Americas. *J Womens Health* 1999;8:1303–1311.
23. Evans DL, Staab JP, Petitto JM, et al. Depression in the medical setting: Biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 1999;60:40–55; discussion 6.
24. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293–299.
25. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, et al. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable nonsmall cell lung carcinoma: A longitudinal study. *Cancer* 2001;92:2609–2622.
26. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric side effects of interferon-alpha: Recognition and management. *CNS Drugs*, in press.
27. Evans DL, McCartney CF, Nemeroff CB, et al. Depression in women treated for gynecological cancer: Clinical and neuroendocrine assessment. *Am J Psychiatry* 1986;143:447–452.
28. Moffic HS, Paykel ES. Depression in medical in-patients. *Br J Psychiatry* 1975;126:346–353.
29. Ciaramella A, Poli P. Assessment of depression among cancer patients: The role of pain, cancer type and treatment. *Psychooncology* 2001;10:156–165.
30. Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001;63:376–386.
31. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961–966.
32. Raison CL, Nemeroff C. Cancer and depression: Prevalence, diagnosis and treatment. *Home Health Care Consultant* 2000;7:34–41.
33. Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J, et al. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics* 2002; 110:42–52.
34. Omne-Ponten M, Holmberg L, Burns T, et al. Determinants of the psycho-social outcome after operation for breast cancer. Results of a prospective comparative interview study following mastectomy and breast conservation. *Eur J Cancer* 1992;28A:1062–1067.
35. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81:127–131.
36. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, et al. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesth Scand* 1999;43:146–152.
37. Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, et al. Cytokines, «depression due to a general medical condition,» and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:283–316.
38. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. Plasma inflammatory cytokine response to surgical trauma in chronic depressed patients. *Cytokine* 2001;13: 104–108.
39. Fallowfield IJ, Hall A, Maguire GP, et al. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. [see comments.]. *Br Med J* 1990;301:575–580.
40. Levy SM, Haynes LT, Herberman RB, et al. Mastectomy versus breast conservation surgery: Mental health effects at long-term follow-up [see comments]. *Health Psychol* 1992;11:349–354.
41. Kruijmel JW, Pesman GJ, Sweep CG, et al. Depression of plasma levels of cytokines and

- ex-vivo cytokine production in relation to the activity of the pituitary-adrenal axis, in patients undergoing major vascular surgery. *Cytokine* 11:382–8, 1999.
42. Di Padova F, Pozzi C, Tondre MJ, et al. Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin Exp Immunol* 1991;85:137–142.
 43. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–2107.
 44. Blotcky AD, Cohen DG, Conatser C, et al. Psychosocial characteristics of adolescents who refuse cancer treatment. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:729–731.
 45. Gilbar O, De-Nour AK. Adjustment to illness and dropout of chemotherapy. *J Psychosom Res* 1989;33:1–5.
 46. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, et al. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990;65:17–22.
 47. Desai MM, Bruce ML, Kasl SV. The effects of major depression and phobia on stage at diagnosis of breast cancer. *Int J Psychiatry Med* 1999;29:29–45.
 48. Kennard BD, Stewart SM, Olvera R, et al. Non-adherence in adolescent oncology patients: Preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. *J Clin Psychol Med Settings* 2004;11:30–39.
 49. Miranda CR, De Resende CN, Melo CF, et al. Depression before and after uterine cervix and breast cancer neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:773–776.
 50. Lerman C, Daly M, Sands C, et al. Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1074–1080.
 51. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996;275: 1885–1892.
 52. Lindberg NM, Wellisch D. Anxiety and compliance among women at high risk for breast cancer. *Ann Behav Med* 2001;23:298–303.
 53. Ayres A, Hoon PW, Franzoni JB, et al. Influence of mood and adjustment to cancer on compliance with chemotherapy among breast cancer patients. *J Psychosom Res* 1994;38:393–402.
 54. Ritvo P, Irvine J, Robinson G, et al. Psychological adjustment to familial-genetic risk assessment for ovarian cancer: Predictors of nonadherence to surveillance recommendations. *Gynecol Oncol* 2002;84:72–80.
 55. Simmons K, Lindsay S. Psychological influences on acceptance of postsurgical treatment in cancer patients. *J Psychosom Res* 2001;51:355–360.
 56. Girardi P, DePisa E, Cianfriglia F, et al. Compliance with treatment for head and neck cancer: The influence of psychologic and psychopathologic variables: A longitudinal study. *Eur J Psychiatry* 1992;6:45–50.
 57. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, et al. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 1733–1739.
 58. Sollner W, Maislinger S, DeVries AC, et al. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients is not associated with perceived distress or poor compliance with standard treatment but with active coping behavior: A survey. *Cancer* 2000;89:873–880.
 59. Verhoef MJ, Hagen N, Pelletier G, et al. Alternative therapy use in neurologic diseases: Use in brain tumor patients. *Neurology* 1999;52: 617–622.
 60. Mehta P, Rodríguez J, Nejame C, et al. Acquiescence to adjunctive experimental therapies may relate to psychological distress: Pilot data from a bone marrow transplant center. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:673–676.
 61. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, et al. A supportive-expressive group intervention for women with a family history of breast cancer: Results of a phase 11 study. *Psychooncology* 2000;9:243–252.
 62. Richardson JL, Marks G, Johnson CA, et al. Path model of multidimensional compliance with cancer therapy. *Health Psychol* 1987;6:183–207.
 63. McEwen B. Influences of hormones and neuroactive substances on immune function. In: Cotman CW, Britton RE, Galaburda A, McEwen B, Schneider DM (eds.), *The Neuro-Immune-Endocrine Connection*. New York: Raven Press, 1987.
 64. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, et al. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:234–238.
 65. Thompson LM, Rubin RT, McCracken JT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression: XII. Receiver operating characteris-

- tic and kappa analyses of serum and urine cortisol measures in patients and matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:507–515.
66. Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, et al. Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biol Psychiatry* 1996;40:79–88.
 67. Touitou Y, Levi F, Bogdan A, et al. Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121:181–188.
 68. Van der Pompe G, Antoni M, Visser A, et al. Adjustment to breast cancer: The psychobiological effects of psychosocial interventions. *Patient Educ Couns* 1996;28:209–219.
 69. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, et al. Early mortality in metastatic breast cancer patients with absent or abnormal diurnal cortisol rhythms. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:994–1000.
 70. Davis S, Mirick D, Stevens R. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1557–1562.
 71. Schernhammer E, Laden F, Speizer F, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1563–1568.
 72. Shafii M, Shafii SL. *Melatonin in psychiatric and neoplastic disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998, Vol. xxiii, p. 314.
 73. Spiegel D, Sephton S. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:530; author reply 2–3.
 74. Mormont MC, Bogdan A, Cormont S, et al. Cortisol diurnal variation in blood and saliva of patients with metastatic colorectal cancer: Relevance for clinical outcome. *Anti Cancer Res* 2002;22:1243–1250.
 75. Filipinski E, King VM, Li X, et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:690–7.
 76. Romero L, Raley-Susman K, Redish D, et al. A possible mechanism by which stress accelerates growth of virally-derived tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11084.
 77. Zhao X-Y, Malloy PJ, Krishnan AV, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000;6:703–706.
 78. Sapolsky RM, Donnelly TM. Vulnerability to stress-induced tumor growth increases with age in rats: Role of glucocorticoids. *Endocrinology* 1985;117:662–666.
 79. Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, et al. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: Evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun* 1991;5:193–205.
 80. Rowse GJ, Weinberg J, Bellward GD, et al. Endocrine mediation of psychosocial stressor effects on mouse mammary tumor growth. *Cancer Lett* 1992;65:85–93.
 81. Licinio J, Gold PW, Wong ML. A molecular mechanism for stress-induced alterations in susceptibility to disease. *Lancet* 1995;346:104–106.
 82. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY. Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:172–178.
 83. Maes M, Meltzer HY, Stevens W, et al. Natural killer cell activity in major depression: Relation to circulating natural killer cells, cellular indices of the immune response, and depressive phenomenology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:717–730.
 84. Allen AD, Tilkian SM. Depression correlated with cellular immunity in systemic immunodeficient Epstein-Barr virus syndrome (SIDES). *J Clin Psychiatry* 1986;47:133–135.
 85. DeLisi LE, Nurnberger JS, Goldin LR, et al. Epstein-Barr virus and depression [letter]. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:815–816.
 86. Hickie I, Hickie C, Lloyd A, et al. Impaired in vivo immune responses in patients with melancholia. *Br J Psychiatry* 1993;162:651–657.
 87. Kniker WT. Multi-Test skin testing in allergy: A review of published findings. *Ann Allergy* 1993;71:485–491.
 88. Levy SM, Herberman RB, Maluish AM, et al. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol* 1985;4:99–113.
 89. Levy SM, Wise BD. *Psychosocial Risk Factors and Cancer Progression*. Chichester: John Wiley & Sons, 1988.
 90. Evans DL, Folds JD, Petitto JM, et al. Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. Relation to cytotoxic activity and severity of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:388–395.
 91. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993;113: 472–486.

92. Baltrusch HJ, Stangel W, Titze I. Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol* 1991;13:315–327.
93. Andersen BL, Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. A biobehavioral model of cancer stress and disease course. *Am Psychol* 1994;49:389–404.
94. Levy S, Herberman R, Lippman M, et al. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:348–353.
95. Levy SM, Herberman RB, Lippman M, et al. Immunological and psychosocial predictors of disease recurrence in patients with early-stage breast cancer. *Behav Med* 1991;17:67–75.
96. Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, et al. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med* 1990;52:73–85.
97. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D, et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:30–36.
98. Landmann RM, Muller FB, Perini C, et al. Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: Relationship to plasma catecholamines. *Clin Exp Immunol* 1984;58:127–135.
99. Callewaert DM, Moudgil VK, Radcliff G, et al. Hormone specific regulation of natural killer cells by cortisol. *FEBS J* 1991;285:108–110.
100. Felten SY, Olschowka J. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synapticleike contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *J Neurosci Res* 1987;18:37–48.
101. Bovbjerg D. Psychoneuroimmunology and cancer. *Handbook Psychooncol* 1989:727–754.
102. Bergsma J. Illness, the mind, and the body: Cancer and immunology: An introduction. *Theor Med* 1994;15:337–347.
103. Souberbielle B, Dalglish A. Anti-tumor immune mechanisms. In: Lewis CE, O'Sullivan C, Barraclough J (eds.), *The Psychoimmunology of Cancer: Mind and Body in the Fight for Survival*. Oxford: Oxford University Press, 1994, pp. 267–290.
104. Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, et al. Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:81–87.
105. Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness. Findings in search of meaning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:171–177.
106. Bovbjerg DH, Redd WH, Maier LA, et al. Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:153–157.
107. Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:561–602.
108. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 1993;44:53–85.
109. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995; 345:99–103.
110. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med* 1988;319:348–353.
111. Alter CL, Pelcovitz D, Axelrod A, et al. Identification of PTSD in cancer survivors. *Psychometrics* 1996;37:137–143.
112. Andrykowski MA, Córdova MJ. Factors associated with PTSD symptoms following treatment for breast cancer: A test of the Andersen model. *J Traum Stress* 1998;11:189–203.
113. Andrykowski MA, Córdova MJ, Studts JL, et al. Posttraumatic stress disorder after treatment for breast cancer: Prevalence of diagnosis and use of the PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C) as a screening instrument. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:586–590.
114. Green BL, Rowland JH, Krupnick JL, et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder (PTSD) in women with breast cancer. *Psychometrics* 1998;32:102–111.
115. Smith MY, Redd W, DuHamel K, et al. Validation of the PTSD checklist-civilian version in survivors of bone marrow transplant. *J Traum Stress* 1999;12:485–499.
116. Spiegel D, Kato P. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. *Harv Rev Psychiatry* 1996;4:10–26.
117. Kaplan RM, Ries AL, Prewitt LM, et al. Self-efficacy expectations predict survival for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol* 1994;13:366–368.

118. Koopman C, Hermanson K, Diamond S, et al. Social support, life stress, pain and emotional adjustment to advanced breast cancer. *Psychooncology* 1998;7:101–111.
119. Spiegel D, Bloom JR. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 1983;52:341–345.
120. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984;46:199–212.
121. Spiegel D, Sands S, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 1994;74:2570–2578.
122. Katon W, Sullivan M. Depression and chronic medical illness. *J Behav Med* 1990;11:3–11.
123. Weitzner MA, Meyers CA, Stuebing KK, et al. Relationship between quality of life and mood in long-term survivors of breast cancer treated with mastectomy. *Support Care Cancer* 1997;5:241–248.
124. Cohen L, De Moor C, Amato RJ. The association between treatment-specific optimism and depressive symptomatology in patients enrolled in a Phase I cancer clinical trial. *Cancer* 2001;91:1949–1955.
125. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83–107.
126. Rivest S, Lacroix S, Vallieres L, et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:22–38.
127. Plotkin SR, Banks WA, Kastin AJ. Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 1996;67: 41–47.
128. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995;57:1011–1026.
129. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998;9:259–275.
130. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, et al. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:24–28.
131. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461:117–127.
132. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15:7–24.
133. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003;160:1554–1565.
134. Maier SF, Watkins LR. Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear conditioning and interference with escape produced by inescapable shock. *Brain Res* 1995;695:279–282.
135. Pugh CR, Nguyen KT, Gonyea JL, et al. Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behav Brain Res* 1999;106:109–118.
136. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000;22:128–139.
137. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252–1257.
138. Allen-Mersh TG, Glover C, Fordy C, et al. Relation between depression and circulating immune products in patients with advanced colorectal cancer. *J Royal Soc Med* 1998;91:408–413.
139. Capuron L, Ravaud A, Gualde N, et al. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:797–808.
140. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, et al. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J Pain Symp Manage* 1993;8:196–200.
141. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64: 604–611.
142. Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1986;233:652–654.
143. Rivier C. Influence of immune signals on the hypothalamic-pituitary axis of the rodent. *Front Neuroendocrinol* 1995;16:151–182.
144. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:425–473.

145. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Rev* 1996;17:187–205.
146. Owens MJ, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: Laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 1993;172: 296–308; discussion 16.
147. Lestage J, Verrier D, Palin K, et al. The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain Behav Immun* 2002;16:596–601.
148. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7:468–473.
149. Liebau C, Baltzer AW, Schmidt S, et al. Interleukin-12 and interleukin-18 induce indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity in human osteosarcoma cell lines independently from interferon-gamma. *Anticancer Res* 2002;22:931–936.
150. Moore P, Landolt HP, Seifritz E, et al. Clinical and physiological consequences of rapid tryptophan depletion. *Neuropsychopharmacol* 2000;23: 601–622.
151. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49:391–404.
152. Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:43–48.
153. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2003.
154. Taylor JL, Grossberg SE. The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines. *Semin Oncol* 1998;25:23–29.
155. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, et al. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry* 2003;160:1342–1345.
156. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes: A review. *Prog Neuropsychopharmacol* 2002; 26:731–746.
157. Merali Z, Brennan K, Brau P, et al. Dissociating anorexia and anhedonia elicited by interleukin-1beta: Antidepressant and gender effects on responding for «free chow» and «earned» sucrose intake. *Psychopharmacology* 2003;165:413–418.
158. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol* 2002;26:643–652.
159. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000;89:1634–1646.
160. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the university of Rochester Cancer Center community clinical oncology program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635–4641.
161. Capuron L, Neurauder G, Musselman DL, et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54: 906–914.
162. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: Immunosuppression by starvation? *Immunol Today* 1999;20:469–473.
163. Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, et al. Tryptophan depletion and depressive vulnerability. *Biol Psychiatry* 1999;46:498–505.
164. Moreno FA, Heninger GR, McGahuey CA, et al. Tryptophan depletion and risk of depression relapse: A prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes. *Biol Psychiatry* 2000;48:327–329.
165. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:86–90.
166. Widner B, Ledochowski M, Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: Neuropsychiatric and immunological consequences. *Cur Drug Metab* 2000;1:193–204.
167. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443–454.
168. Berger JR, Arendt G. HIV dementia: The role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 2000;14:214–221.
169. Martinot M, Bragulat V, Artiges E, et al. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affect-

- tive flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry* 2001;158:314–316.
170. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: A prospective open-label pilot study. *Am J Hospice Palliat Care* 2001;18:187–192.
171. Sugawara Y, Akechi T, Shima Y, et al. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: A preliminary study. *Palliat Med* 2002; 16:261–263.
172. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002;249:983–987.
173. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564–566.
174. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11:58–65.
175. Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, et al. Repeated interferon-alpha administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res* 1997;747:348–351.
176. Sunami M, Nishikawa T, Yorogi A, et al. Intravenous administration of levodopa ameliorated a refractory akathisia case induced by interferon-alpha. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:59–61.
177. Haas HS, Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures: The neuroanatomy of psychoimmunology. *Progr Neurobiol* 1997;51:195–222.
178. Gao HM, Jiang J, Wilson B, et al. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: Relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;81:1285–1297.
179. Juengling FD, Ebert D, Gut O, et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacol* 2000; 152:383–389.
180. Capuron L, Pagnoni G, Lawson D, et al. Altered fronto-pallidal activity during high-dose interferon-alpha treatment as determined by positron emission tomography. *Soc Neurosci Abstract* 2002; 498:5.
181. Musselman DL. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: Preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252–1257.
182. Sutor B, Rummans TA, Jowsey SG, et al. Major depression in medically ill patients. *Mayo Clin Proc* 1998;73:329–337.
183. Spiegel D. Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nat Rev Cancer* 2002;2:383–389.
184. Classen C, Butler LD, Koopman C, et al. Supportive-expressive group therapy reduces distress in metastatic breast cancer patients: A randomized clinical intervention trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:494–501.
185. Spiegel D, Classen C. *Group Therapy for Cancer Patients: A Research-Based Handbook of Psychosocial Care*. New York: Basic Books, 2000.
186. Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:527–533.
187. Kissane DW, Bloch S, Miach P, et al. Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer: Techniques and themes. *Psychooncology* 1997;6:25–33.
188. Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:139–155.
189. Edelman S, Lemon J, Bell DR, et al. Effects of group CBT on the survival time of patients with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1999;8:474–481.
190. Cruess DG, Antoni MH, McGregor BA, et al. Cognitive-behavioral stress management reduces serum cortisol by enhancing benefit finding among women being treated for early stage breast cancer. *Psychosom Med* 2000;62:304–308.
191. Van der Pompe G, Duivenvoorden HJ, Antoni MH, et al. Effectiveness of a short-term group psychotherapy program on endocrine and immune function in breast cancer patients: An exploratory study. *J Psychosom Res* 1997;42:453–466.
192. Rounsaville B, Chevrone E, Weissman M. *Specification of techniques in interpersonal psychotherapy*. New York: Guilford Press, 1984.
193. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971–982; discussion 83.
194. Donnelly JM, Kornblith AB, Fleishman S, et al. A pilot study of interpersonal psychotherapy by telephone with cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2000;9:44–56.

195. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2: 888–891.
196. Richardson JL, Shelton DR, Krailo M, et al. The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 8:356–364.
197. Fawzy F, Fawzy N, Hyun C, et al. Malignant Melanoma: Effects of an early structural psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:681–689.
198. Kuchler T, Henne-Bruns D, Rappat S, et al. Impact of Psychotherapeutic support on gastrointestinal cancer patients undergoing surgery: Survival results of a trial. *Hepatogastroenterology* 1999;46:322–335.
199. McCorkle R, Strumpf NE, Nuamah IF, et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. [see comments.]. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1707–1713.
200. Giese-Davis J, Koopman C, Butler L, et al. Change in emotion-regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:916–925.
201. Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: Effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 100–103.
202. Goodwin PJ, Leszez M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 345: 1719–26, 2001.
203. Evans DL, McCartney CF, Haggerty JJ Jr., et al. Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptations: A pilot study. *Psychosom Med* 1988;50:73–76.
204. Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985;320.
205. Razavi D, Allilaire JF, Smith M, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:205–210.
206. Van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients: A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 1996;169:440–443.
207. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, et al. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 1998;7:291–300.
208. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: A comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70: 1–10.
209. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, et al. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symp Manage* 2002;23:442–447.
210. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: A double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:1937–1943.
211. Loprinzi CL, Sloan JA, Pérez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578–1583.
212. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. [see comments.]. *Ann Oncol* 2000;11:17–22.
213. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: A randomised controlled trial. [see comments.]. *Lancet* 2000;356:2059–2063.
214. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. [see comments.]. *N Engl J Med* 1992;326:1250–1256.
215. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001;35:557–559.
216. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57:1583–1588.
217. Evans DL, Mason K, Bauer R, et al. Neuropsychiatric manifestations of HIV-1 infection and AIDS. In: Charney D, Coyle J, Davis K, Nemeroff C (eds.), *Psychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 2002, pp. 1281–1300.
218. Goodnick PJ. Treatment of chronic fatigue syndrome with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1996; 153:294.

219. Goodnick PJ. Bupropion in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 1990;147:1091.
220. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:389–399.
221. Shen Y, Connor TJ, Nolan Y, et al. Differential effect of chronic antidepressant treatments on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavioural symptoms in the rat. *Life Sci* 1999;65:1773–1786.
222. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, et al. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:78–86.
223. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001;62:869–877.
224. Grippo AJ, Francis J, Weiss RM, et al. Cytokine mediation of experimental heart failure-induced anhedonia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R666–R673.
225. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:237–243.
226. Opp MR, Krueger JM. Interleukin 1-receptor antagonist blocks interleukin 1-induced sleep and fever. *Am J Physiol* 1991;260:R453–R457.
227. Luheshi G, Miller AJ, Brouwer S, et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits endotoxin fever and systemic interleukin-6 induction in the rat. *Am J Physiol* 1996;270:E91–E95.
228. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122–2127.
229. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology* 2003;42:617–621.
230. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. [summary for patients in *Ann Intern Med* 2003;138(10):148;PMID:12755581]. *Ann Intern Med* 2003;138:807–811.
231. Miller AH, Vogt G, Pearce BD. The phosphodiesterase type 4 inhibitor, rolipram, enhances glucocorticoid receptor function. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:939–948.
232. Sephton SE, Dhabhar FS, Classen C, et al. The diurnal cortisol slope as a predictor of immune reactivity to interpersonal stress. *Brain Behav Immun* 2000;14:128.
233. Sephton S, Spiegel D. Circadian disruption in cancer: A neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun* 2003;17:321–328.

CAPÍTULO 16

VIH/SIDA

y trastornos afectivos

JANE LESERMAN, DEAN G. CRUESS Y JOHN M. PETITTO

► INTRODUCCIÓN

Las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) describen altos niveles de estrés actual y de experiencias traumáticas pasadas.^{1,2} La combinación de trauma en el pasado y tener una enfermedad que amenaza la vida, en especial una que se asocia a afectación del sistema nervioso central (SNC), puede poner a los pacientes infectados por VIH en un riesgo mayor de desarrollar trastornos afectivos (p. ej., depresión mayor, síndromes depresivos subclínicos y estados de malestar). En un estudio epidemiológico de una muestra representativa nacional de 2864 pacientes infectados por VIH, en más de un tercio la detección de depresión mayor fue positiva y en un cuarto adicional hubo un resultado positivo en las pruebas de detección sistemática de distimia en el año precedente.³ Aunque estas tasas se basaban en instrumentos de detección que con frecuencia exceden de manera significativa a las valoraciones basadas en entrevistas clínicas más formales, es frecuente que los individuos infectados por VIH describan síntomas depresivos y estados de malestar a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. En consecuencia, existe una necesidad de evaluar formalmente estos tipos de trastornos afectivos y también proporcionar acceso a los tratamientos farmacológicos

y psicológicos apropiados a los pacientes infectados por VIH deprimidos o con malestar.

Sólo existen unos pocos ensayos clínicos controlados de medicación antidepresiva en personas infectadas por el VIH, y hasta la fecha, no se dispone de estudios controlados a gran escala con fármacos estabilizadores del ánimo. Los ensayos clínicos controlados publicados sobre medicación antidepresiva han documentado su eficacia en individuos infectados por el VIH, y la evidencia disponible sugiere que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) reducen los síntomas depresivos y pueden ser mejor tolerados que los antidepresivos antiguos.⁴ Sin embargo, es necesaria una monitorización cuidadosa para ayudar a limitar la aparición de interacciones farmacológicas, con independencia de la medicación prescrita, en las personas infectadas por VIH.

Existen también algunos datos convincentes de que no sólo los trastornos afectivos, como la depresión mayor, sino también los síntomas depresivos subclínicos y los estados de malestar tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida y la salud física de las personas infectadas por VIH.⁵ Se acumulan los estudios publicados que han examinado el impacto de la depresión y el malestar sobre la función neuroendocrina, el sistema nervioso simpático (SNS) y la función inmunitaria, todos ellos

mecanismos verosímiles a través de los cuales estos factores psicológicos pueden ejercer una influencia sobre la progresión de la enfermedad por VIH y la supervivencia en esta población.^{5,6} Las intervenciones psicológicas, entre ellas los enfoques cognitivo-conductuales, pueden mejorar los efectos negativos del estrés, afectar a la actividad neuroendocrina, el SNS y la función inmunitaria, y en último término tener algún efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad por VIH.

Esta revisión resume los principales estudios que analizan la prevalencia de los trastornos afectivos y el uso de intervenciones farmacológicas y psicológicas para tratar la depresión y la manía en el contexto de la enfermedad por VIH. Presentamos pruebas de que los trastornos afectivos tienen una prevalencia mayor en individuos infectados por VIH que en la población general, y analizamos algunos de los retos que plantea diagnosticar trastornos afectivos en personas infectadas por VIH. También reflejaremos algunas consideraciones importantes sobre el tratamiento farmacológico (p. ej., eficacia, efectos secundarios, interacciones farmacológicas) en esta población, y evaluaremos la evidencia de que las intervenciones farmacológicas y psicológicas pueden mejorar el humor, reducir el malestar y afectar a los indicadores de la enfermedad por VIH. Además, presentamos pruebas de que la depresión y los sucesos estresantes pueden acelerar la progresión de la enfermedad por VIH, y consideramos algunos de los mecanismos fisiológicos subyacentes a través de los cuales la depresión y el malestar pueden tener consecuencias sobre la supervivencia en individuos infectados por VIH.

► CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

Es frecuente que los trastornos psiquiátricos, incluidos los trastornos afectivos, pasen inadvertidos y no reciban tratamiento en personas infectadas por el VIH.^{7,8} El diagnóstico de la depresión mayor se complica por el hecho de

que varios síntomas depresivos (p. ej., astenia, alteración del sueño, adelgazamiento, dificultad para concentrarse) también son síntomas comunes de la enfermedad por VIH.⁹⁻¹¹ Los síntomas depresivos pueden ser reflejo de un trastorno por consumo de sustancias comórbido.¹² Debido a cierto grado de superposición de las manifestaciones sintomáticas, es verosímil que los trastornos afectivos sean infradiagnosticados e inadecuadamente tratados en esta población; por lo tanto, es fundamental una valoración médica y psiquiátrica meticulosa. Debido al potencial de infradiagnóstico en pacientes con patología médica, por ejemplo con enfermedad por VIH, generalmente se recomienda un enfoque inclusivo del diagnóstico de depresión.

La evaluación de los trastornos afectivos en personas infectadas por VIH plantea otros retos peculiares, entre ellos el que los trastornos afectivos pueden ser considerados primarios o secundarios a la patología médica. Treisman y cols.¹³ han afirmado que los individuos infectados por VIH con un trastorno afectivo primario pueden tener antecedente de trastorno afectivo o no, pero es posible que sus índices de prevalencia sean similares a los de los grupos de riesgo tradicionales, como en los varones homosexuales o los consumidores de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, los individuos con un trastorno afectivo secundario a la enfermedad por VIH no necesariamente tienen antecedentes personales o familiares, y lo más probable es que el trastorno afectivo sea el resultado de la infección viral y la afectación del sistema nervioso central. También se debe considerar la posibilidad de la aparición espontánea de un primer episodio, o una recidiva de la depresión en personas con un diagnóstico reciente de infección por VIH. La diferenciación entre los trastornos afectivos primarios y secundarios en los pacientes infectados por VIH requiere una evaluación cuidadosa de los síntomas afectivos actuales y pasados, así como una valoración integral de las contribuciones médica y neurológica.

Los investigadores han abordado la cuestión de si las personas infectadas por VIH tienen un

riesgo mayor de desarrollar un trastorno afectivo en comparación con cohortes semejantes sin esta infección. Sabemos que las personas con mayor riesgo de VIH (p. ej., consumo de drogas intravenosas, homosexualidad, marginación social) también tienen más riesgo de depresión. La cuestión es si el VIH confiere un riesgo añadido de depresión por encima y más allá de la pertenencia a estas cohortes. Basándose en el metaanálisis más reciente que comparó a personas VIH-positivas (VIH+) y VIH-negativas, se demostró que las personas infectadas por VIH tenían un riesgo doble de depresión mayor actual.¹⁴ Aunque los estudios individuales incluidos en el metaanálisis no demostraron diferencia en la frecuencia de depresión entre los grupos según la situación serológica, la combinación proporcionó una potencia amplia para detectar estas diferencias. En el estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹⁵ las tasas de prevalencia de depresión mayor en dos lugares tendían a ser más elevadas en individuos sintomáticos infectados por VIH (17.4 y 18.4%) que en los controles seronegativos (1.7 y 7.8%). Morrison y cols.¹⁶ estudiaron mujeres que no consumían sustancias en la actualidad, 93 infectadas por VIH y 62 controles no infectadas. Encontraron que las mujeres infectadas por VIH tenían una prevalencia significativamente más elevada de trastorno depresivo mayor (19.4%) que las controles no infectadas (4.8%). Al igual que en los estudios llevados a cabo en su mayoría en varones, este trabajo sugiere que las mujeres infectadas por VIH tienen un riesgo significativamente más elevado de trastorno depresivo mayor que los grupos de mujeres no infectadas de características demográficas similares.

De forma semejante a los estudios realizados en poblaciones más jóvenes, los datos recientes del *Veterans Aging Cohort Study* de cinco lugares encontraron que los veteranos ancianos infectados por VIH tenían una prevalencia más elevada de síntomas depresivos que los veteranos de la misma edad no infectados.¹⁷ Además, los síntomas depresivos parecían disminuir con la edad en los participantes

no infectados, pero esto no era así en los infectados por VIH. Otro estudio reciente detectó también que, a diferencia de lo que sucede en adultos mayores no infectados (de más de 50 años de edad), que con la edad exhiben un descenso de los síntomas depresivos, en los individuos mayores infectados por VIH no se da un descenso semejante.¹⁸ Por lo tanto, existe evidencia de que el VIH confiere un riesgo mayor de depresión en hombres y mujeres, jóvenes y mayores. Las tasas elevadas de depresión en personas infectadas por VIH en comparación con la población general³ pueden ser debidas a pertenecer a un grupo de alto riesgo (p. ej., consumidores de drogas intravenosas, homosexuales) y a factores psicológicos y fisiológicos asociados a la infección por VIH.

Otra cuestión es si aumenta la prevalencia de depresión a medida que progresa la enfermedad por VIH. En otras palabras, ¿aumenta el riesgo de desarrollar depresión mayor con el avance de la enfermedad? El metaanálisis de estudios transversales encontró que las personas con enfermedad sintomática tenían tasas similares de depresión que las asintomáticas infectadas por VIH.¹⁴ Para abordar esta cuestión de si la depresión aumenta su prevalencia cuando el VIH progresa, son mejores los estudios longitudinales. Además, se trata de un interrogante más complejo, puesto que hemos de preguntarnos si es la variación de la enfermedad la que provoca depresión o viceversa.

Lyketsos y cols.¹⁹ describieron un aumento de los síntomas depresivos aproximadamente 1.5 años después del comienzo del SIDA. Al analizar datos de 9 años, Leserman mostró que los síntomas clínicos de SIDA y el recuento de células CD4⁺ no predecían la depresión mayor;⁵ sin embargo, los síntomas depresivos sí que predecían un aumento del riesgo de SIDA,²⁰ y de aparición de una entidad clínica definitoria de SIDA.²¹ Rabkin y cols.²² encontraron que la depresión no aumentaba a pesar del empeoramiento de la infección por VIH a lo largo de un período de 4 años. Por el contrario, en otro estudio de 3 años, Rabkin y cols.²³ encontraron que aquellos que tenían menos síntomas de

VIH mostraban una mayor mejoría psicológica que los más sintomáticos. Un estudio longitudinal de 8 años mostró que los síntomas depresivos se asociaban a una disminución del rendimiento en medidas neuropsicológicas de atención, función ejecutiva y velocidad de procesamiento de la información.²⁴ La perturbación neuropsicológica es uno de los indicadores de progresión del VIH. Un estudio transversal examinó varones infectados por VIH deprimidos y no deprimidos y detectó que los dos grupos no diferían en la afectación neurocognitiva global, aunque los deprimidos mostraban un trastorno mayor de la memoria.²⁵ De este breve análisis de los estudios publicados parece desprenderse que la depresión tiene más probabilidad de conducir a una variación de la enfermedad clínica que a la inversa. Analizaremos la evidencia de esta hipótesis con mayor detalle más adelante en este capítulo.

► PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS EN LA INFECCIÓN POR VIH

Del análisis precedente se llega con claridad a la conclusión de que, al estimar la prevalencia de los trastornos afectivos, hemos de considerar si el trastorno es primario o secundario a la infección por VIH; que existe superposición de síntomas entre el VIH y la depresión; y el riesgo de depresión en la cohorte objeto de estudio (p. ej., sexo, edad, forma de infección). A continuación presentamos las estimaciones de prevalencia de trastornos depresivos y manía.

Depresión

Los individuos infectados por VIH con frecuencia describen síntomas depresivos recurrentes y a veces graves, pero las tasas de prevalencia descritas en esta población son muy variadas. En una muestra nacional representativa de adultos infectados por VIH, el 36% tenía un resultado positivo en un instrumento

de detección de depresión mayor actual y el 26.5% tenían resultados positivos para distimia durante el año precedente.³ Basándose en el metaanálisis de 10 estudios,¹⁴ se ha cifrado la prevalencia global de depresión mayor actual (1-6 meses) en muestras infectadas por VIH en torno al 9%, con unos porcentajes que oscilan entre el 5 y el 20% en la mayoría de los estudios.^{15,26-30} Es probable que esta variabilidad en las estimaciones obedezca a diferencias en los marcos temporales de medición, en el tipo de instrumento de detección empleado y en las características de la muestra de pacientes (p. ej., sexo, nivel socioeconómico, grupo de riesgo, fase de la enfermedad, situación del tratamiento y comorbilidad con otra patología psiquiátrica). Por ejemplo, en un estudio reciente se encontraron unos índices de síntomas depresivos significativamente más bajos en pacientes en tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) que en aquellos a los que no se había prescrito TARGA.³¹ Al comparar estos estudios de prevalencia, ciertamente se debería considerar las características demográficas y médicas de los individuos estudiados. A pesar de esta variabilidad en las estimaciones de depresión, es importante recordar que incluso las estimaciones más bajas de depresión (5%) suponen más del doble de las de la población general emparejada en función de la edad y el sexo.³²

Un estudio estimó que el 8% de los varones homosexuales infectados por VIH describieron un episodio depresivo mayor en el mes precedente, y que aproximadamente el 6% desarrollan una depresión mayor en los 6 meses siguientes.²⁸ Rabkin y cols.³⁰ evaluaron a 183 varones homosexuales infectados por VIH y encontraron que el 17% tenía un trastorno depresivo del eje I actual. Aunque una enfermedad más grave no se asocia a mayor depresión, las tasas de distimia eran más elevadas en los varones con recuentos de CD4 <500. La mayoría de las personas (sobre todo hombres) evaluados en estos estudios parecen adaptarse de forma eficaz a la enfermedad por VIH; sin embargo, un número importante puede seguir experimentando alteraciones afectivas.

Está confirmado que en la población general las mujeres comunican depresión con mayor frecuencia que los varones;³³ sin embargo, la mayor parte de los estudios de prevalencia de depresión en la enfermedad por VIH se han centrado de manera casi exclusiva en los hombres. En un estudio de consumidores de drogas intravenosas infectados por VIH,^{23,27} se encontró que las mujeres tenían más síntomas depresivos al comienzo y en los 3 años de seguimiento que los hombres, aunque ambos sexos no diferían en la prevalencia de depresión mayor. Los elevados índices de trastornos depresivos en este estudio (33% en los hombres infectados por VIH y 26% en las mujeres infectadas por VIH) reflejaban en parte la elevada prevalencia de depresión en los consumidores de drogas intravenosas (16% en los varones VIH-negativos y 30% en las mujeres VIH-negativas).²⁷

Aunque no incluía a ambos sexos, un estudio de prevalencia a gran escala realizado en 765 mujeres infectadas por VIH informó que el 42% tenían síntomas depresivos crónicos y el 35% síntomas depresivos intermitentes.³⁴ Las tasas de depresión en las muestras clínicas de infectados por VIH han oscilado entre el 1.9 y el 35%,³⁵⁻³⁸ y entre el 30 y el 60% en muestras de mujeres infectadas por VIH extraídas de la comunidad.^{39,40} Es probable que esta amplia variabilidad en las tasas de prevalencia de depresión de mujeres infectadas por VIH sea consecuencia de grupos de estudio y metodologías diferentes, y en algunos casos del empleo de tamaños muestrales relativamente pequeños.

Hasta la fecha, nuestra revisión ha mostrado cifras altas de depresión en personas infectadas por VIH, con frecuencias que tienden a ser más elevadas que las de los controles de riesgo equiparable. Un estudio de consumidores de drogas intravenosas (infectados por VIH y no infectados) encontró que sólo el 28% de los hombres y mujeres diagnosticados de un trastorno depresivo del eje I decía estar recibiendo tratamiento de su problema emocional.²³ Por lo tanto, los pacientes infectados por VIH deberían ser sistemáticamente evaluados en busca de depresión, y, en caso necesario, recibir el tratamiento apropiado.

Manía

Puede aparecer manía a largo de toda la evolución de enfermedad por VIH, pero a menudo se agrupa en dos categorías: 1) un trastorno bipolar preexistente que con frecuencia se desarrolla en fase temprana de la enfermedad pero que puede aparecer más tarde y 2) la manía de estadio avanzado (o del SIDA), que tiende a estar menos asociada a un trastorno preexistente o con antecedentes familiares y que probablemente es consecuencia de la demencia del SIDA y los déficit cognitivos relacionados.^{13,41} Los investigadores señalan que la manía del SIDA (o manía secundaria) parece tener un perfil clínico diferente de la manía bipolar tradicional (o manía primaria). Esto incluye una lentitud cognitiva acusada o demencia que a menudo complican el diagnóstico, un humor más irritable en contraposición con los estados de euforia y una mayor gravedad en su presentación y evolución. Las diferencias entre los tipos de manía de comienzo temprano y de comienzo tardío pueden reflejar etiologías diferentes dentro del contexto de la enfermedad por VIH y justifican profundizar en la investigación.

La mayoría de los estudios describen una relación entre el comienzo de los síntomas de manía y el desarrollo de afectación cognitiva asociada a la participación del SNC. Una revisión de historias clínicas de pacientes infectados por VIH encontró que los síndromes maníacos afectaban aproximadamente al 8% de los pacientes a lo largo de un período de estudio de 17 meses.⁴² Los pacientes cuyos episodios maníacos tendían a aparecer más tarde en la evolución de la enfermedad (p. ej., recuentos de CD4 < 200), tenían una probabilidad más baja de antecedentes familiares de trastorno afectivo y era más probable que sufrieran una demencia simultánea u otra perturbación cognitiva que aquellos en los que los episodios maníacos aparecían en fase más temprana (p. ej., recuentos de células CD4 > 200). Kiebertz y cols.⁴³ describieron también un síndrome maníaco en 8 pacientes con SIDA y sugirieron que el síndrome maníaco era secundario a la infección

por VIH, puesto que estos pacientes desarrollaron también trastornos cognitivos simultáneos. En un estudio de casos y controles de 19 pacientes con manía asociada a VIH y 57 controles VIH+, la demencia del SIDA incidente era significativamente más frecuente en pacientes con manía asociada a VIH.⁴⁴ Ellen y cols.⁴⁵ realizaron pruebas de detección a todos los pacientes derivados a un servicio de psiquiatría de enlace a lo largo de un período de 29 meses buscando síntomas maníacos e identificaron 23 pacientes con manía, de los cuales se consideró que 19 tenían manía secundaria. La prevalencia de manía secundaria a lo largo del período de estudio fue del 1.2% en individuos VIH+ y del 4.3% en los pacientes con SIDA. Un estudio reciente que examinó la comorbilidad médica y psiquiátrica en 881 veteranos infectados por VIH describió que el 4% tenía manía.⁴⁶ En conjunto, estos estudios parecen indicar que la prevalencia de manía es elevada en las personas infectadas por VIH, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad por VIH, cuando la afectación del SNC se hace más prominente.

Otros estudios han descrito también episodios bipolares en individuos infectados por VIH. Perretta y cols.⁴⁷ compararon a 46 pacientes con infección por VIH con un episodio depresivo mayor índice con un número equivalente de pacientes parejos desde el punto de vista demográfico no infectados, asimismo con un episodio depresivo mayor índice, analizando las frecuencias de subtipos bipolares. Los autores encontraron que los pacientes infectados por VIH y no infectados tenían una historia familiar comparable de trastorno afectivo, aunque los infectados por VIH tenían más antecedentes familiares de consumo de alcohol. Los autores describieron también una proporción más alta de trastorno bipolar II a lo largo de la vida en los pacientes infectados por VIH (78%) y temperamentos ciclotímico (52%) e hipertímico (35%) asociados. Estos autores plantean que los rasgos premórbidos impulsivos de asumir riesgos que se asocian a estos temperamentos han podido desempeñar un papel en el consumo de drogas compartiendo

jeringas, en la conducta sexual sin protección, o en ambos. Estas asociaciones justifican más estudios, puesto que los evaluadores no ignoraban los diagnósticos afectivos ni las historias familiares de los pacientes, y el grupo de comparación fue una muestra de conveniencia. Un estudio epidemiológico reciente de 4910 presos infectados por VIH y 331 758 no infectados informó de una prevalencia mayor de trastorno bipolar en los presos de ambos sexos infectados por VIH que en los no infectados.⁴⁸ Se necesitan más estudios prospectivos a gran escala para determinar las cifras exactas de prevalencia de manía y trastorno bipolar en los individuos infectados por VIH.

Hasta este momento, hemos mostrado que las personas infectadas por VIH tienen mayor riesgo de depresión, manía y enfermedad bipolar. Con el progreso de los tratamientos farmacológicos de la enfermedad por VIH, incluida la TARGA, muchas personas infectadas viven más tiempo en las fases sintomáticas de la enfermedad. A menudo se concibe la infección por VIH como una enfermedad crónica, y es fundamental un tratamiento eficaz a largo plazo. El diagnóstico y tratamiento apropiados de los trastornos afectivos constituyen una parte esencial del manejo de esta enfermedad. A continuación analizaremos las cuestiones referentes al tratamiento farmacológico de los trastornos afectivos en la enfermedad por VIH.

► TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS AFECTIVOS EN LA INFECCIÓN POR VIH

La depresión se asocia a una disminución de la adheencia a los tratamientos farmacológicos de la infección por VIH;⁴⁹ la adherencia es de suma importancia para prevenir la resistencia del virus a los fármacos. También existen pruebas de que la depresión y el estrés pueden tener un impacto sobre la progresión de la infección por VIH,⁵ un tema que documentaremos con mayor detalle más adelante en este

capítulo. Por lo tanto, en la actualidad es evidente que el tratamiento antidepresivo de los pacientes vulnerables desde el punto de vista médico puede tener importantes implicaciones para disminuir el incumplimiento terapéutico y la morbilidad médica, además de mejorar la calidad de vida relacionada con el estado de ánimo y la salud.^{7,50}

Aunque la depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los pacientes infectados por VIH, también requieren una valoración e intervención adecuada otros trastornos afectivos como la distimia y la manía. Por desgracia, a menudo los trastornos afectivos pasan inadvertidos y quedan sin tratamiento en personas infectadas por VIH.⁷

La valoración y el tratamiento psiquiátrico se complican por la mayor incidencia y gravedad de los efectos secundarios, y por las interacciones de los psicofármacos con los tratamientos antirretrovirales y la patología médica del VIH. A continuación se ofrece un breve resumen de los datos y temas esenciales relevantes respecto a la farmacoterapia de los trastornos afectivos en personas infectadas por VIH.

Antidepresivos tricíclicos

Varios estudios han demostrado que la imipramina es un fármaco eficaz para tratar la depresión en pacientes infectados por VIH. En un estudio doble ciego, de asignación aleatoria y controlado con placebo de 97 pacientes infectados por VIH, Rabkin y cols.⁵¹ encontraron que el tratamiento con imipramina resultaba eficaz para disminuir los síntomas depresivos. A la sexta semana de tratamiento, hallaron unas tasas de respuesta de 74% en el grupo de la imipramina frente al 26% en el grupo de placebo. No se detectaron cambios en los recuentos de células CD4⁺ cooperadoras/inductoras en los individuos tratados con imipramina. Sin embargo, los efectos secundarios adversos aumentaban la probabilidad de suspender la imipramina en el transcurso de los 6 meses siguientes. Elliot y cols.⁵² asignaron al azar y de forma ciega a 75

pacientes infectados por VIH a imipramina, paroxetina o placebo. De los 75 individuos incluidos, el 75% completaron 6 semanas, pero sólo el 45% llegaron al final del ensayo clínico de 12 semanas. Aunque ambos antidepresivos resultaron igual de eficaces a las 6, 8 y 12 semanas, y fueron significativamente más eficaces que el placebo, los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos (ATC) tuvieron una notable influencia sobre los abandonos. La tasa de abandono del grupo de imipramina fue del 48 frente al 20% en el grupo de la paroxetina y el 24% en el grupo de placebo. Por lo tanto, aunque los ATC son eficaces, el aparente aumento de la sensibilidad de los pacientes VIH a los efectos secundarios, como por ejemplo una incidencia significativamente mayor de quejas de sequedad bucal,⁵³ puede interferir en el cumplimiento terapéutico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

En concordancia con estudios psicofarmacológicos realizados en otras enfermedades médicas, los ISRS son tan eficaces como los ATC, pero muestran un perfil de efectos secundarios menos problemático en individuos infectados por VIH. Rabkin y cols.⁵⁴ incluyeron a individuos deprimidos infectados por VIH en los que había fracasado el tratamiento con imipramina (p. ej., personas con recaídas, con intolerancia a los efectos secundarios o sin respuesta) en un ensayo clínico abierto de 12 semanas con fluoxetina. Aunque los niveles iniciales de gravedad de la depresión en el estudio de la fluoxetina fueron más bajos (puntuación media de Ham-D, 12.5) en comparación con el estudio inicial con imipramina (puntuación media de Ham-D, 15.8), el 83% de los individuos tratados con fluoxetina (15-60 mg/día) respondieron y mostraron disminuciones significativas de los síntomas depresivos. El tratamiento con fluoxetina no modificó los recuentos de CD4⁺. Los autores señalaron que la fluoxetina se toleró mejor que la imipramina. En otro estudio, Rabkin y cols.⁵⁵ uti-

lizaron un ensayo clínico de asignación aleatoria controlado con placebo para controlar la respuesta al tratamiento con fluoxetina y placebo en pacientes infectados por VIH con depresión mayor. Encontraron que el 74% de los participantes en este estudio respondieron a la fluoxetina. Es interesante que también hallaron un elevado índice de respuesta al placebo (47%). Es de notar que el análisis por intención de tratar mostró que las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron menos llamativas (respondieron el 57% de los pacientes de fluoxetina frente al 41% de los tratados con placebo). De nuevo, la fluoxetina no modificó los recuentos de células CD4⁺. En un ensayo clínico abierto sobre 28 individuos deprimidos infectados por VIH, estos mismos investigadores encontraron una tasa de respuesta del 70% en los pacientes que completaron el ensayo de 8 semanas con sertralina.⁵⁶ Los efectos secundarios provocaron una pérdida del 18% de la muestra total. La sertralina no modificó los recuentos de células CD4⁺ ni los de células citotóxicas naturales (NK, del inglés *natural killer*).

Ferrando y cols.⁵⁷ llevaron a cabo un ensayo clínico abierto de 6 semanas de duración en el que compararon paroxetina, fluoxetina y sertralina en 33 individuos sintomáticos infectados por VIH con depresión. En conjunto, el 73% completaron el ensayo, y de ellos respondieron el 83%. La mayoría de los abandonos del estudio se debieron a quejas de agitación, ansiedad e insomnio durante la primera mitad del ensayo. Con el tratamiento con ISRS encontraron una mejoría en la depresión así como en síntomas somáticos que se percibieron como relacionados con el VIH. No pudieron determinar de forma fiable diferencias en la eficacia entre los tres ISRS debido al diseño del estudio y al pequeño tamaño muestral (si bien los datos descriptivos sugerían que la fluoxetina era la más eficaz y mejor tolerada). Se realizó una investigación abierta de 6 semanas de duración sobre la eficacia de la paroxetina en 10 pacientes infectados por VIH con depresión mayor.⁵⁸ Se observaron mejorías significativas

de las puntuaciones Ham-D entre la 2.^a y la 6.^a semana del estudio. Por último, la fluoxetina y la psicoterapia de grupo fueron más eficaces que la psicoterapia sola en pacientes con VIH y depresión mayor.⁵⁹

Ha habido una carencia de estudios realizados en mujeres, en parte debido a los factores sociales a los que se enfrentan (p. ej., el cuidado de los niños en hogares monoparentales, dificultades económicas). Más recientemente, se llevó a cabo un pequeño ensayo clínico abierto que comparó fluoxetina ($n = 21$) y sertralina ($n = 9$) exclusivamente en mujeres infectadas por VIH.⁶⁰ El 60% de las mujeres completaron el ensayo, y hubo respuestas en el 78% (el Ham-D descendió al 50% o más).

Dado que las personas infectadas por VIH suelen ser tratadas con inhibidores de proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, las interacciones de estos fármacos con los psicotropos tienen una importancia capital que los médicos al cargo del tratamiento deben considerar. Los inhibidores de proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden potenciar o inhibir la actividad del CYP450 interaccionando con los fármacos metabolizados en el hígado por esta misma vía, como los antidepresivos, neurolépticos y anti-convulsivos.⁶¹ DeSilva y cols.⁶² informaron de cuatro casos de síndrome serotoninérgico en pacientes que recibieron fluoxetina combinada con antirretrovirales que incluían ritonavir, efavirenz o saquinavir. Para evitar complicaciones se recomienda una reducción de la dosis inicial de los ISRS, un lento ajuste al alza y una vigilancia estrecha de la aparición de una reacción tóxica.

Antidepresivos de nueva generación

Aunque los antidepresivos de nueva generación resultan prometedores en el tratamiento de la depresión en el contexto de la enfermedad por VIH, desgraciadamente hay pocos estudios que examinen su eficacia en este ámbito. De hecho, mucho de lo que se dispone en la

actualidad respecto al empleo de estos agentes en pacientes infectados por VIH con depresión se refiere a su potencial de efectos secundarios no deseados.

La nefazodona fue eficaz en un ensayo clínico abierto de 15 pacientes de consulta externa infectados por VIH; el 73% de los pacientes respondieron al tratamiento y se observaron relativamente pocos efectos secundarios adversos.⁶³ Sin embargo, existe un potencial importante de interacciones farmacológicas entre la nefazodona y los inhibidores de proteasa, y también se ha descrito una hepatitis inducida por nefazodona.⁶³ Las alteraciones hepáticas pueden deberse en parte a la frecuente comorbilidad del VIH con la hepatitis B y C.

Se ha demostrado que la mirtazapina es un antidepresivo eficaz con un perfil que puede beneficiar a los pacientes VIH+ al promover el aumento de peso y disminuir las náuseas,⁶⁴ aunque sus propiedades sedantes pueden complicar las frecuentes quejas de astenia. La venlafaxina ha demostrado efectos más limitados a nivel del citocromo P450, lo cual disminuye el potencial de interacción con la medicación antirretroviral.⁶⁵ Varios estudios *in vitro* han mostrado que los fármacos contra el VIH, como indinavir, saquinavir y efavirenz, interfieren significativamente en el metabolismo del bupropion inhibiendo la CYP2B6.⁶⁶ Se precisan estudios bien controlados con el fin de examinar mejor los efectos de estos tipos de antidepresivos de nueva generación en los individuos infectados por VIH.

Psicoestimulantes y otras terapias novedosas

En un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego, Fernández y cols.⁶⁷ compararon la desipramina con el metilfenidato en personas deprimidas infectadas por VIH. Con los dos fármacos hubo una tasa de respuesta aproximada del 50%; sin embargo, los individuos tratados con desipramina experimentaron más efectos secundarios adversos, como sequedad

bucal, ansiedad e insomnio. Un ensayo clínico controlado con placebo de dextroanfetamina para la depresión en personas infectadas por VIH también mostró una mejoría significativa de la motivación (p. ej., la iniciativa) y el estado de ánimo en el 73% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento farmacológico frente al 25% de los participantes del grupo de placebo.⁶⁸ En un ensayo clínico abierto de dextroanfetamina en 24 pacientes con SIDA diagnosticados de depresión y que también sufría una falta de energía incapacitante, Wagner y cols.⁶⁹ encontraron que el 75% de los pacientes respondían al tratamiento. De hecho, hubo una mejoría del estado de ánimo y de la energía paralela a reducciones significativas de las puntuaciones de depresión, que se lograba en una fase tan precoz como la segunda semana de tratamiento. Aunque no se disponía de evaluaciones completas de seguimiento, los autores encontraron que los beneficios del tratamiento (la mejora del estado de ánimo y de la energía), se mantenían hasta durante 2 años en algunos pacientes. El empleo de estimulantes como tratamiento de la depresión en el contexto de la infección por VIH puede ser recomendable en las fases avanzadas de la enfermedad en las que se desea un efecto más rápido; no obstante, el empleo de estas sustancias requiere más evaluación.

También se ha examinado la testosterona como agente terapéutico, puesto que se ha encontrado que las reducciones de la testosterona guardan relación con variaciones del estado de ánimo, el apetito, la energía y la disfunción sexual en varones con infección por VIH. En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo (ensayo de 6 semanas seguido de 12 semanas de mantenimiento abierto), Rabkin y cols.⁷⁰ encontraron que las inyecciones de testosterona resultaron eficaces para mejorar el estado de ánimo así como la libido, la energía y la masa muscular en 70 varones infectados por VIH con síntomas hipogonadales que completaron el estudio. Los resultados de un estudio doble ciego controlado con placebo de terapia sustitutiva con testosterona revelaron que el 79% de

los individuos con depresión informaba de una mejoría del estado de ánimo, comparable a la de la terapia antidepressiva. Estos mismos investigadores encontraron también que el ejercicio puede potenciar la mejoría de la situación psicológica y nutricional de los individuos infectados por VIH que reciben terapia sustitutiva con testosterona.⁷¹

También se ha utilizado la dehidroepiandrosterona (DHEA), un esteroide suprarrenal, para tratar a las personas infectadas por VIH. En un estudio piloto de 8 semanas, abierto, en 45 varones infectados por VIH, Rabkin y cols.⁷² informaron que también la DHEA resultaba prometedora para mejorar el estado de ánimo, además de los parámetros anabólicos y androgénicos. Por lo tanto, la sustitución androgénica y otras terapias novedosas pueden resultar prometedoras para mejorar los síntomas depresivos y otros relacionados en personas infectadas por VIH.

Estabilizadores del ánimo

La bibliografía disponible indica que está justificado ser prudente al prescribir estabilizadores del ánimo en el contexto de la infección por VIH. Parenti y cols.⁷³ trataron un grupo de 10 varones infectados por VIH con litio, utilizando una concentración sérica entre 0.5 y 1.5 mEq/L. Aunque 7 de 10 pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios adversos importantes, no se describieron variaciones significativas de los recuentos de CD4⁺ ni de la carga viral. Los autores hallaron una reducción significativa en la reacción del cultivo mixto de linfocitos después del tratamiento. Sin embargo, un estudio *in vitro* demostró también que el litio carecía de efectos sobre la replicación del VIH y sobre la actividad de transcritasa inversa asociada al virus.⁷⁴ En otra investigación pionera, El-Mallak⁷⁵ describió 14 casos de manía asociada a SIDA, incluyendo datos referentes a la aparición cronológica de signos y de síntomas médicos y psiquiátricos. Los autores afirmaron que cuando aparecía

manía (o hipomanía) durante la infección por VIH, a menudo se presentaba una sola vez y no reaparecía. También sostenían que los estados maníacos asociados a SIDA respondían adecuadamente a los antimaníacos disponibles. Sin embargo, los pacientes con SIDA con cambios detectables en la función neurológica (alteraciones cognitivas y de neuroimagen) pueden ser más propensos a los efectos secundarios de estos fármacos. Además, aunque la manía o la hipomanía pueden constituir las molestias de presentación que conducen al descubrimiento de la situación de seropositividad para VIH, la manía puede indicar una inmunodeficiencia avanzada.

Halman y cols.⁷⁶ llevaron a cabo una revisión retrospectiva de historias clínicas identificando 11 pacientes con VIH que se presentaron en un servicio psiquiátrico de VIH/SIDA con un episodio maníaco agudo. Basándose en los resultados de los estudios de neurodiagnóstico y del tratamiento, los autores plantearon que las anomalías en la imagen por resonancia magnética predecían de forma significativa una mala tolerancia al litio y los neurolépticos. Sin embargo, encontraron que los anticonvulsivos constituyen una alternativa eficaz. Al prescribir estos tipos de estabilizadores del ánimo en individuos infectados por VIH, es necesario tener en cuenta varios factores. Aunque se ha demostrado que el ácido valproico aumenta la replicación del VIH en varios estudios *in vitro*,⁷⁷ existe evidencia clínica de que el tratamiento con ácido valproico no afecta a la carga viral *in vivo* en pacientes con infección por VIH que reciben un tratamiento antirretroviral apropiado.⁷⁸ Es necesario vigilar de cerca los niveles sanguíneos de valproato, así como situaciones como la hipoalbuminemia y el empleo simultáneo de antibióticos (trimetoprima y sulfametoxazol) puesto que son capaces de elevar las concentraciones sanguíneas del fármaco. Resulta especialmente importante vigilar de forma sistemática a lo largo del tratamiento la situación de la enfermedad por VIH (p. ej., la carga viral) en los pacientes que toman valproato y otros estabilizadores del ánimo, haciéndolo juntamente

con el especialista en enfermedades infecciosas o médico de familia del paciente.

Existen pruebas de una interacción bidireccional entre la carbamazepina y los antirretrovirales a nivel del citocromo P450. Por una parte, la carbamazepina es un potente inductor del sistema enzimático CYP3A que aumenta el metabolismo de los inhibidores de proteasa como el indinavir⁷⁹ y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa como la delavirdina.⁸⁰ Por otra parte, otro inhibidor de proteasa, el ritonavir, es un potente inhibidor del mismo sistema enzimático, y aumenta el riesgo de toxicidad de la carbamazepina.⁸¹

Antipsicóticos y trastornos afectivos

En los pacientes infectados por VIH puede haber trastornos afectivos con manifestaciones psicóticas y trastornos psicóticos primarios. Es necesario tener precaución cuando se emplean fármacos antipsicóticos en los pacientes infectados por VIH, puesto que varias publicaciones han observado una mayor sensibilidad a los efectos secundarios extrapiramidales asociados a los antagonistas del receptor de la dopamina en pacientes con infección por VIH.^{82,83} Se ha sugerido que esto puede obedecer a una lentificación motora subcortical asociada a la progresión de la enfermedad por VIH. En una serie de casos de 21 pacientes con síntomas psicóticos (de los cuales 12 tenían manía con rasgos psicóticos), se encontró que la risperidona resultaba eficaz y poseía menos efectos secundarios que los antipsicóticos convencionales.⁸⁴ Algunos datos sugieren que los pacientes con SIDA pueden tener también una mayor sensibilidad a los nuevos antipsicóticos atípicos. Un estudio abierto con clozapina describió una mejoría de los síntomas psicóticos en pacientes infectados por VIH sin síntomas extrapiramidales.⁸⁵ En comparación con los ensayos clínicos de antidepresivos, existe escasez de datos procedentes de estudios controlados respecto a los efectos de los antipsicóticos en personas infectadas por VIH.

Psicofarmacología en la infección por VIH: consideraciones clínicas

Las estrategias terapéuticas referentes a los pacientes con infección por VIH obedecen a reglas semejantes a las de la prescripción de psicotropos a personas sanas desde el punto de vista médico, aunque es necesario un cuidado especial puesto que la enfermedad por VIH plantea algunos desafíos únicos a los médicos que realizan la prescripción. El conocimiento de la farmacología se puede emplear a menudo para obtener ventajas terapéuticas además de evitar interacciones adversas. Factores como las interacciones farmacológicas relacionadas con el metabolismo de los medicamentos psicotropos, la unión a proteínas, la hemivida y los efectos sobre el apetito requieren una consideración cuidadosa sobre todo en pacientes con infección por VIH más avanzada. Es fundamental vigilar con cuidado las interacciones importantes entre los psicotropos y los antirretrovirales empleados en el tratamiento farmacológico combinado. En personas con infección por VIH, hay que tener cuidado en el empleo de los estabilizadores del ánimo, y el clínico debe tener presente que los psicotropos, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y los inhibidores de proteasa son, todos ellos, sustrato de diversas enzimas del citocromo P450 en el hígado. Cada una de estas clases de compuestos posee propiedades de inducción y/o inhibición enzimática, y los fármacos como el ritonavir, un inhibidor de proteasa, pueden modificar también de forma simultánea varias de estas isoenzimas.⁶¹ Los antirretrovirales a menudo actúan como sustratos, inhibidores e inductores de diversas enzimas hepáticas del citocromo P450 que participan en el metabolismo de los fármacos, sobre todo 2C19, 2D6, y 3A4. Además, los individuos infectados por VIH tienen a menudo depresión y abusan de sustancias, y el consumo de drogas ilegales por vía intravenosa puede aumentar todavía más el riesgo de contraer hepatitis C. También es necesario vigilar estrechamente en personas con infección por VIH el empleo de hierbas medicinales no tradicionales,

utilizadas para tratar síndromes psiquiátricos. Un estudio abierto reveló que se producía un descenso importante del indinavir, un inhibidor de la proteasa, por la administración concomitante de la hierba de San Juan, y se calculó que la magnitud de la disminución de los niveles de indinavir tenía la importancia suficiente como para provocar resistencia farmacológica y hacer fracasar el tratamiento.⁸⁶

El dolor puede ser un síntoma que a menudo se trata de manera insuficiente en pacientes infectados por VIH.⁸⁷ Aunque los antidepresivos son a menudo eficaces para tratar muchos síndromes de dolor crónico, debería señalarse que los pacientes con SIDA pueden sufrir dolor neuropático que responde menos a la medicación antidepresiva. Aunque los ensayos clínicos controlados con placebo no han demostrado que los estimulantes sean eficaces en el tratamiento de la depresión primaria,⁸⁸ pueden ser adyuvantes útiles en el contexto de la enfermedad por VIH. Son posibles muchos efectos prometedores de los antagonistas de glucocorticoides, como por ejemplo la RU486, así como de los antagonistas de la sustancia P, en el tratamiento de la depresión en personas sanas desde el punto de vista médico.^{89,90}

Por último, dado que la mayoría de los ensayos clínicos de tratamiento con antidepresivos tenían muestras relativamente pequeñas, son importantes ensayos clínicos con muestras mayores de pacientes y seguimientos a más largo plazo, tanto en lo que se refiere al estado de ánimo como a la progresión de la enfermedad por el VIH. También están justificados más estudios debido a las potenciales interacciones farmacológicas entre los medicamentos empleados para tratar los trastornos afectivos y los destinados a la infección por VIH.

Además de los tratamientos farmacológicos de la depresión, existe también evidencia de que las intervenciones psicológicas (p. ej., manejo del estrés cognitivo-conductual, apoyo social) pueden tener un impacto sobre la depresión y la calidad de vida en la enfermedad por VIH. No obstante, antes de considerar el papel de estas intervenciones psicológicas,

revisaremos la amplia bibliografía sobre cómo la depresión y el estrés pueden afectar a la progresión de la enfermedad por VIH. Dado que el impulso de la mayor parte de estos estudios de intervención psicológica ha sido examinar su impacto sobre los parámetros de la enfermedad por VIH, tiene sentido determinar primero la conexión entre la depresión y la evolución de la enfermedad.

► DEPRESIÓN Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD POR VIH

A pesar de los avances recientes en el tratamiento de la enfermedad, sigue habiendo una notable variabilidad en la evolución de la progresión de la enfermedad por VIH. Los investigadores se han centrado en los efectos de la depresión y el estrés como posibles mecanismos para explicar las variaciones en la evolución de la enfermedad por VIH, en parte debido a los descensos documentados de la inmunidad celular que se asocian a variables psicosociales.⁹¹⁻⁹⁵

Dado que el VIH avanza muy lentamente, la mejor evidencia de una relación entre la depresión y la progresión de la enfermedad por VIH procede de estudios longitudinales llevados a cabo en períodos prolongados de tiempo. El *Men's Health Study* de San Francisco, un estudio longitudinal de 9 años de aproximadamente 400 varones homosexuales asintomáticos infectados por VIH, encontró que los que estaban deprimidos al comienzo del estudio progresaban a SIDA un promedio de 1.4 años antes que quienes no sufrían depresión.⁹⁶ Estos hallazgos no se modificaban después de controlar para las variables demográficas iniciales, el recuento de linfocitos T CD4, los síntomas médicos relacionados con el VIH y los hábitos de salud. Los hallazgos anteriores de este estudio, al cabo de 5 años, no habían detectado relación entre la puntuación inicial de depresión y la progresión a SIDA, aunque la depresión estaba relacionada con el declive de los linfocitos T CD4.⁹⁷ Otro análisis de esta cohorte a los 7 años de seguimiento mostró que los que tenían síntomas ele-

vados de depresión en cada una de las revisiones experimentaban una mortalidad 1.7 veces mayor que los que no mostraban puntuaciones elevadas de depresión.⁹⁸ En un reanálisis reciente de estos datos, Moskowitz⁹⁹ mostró que los hombres con afecto positivo manifestaban un riesgo más bajo de mortalidad; los items expresados de forma positiva en la escala de depresión (p. ej., esperanzado, contento) predecían mejor la supervivencia que los items expresados negativamente (p. ej. triste, solitario).

En otro estudio de 414 varones homosexuales infectados por VIH seguidos durante 5 años, la puntuación inicial de depresión se asociaba a un tiempo más breve hasta la muerte, pero no mostraba una asociación significativa con la variación del recuento de CD4⁺ o el SIDA.¹⁰⁰ Los datos procedentes de 1809 varones homosexuales del *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) no encontraron relación entre la depresión al comienzo del estudio y la progresión de la infección por VIH durante los 8 años de seguimiento.¹⁰¹ En un análisis posterior de estos datos al cabo de 13 años, las puntuaciones de depresión al inicio, sobre todo los síntomas somáticos de depresión, se asociaban a un tiempo más corto hasta la demencia y con la supervivencia.¹⁰⁹

La interpretación de la mayoría de los estudios longitudinales descritos más arriba está limitada porque los análisis de datos miden la depresión al comienzo del estudio y no a lo largo del tiempo, y evalúan la depresión como un parámetro de predicción bivariante y no como una variable continua. Parece improbable que una medición de la depresión una sola vez prediga la progresión de la enfermedad muchos años más tarde. Un test más robusto de la hipótesis de que los síntomas depresivos podrían afectar a la progresión de la enfermedad por VIH sería examinar los síntomas depresivos en los intervalos anteriores a las variaciones de la enfermedad. Un análisis de este tipo (empleando la regresión de Cox con variables dependientes de tiempo) permite que los síntomas depresivos (una puntuación continua) cambien en cada momento, de forma que podemos exa-

minar los efectos acumulativos de la depresión durante intervalos de tiempo antes de la variación de la situación de la enfermedad.

Leserman y cols. publicaron un análisis de este tipo a partir del Proyecto de afrontamiento en la salud y enfermedad (CHIP, del inglés *Coping in Health and Illness Project*), un estudio de 97 varones homosexuales infectados por VIH e inicialmente asintomáticos a los que se revisó cada 6 meses hasta 9 años.^{20,21} En un análisis al cabo de 5.5 años de seguimiento,²⁰ el aumento del riesgo de SIDA se asociaba a un mayor nivel acumulativo de síntomas depresivos, medidos por una escala de depresión de Hamilton modificada (HDRS).¹⁰³ Se excluyeron los síntomas somáticos de depresión que podrían estar relacionados con la variación de la enfermedad por VIH. Por cada aumento medio acumulativo de un síntoma depresivo grave (incremento de 3 puntos en la HDRS), se duplicaba el riesgo de SIDA. Un análisis anterior de la cohorte CHIP al cabo de 2 años había mostrado que los síntomas depresivos, sobre todo en presencia de estrés intenso, estaban relacionados con declives en varias subpoblaciones de linfocitos (p. ej., células CD16⁺ y células NK CD56⁺, y de las células supresoras citotóxicas CD8⁺).¹⁰⁴ Los linfocitos T CD8⁺ pueden inhibir la replicación del VIH en la fase precoz de la infección,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ y existen algunos datos de que las células NK pueden tener importancia clínica en la supresión del VIH (p. ej., una escasa capacidad de respuesta de las células NK al interferón-alfa se ha relacionado con un riesgo mayor de muerte;¹⁰⁸ se ha demostrado que las células NK lisan *in vitro* células infectadas por VIH;¹⁰⁹ las células NK aisladas de individuos infectados por VIH han suprimido la penetración y replicación del VIH;¹¹⁰ y se ha demostrado una relación negativa entre las células NK y la carga viral¹¹¹).

Los datos del CHIP a los 9 años mostraron que los hombres con más síntomas depresivos acumulativos tenían un mayor riesgo de desarrollar una entidad clínica definitoria de SIDA.²¹ Por cada variación de 3 puntos en el promedio de síntomas depresivos (igual a un síntoma grave), el riesgo de desarrollar una entidad defi-

nitoria de SIDA aumentaba a más del doble. La Figura 16-1 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la probabilidad de mantenerse sin una entidad clínica definitoria de SIDA en los pacientes por encima y por debajo de la mediana de síntomas depresivos. Estas curvas son sólo aproximaciones, dado que no incluyen variables de control. La trayectoria hasta una entidad definitoria de SIDA fue aproximadamente 2 veces más rápida en los casos por encima de la mediana de síntomas depresivos que en los situados por debajo. El análisis de CHIP a los 9 años no reprodujo los hallazgos anteriores respecto a la existencia de una relación entre los síntomas depresivos y la progresión al SIDA (basándose en una caída de los $CD4$ a menos de 200 y/o presencia de una entidad clínica definitoria de SIDA).²⁰ A los 7.5 años, la presencia de síntomas depresivos tendía a predecir la progresión a SIDA.¹¹² Estos hallazgos del estudio CHIP no se modificaron después de controlar para las variables demográficas, el número de fármacos antirretrovirales y los valo-

res iniciales de carga viral de ARN de VIH y del recuento linfocitario de $CD4^+$.

En el primer estudio que examinaba los efectos de la depresión crónica sobre la salud en mujeres infectadas por VIH ($n = 765$), Ickovics y cols. encontraron que las mujeres con síntomas depresivos crónicos tenían una probabilidad aproximadamente doble de morir por causa del VIH al cabo de 7 años, en comparación con las que nunca experimentaron depresión.³⁴ La mortalidad de las que sufrieron depresión intermitente fue 1.6 veces mayor que la de las no deprimidas. Estos análisis controlaban el recuento inicial de $CD4^+$, la carga viral de ARN de VIH, los síntomas relacionados con el VIH, el empleo de medicación antirretroviral, la edad y la situación de empleo. Los efectos de la depresión sobre la mortalidad eran más acusados en mujeres que iniciaban el estudio con recuentos más bajos de $CD4^+$, y que por lo tanto tenían mayor riesgo de muerte. Ickovics y cols. detectaron también que la depresión crónica se asociaba a un descenso mayor de los recuentos de $CD4^+$

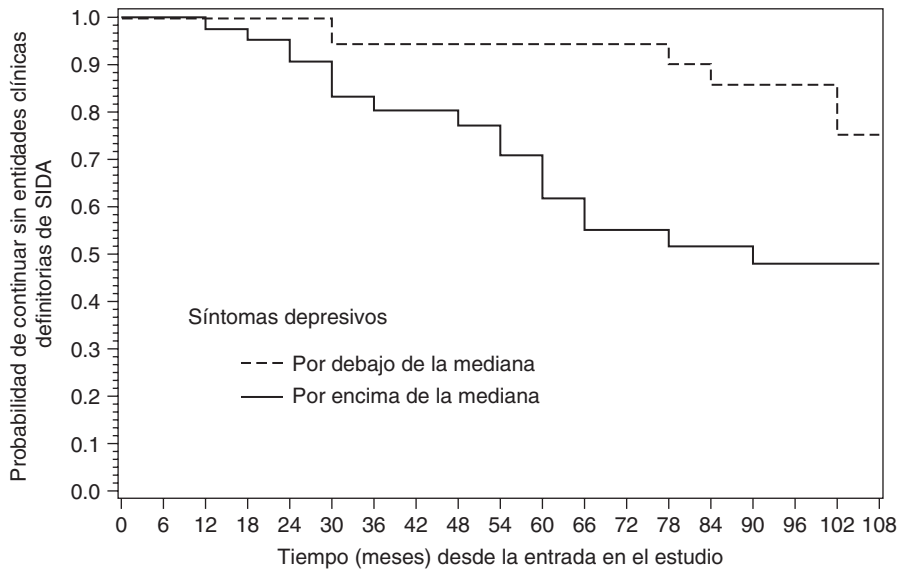


Figura 16-1. Estimación de Kaplan-Meier de la distribución de tiempo (en meses) hasta la aparición de una entidad clínica definitoria de SIDA según los síntomas depresivos.

con el paso del tiempo. En un análisis transversal de mujeres infectadas por VIH, Evans y cols. encontraron que los síntomas de depresión y ansiedad guardaban relación con una actividad más baja de las células NK, mayor carga viral de ARN de VIH, y un número más elevado de linfocitos T CD8⁺ activados.¹¹³ Las células CD8 activadas (CD8⁺/CD38⁺/DR⁺) han sido relacionadas con la actividad citotóxica y la progresión de la enfermedad por VIH.¹¹⁴⁻¹¹⁶ De manera similar, otro estudio transversal de hombres y mujeres infectados por VIH mostró que el alto nivel de estrés psicológico se asociaba a una cifra más baja de células T cooperadoras (de memoria), pero sólo en aquellos casos con bajos niveles de carga viral.¹¹⁷ Los autores se centraron en el subconjunto de células T cooperadoras de memoria porque estas son las que experimentan un declive más rápido con la progresión de la enfermedad por VIH.¹¹⁸

Para resumir, se encuentra una relación más robusta entre la depresión y la progresión de la enfermedad por VIH en estudios realizados con intervalos largos de tiempo y en aquellos que analizan los efectos crónicos de la depresión. A pesar de esta asociación, necesitamos cuestionar si la depresión coloca a las personas infectadas por VIH en mayor riesgo de progresión de la enfermedad o si los cambios de la enfermedad pueden asociarse a un aumento del riesgo de depresión.

Dirección de la relación entre la depresión y la variación de la enfermedad

Algunos estudios han intentado abordar la cuestión del huevo y la gallina sobre si la depresión predice la progresión de la enfermedad o es resultado de la misma, midiendo la depresión a intervalos antes del SIDA o el desarrollo de síntomas médicos. Este enfoque ayuda a determinar que los síntomas depresivos ocurrieron antes de la variación de la situación de la enfermedad. Sin embargo, si los cambios de la enfermedad son graduales, es posible que esta estrategia no

aborde la ordenación temporal de los acontecimientos. Al volver a examinar los datos longitudinales de 9 años del estudio CHIP, Leserman demostró que los síntomas clínicos de SIDA y el recuento de células CD4⁺ no predecían la depresión mayor;⁵ sin embargo, los síntomas depresivos sí predecían un aumento del riesgo de experimentar una caída en el recuento de células CD4⁺ compatible con SIDA,²⁰ y la aparición de una entidad clínica definitoria de SIDA.²¹ Por lo tanto, parece más probable que sea la depresión la que conduce a la variación de la enfermedad y no al revés. Se precisa más investigación para encarar esta cuestión.

► ESTRÉS Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD POR VIH

Otro enfoque para determinar si los factores psicológicos pueden tener consecuencias sobre la progresión de la enfermedad por VIH ha sido examinar el impacto de los acontecimientos estresantes, del tipo del duelo y otros tipos de trauma, sobre las variaciones en la situación de la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado que el estrés del duelo guarda relación con la posterior aparición de depresión.¹¹⁹ La ventaja de estudiar personas que experimentan estrés o trauma es que la dirección de la relación entre los acontecimientos estresantes y la variación de la enfermedad por VIH puede resultar quizá menos ambigua que los efectos de la depresión sobre la evolución de la enfermedad, dependiendo de la naturaleza del factor estresante estudiado.

Duelo

Numerosos estudios han examinado el estrés del duelo en personas infectadas por VIH, debido a que esta población tiene un alto riesgo de muerte de una pareja o amigo íntimo. Kemeny y Dean mostraron que el duelo antes de la inclusión en un estudio (tener un amigo íntimo o amante muerto de SIDA) se asociaba

a un declive más rápido en el recuento de células CD4⁺ a lo largo de 3-4 años en 85 varones homosexuales infectados por VIH.¹²⁰ Estos hallazgos no se explicaban por diferencias en los hábitos de salud como el empleo de medicación antirretroviral, o la edad; sin embargo, el duelo no predecía la progresión al SIDA o la mortalidad. Un estudio posterior en varones en duelo informó que aquellos que encontraban un sentido al duelo mostraban un declive menos rápido de los niveles de CD4⁺ e índices más bajos de mortalidad por SIDA en el transcurso de un seguimiento de 2-3 años.¹²¹ Analizando una muestra parcial de los datos de MACS, Kemeny y cols.¹²² encontraron que los varones con duelo reciente tenían niveles séricos más altos de neopterin (un marcador de activación inmunitaria asociado a un mayor riesgo de SIDA) y disminuciones de la respuesta proliferativa de linfocitos a la fitohemaglutinina (PHA) en comparación con un grupo emparejado sin duelo. En un estudio de 6 meses, Goodkin y cols.¹²³ mostraron que los varones infectados por VIH con duelo tenían una disminución de la respuesta proliferativa de linfocitos a PHA, y una disminución de la citotoxicidad por células NK, en comparación con quienes no sufrían duelo. Por lo tanto, el duelo parece tener un efecto negativo sobre la respuesta inmunitaria de las personas infectadas por VIH, una respuesta que puede tener importancia clínica.

Otros traumas y acontecimientos vitales estresantes

Además del duelo, los investigadores se han centrado en el efecto negativo sobre la salud de otros tipos de trauma y de una amplia variedad de acontecimientos vitales estresantes. Ironson y cols.¹²⁴ encontraron que los varones con mayor grado de malestar en el momento en que se les informó de la situación serológica respecto al VIH tenían una probabilidad mayor de desarrollar síntomas clínicos relacionados con el VIH a los 2 años de seguimiento. Un estudio, realizado

en 67 mujeres asintomáticas de raza negra infectadas por VIH, encontró que el 62% de la muestra había experimentado un suceso traumático durante su vida (p. ej., muerte de un hijo, agresión, violación).¹ La exposición traumática, sobre todo en los casos con trastorno por estrés post-traumático, se asociaba a un mayor descenso del cociente CD4⁺/CD8⁺ durante un año de seguimiento. En un estudio de 618 niños y adolescentes infectados por VIH (edades 1-20 años) con dos o más acontecimientos vitales estresantes (p. ej., muerte de un miembro de la familia, enfermedad importante o pérdida) hubo un aumento del riesgo de supresión inmunitaria de casi el triple (declive del porcentaje de CD4⁺) durante un año de seguimiento.¹²⁵ Patterson y cols. demostraron que los varones homosexuales infectados por VIH con menos adversidad en la vida combinada con menos depresión tenían un riesgo menor de alteraciones negativas en su situación inmunitaria (p. ej., porcentaje de CD4⁺) durante un período de seguimiento de 6 meses.¹²⁶ Otros estudios que utilizaban períodos de seguimiento cortos y/o un método de cuestionario para evaluar el estrés vital no han demostrado en general una asociación entre el estrés y la disminución de los recuentos de linfocitos T CD4⁺.¹²⁷⁻¹²⁹

En los 9 años de seguimiento de la misma cohorte de varones homosexuales del estudio CHIP se ha informado sistemáticamente acerca de los efectos adversos de los acontecimientos vitales estresantes sobre los parámetros inmunológicos y de salud en la infección por VIH.^{20,21,104,112,130-132} La medida de los acontecimientos vitales estresantes y las dificultades llevada a cabo en el CHIP se basa en valoraciones contextuales de los sucesos estresantes por parte del entrevistador que: 1) excluyen el estrés que ha podido ser consecuencia de la progresión de la enfermedad (p. ej., jubilación por empeoramiento de la enfermedad por VIH) y 2) omite las puntuaciones de malestar realizadas por el propio paciente para disminuir la posibilidad de que el empeoramiento de la enfermedad pudiera conducir a un mal afrontamiento y por lo tanto a puntuaciones más altas de estrés. Al inicio del

estudio CHIP, se vio que los varones con más acontecimientos vitales estresantes en los 6 meses precedentes tenían recuentos más bajos de células NK (CD16⁺ y CD56⁺) y menos células citotóxicas/supresoras (linfocitos T CD8⁺) en comparación con quienes sufrieron menos estrés.¹³⁰ En esta misma cohorte, el estrés grave previo y los síntomas depresivos se asociaban de forma independiente con disminuciones de los recuentos de células NK y linfocitos T CD8⁺ al cabo de 2 años.¹⁰⁴ Como se ha señalado más arriba, los descensos de estas subpoblaciones linfocitarias pueden tener trascendencia clínica en la infección por VIH.¹⁰⁵⁻¹²⁰

Los datos del CHIP también abordaron el papel de los acontecimientos vitales estresantes en la evolución clínica de la infección por VIH. En varones estudiados durante 3.5 años el estrés grave se asocia a mayor riesgo de empeoramiento del estadio de la enfermedad por VIH (p. ej., caída de los CD4⁺ o desarrollo de síntomas clínicos de VIH).¹³² A los 5.5,²⁰ 7.5¹¹² y 9 años²¹ de seguimiento, Leserman y cols. informaron que unos acontecimientos estresantes acumulativos medios más altos predecían una progresión más rápida al SIDA (declive de los linfocitos T CD4⁺ a < 200 y/o entidad definitiva de SIDA). En estos tres momentos, el estudio demostró que por cada incremento del estrés acumulativo equivalente a un factor estresante grave o dos factores estresantes moderados, más o menos se duplicaba el riesgo de SIDA. La velocidad de progresión a SIDA al término de los 8 años en los pacientes situados por encima de la mediana de estrés fue del 74%, frente al 40% en los casos por debajo de la mediana. Leserman y cols.²¹ también informaron de que por cada incremento en el estrés medio acumulativo equivalente a un factor estresante grave, casi se triplicaba el riesgo de desarrollar una entidad definitiva de SIDA (p. ej., sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis*).

Las limitaciones del estudio CHIP comprenden los problemas de llegar a conclusiones generales a partir de una muestra relativamente pequeña y no representativa de varones homosexuales de Carolina del Norte, el que la mayo-

ría de los individuos progresaron antes de la generalización de la TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) y la falta de control de la duración de la infección por VIH. Los análisis no incluían controles para las variables demográficas, los recuentos iniciales de células T CD4⁺, la carga viral de ARN de VIH, el número de fármacos antirretrovirales y el cortisol sérico. Además, la medida del estrés acumulativo medio tenía un desfase de 6 meses antes de la progresión de la enfermedad por VIH, y se omitieron los factores estresantes como consecuencia de los cambios de la enfermedad por VIH. La asociación detectada en el estudio CHIP entre los acontecimientos vitales estresantes con múltiples medidas de progresión de la enfermedad (p. ej., SIDA, entidad definitiva de SIDA, variación en el estadio de la enfermedad por VIH, declive de subpoblaciones linfocitarias) presta una validez convergente a estos hallazgos de estrés/inmunidad/progresión de la enfermedad.

Estrés experimental

Capitanio y cols.¹³³ examinaron los efectos de un estrés social manipulado experimentalmente (p. ej., grupo social inestable) sobre la supervivencia de macacos rhesus infectados por el virus de inmunodeficiencia del simio (SIV, del inglés *simian immunodeficiency virus*). El grupo inestable de animales (estrés alto) tuvo una supervivencia significativamente más baja (169 días) que el grupo estable (bajo estrés). Los animales que recibieron amenazas de otros animales tenían niveles más altos de ARN de SIV (carga viral) que los que no recibían amenazas, con independencia de la situación social. Los animales que se acicalaban (menos estresados) mostraban niveles más bajos de ARN de SIV.

Por lo tanto, los estudios realizados en humanos y un estudio en macacos rhesus indican que los acontecimientos estresantes y el trauma pueden tener un impacto negativo sobre la progresión de la enfermedad por VIH (SIV). Se encuentran hallazgos más concor-

dantes cuando se estudian los individuos a lo largo de períodos de tiempo más prolongados, si se examinan factores estresantes reales (p. ej., el duelo) o si se emplean entrevistas basadas en el contexto en lugar de cuestionarios de valoración del estrés.

► INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

Si los acontecimientos estresantes, el trauma y los síntomas depresivos están relacionados con la progresión de la enfermedad por VIH, ¿cuáles son las pruebas de que las intervenciones psicológicas (p. ej., el manejo cognitivo-conductual del estrés, grupos de apoyo) podrían mejorar los marcadores inmunológicos y en último término la salud de las personas infectadas por VIH? En un estudio pionero de varones a la espera de la notificación de su situación serológica, Antoni y cols.¹³⁴ encontraron que el manejo cognitivo-conductual del estrés parecía amortiguar los niveles de depresión tras la notificación y aumentar los linfocitos CD4, los recuentos de células NK (CD56) y las respuestas proliferativas a la PHA. Los valores más altos en estos marcadores inmunológicos mostraban una asociación significativa y robusta con una mayor frecuencia de prácticas de relajación.

En otro estudio de hombres infectados por VIH, Antoni y cols.¹³⁵ encontraron que los varones asignados al azar a una intervención de manejo cognitivo-conductual del estrés experimentaron una disminución de ansiedad, la ira, la perturbación del estado de ánimo y el estrés percibido, una producción menor de noradrenalina (NA) (excitación vegetativa) y niveles más elevados de linfocitos T citotóxicos/supresores (CD3⁺CD8⁺) en comparación con pacientes de control en lista de espera. Los niveles más elevados de linfocitos T citotóxicos/supresores se asociaban a mayores disminuciones de la NA y a la práctica más frecuente de la relajación en casa. Al principio, el virus VIH tiene éxito en evadirse de la respuesta inmunitaria debido a los déficit de la función de las

células T CD4⁺, y se piensa que los mayores niveles de células T citotóxicas/supresoras encontrados en sangre periférica forman parte de una respuesta inmunitaria compensadora importante para mantener bajo control el virus.¹³⁶⁻¹³⁸ En comparación con un grupo de control, el manejo cognitivo-conductual del estrés en varones homosexuales infectados por VIH se ha asociado a: 1) aumento de células T CD4⁺ transicionales vírgenes (un subconjunto de las células T cooperadoras CD4⁺ vulnerable al declive) 6-12 meses después de la intervención,¹³⁹ 2) una disminución del cortisol salival con un incremento relativo del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) después de la intervención, dos marcadores de los cuales se había demostrado que se asocian a progresión de enfermedad por VIH,^{140,141} y 3) disminuciones el título de anticuerpo contra virus del herpes simple de tipo 2 (un virus muy común en personas infectadas por VIH que puede facilitar la replicación del VIH y acelerar la progresión de la enfermedad).¹⁴² Estos indicadores de menor riesgo de progresión de la enfermedad por VIH (p. ej., disminución del cortisol, aumento del DHEA-S) también se asociaban a disminuciones del estrés autoevaluado.^{140,141,143} Ironson y cols.¹²⁴ encontraron que la baja adherencia a la intervención cognitivo-conductual de manejo del estrés se asociaba a un desarrollo más rápido de síntomas de VIH y SIDA. El manejo cognitivo-conductual del estrés se ha relacionado también con aumentos del bienestar, un mejor afrontamiento y mejor calidad de vida,^{135,144,145} si bien no siempre se ha demostrado que estos efectos se mantengan con el paso del tiempo.¹⁴⁶

Un estudio que analizaba una intervención de manejo del estrés y relajación en enfermos de VIH no encontró efecto sobre el cambio inmunitario (células CD4, citotoxicidad por células NK, respuesta a mitógenos) en comparación con un grupo de control en lista de espera.¹⁴⁷ Otro pequeño estudio no pudo demostrar que la práctica domiciliar de imaginación guiada o relajación muscular progresiva empleando una cinta grabada afectara a la cali-

dad de vida en comparación con un grupo de control.¹⁴⁸

Goodkin y cols.^{149,150} informaron que una intervención de 10 semanas de un grupo de apoyo en el duelo se asoció con CD4 más altos, mayores descensos de la carga viral de ARN de VIH, un número más elevado de linfocitos T totales, una disminución del cortisol plasmático y menos consultas de cuidado de la salud en comparación con la atención estándar. En estos varones homosexuales con infección por VIH los aumentos del recuento de CD4 se asociaron a mayor asistencia al grupo y con descensos del cortisol. En varones deprimidos, un estudio demostró que tanto una intervención de grupo de apoyo como un tratamiento cognitivo-conductual disminuían la depresión, la hostilidad y la somatización en comparación con una situación de control sin intervención.¹⁵¹ Otro estudio halló que las personas infectadas por VIH asignadas al azar a psicoterapia interpersonal o a una psicoterapia de apoyo con imipramina asociada experimentaban mayores mejorías en las medidas de depresión que las que recibían terapia de apoyo o terapia cognitivo-conductual.¹⁵²

En el primer estudio que analizó el papel de la revelación emocional en enfermos de VIH, quienes escribieron sobre su peor trauma tuvieron un aumento del recuento de linfocitos CD4⁺ en comparación con quienes escribieron sobre cuestiones triviales.¹⁵³ Otro estudio detectó que los supervivientes a largo plazo con esta infección tendían a abrirse más desde el punto de vista emocional y mostraban una elaboración más profunda cuando se les pedía que escribieran sobre el trauma, en comparación con un grupo de control seropositivo para VIH.¹⁵⁴

Para concluir, la mayor parte de la investigación indica que las intervenciones psicológicas que comprenden el manejo cognitivo-conductual del estrés, la terapia de apoyo y la revelación emocional pueden mejorar los efectos negativos del estrés, y como tales, es posible que estos tipos de intervenciones tengan un impacto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad por VIH. Son necesarios más estu-

dios que comparen distintos tipos de intervenciones psicológicas y los efectos de estas terapias combinadas con fármacos antidepresivos.

► MECANISMOS MEDIADORES POTENCIALES

Hemos presentado evidencia de que la depresión y el estrés pueden exacerbar la progresión de la enfermedad por VIH y de que el tratamiento psicológico es capaz de mejorar algunos de estos efectos negativos. Los mecanismos que median estas relaciones psiconeuroinmunitarias son menos claros. Es posible que los malos hábitos de salud (p. ej., fumar, el abuso de sustancias, la conducta sexual peligrosa, el empleo de medicación) relacionados con el estrés y la depresión expliquen estos hallazgos; sin embargo, las relaciones entre el estrés y la depresión y el cambio de la enfermedad por VIH persisten incluso después de controlar estas variables de salud.^{34,96,120,122,125} En términos de mediadores biológicos, la mayoría de la bibliografía sobre el VIH publicada hasta la fecha se ha centrado en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y el SNS como posibles mediadores, basándose en investigación realizada en animales y en seres humanos que vincula las variaciones de la situación inmunológica con trastornos de la regulación de estos sistemas biológicos.^{155,156}

Vía neuroendocrina

Debido a las alteraciones de la función del eje HHS (p. ej., aumentos de la hormona liberadora de corticotropina [ACTH] y cortisol) que se han relacionado con el estrés y la depresión en los seres humanos, y a que esta perturbación de la regulación puede tener consecuencias negativa sobre la respuesta inmunitaria, examinaremos las pruebas de que los glucocorticoides pueden ser un mecanismo mediador que explique los efectos de la depresión y el estrés sobre la infección por VIH. En algunos estudios de VIH los

niveles más altos de cortisol han sido relacionados con peor estrés y depresión. Gorman y cols.⁵⁷ encontraron que el cortisol urinario era más elevado en personas infectadas por VIH deprimidas y ansiosas, y Goodkin y cols.¹²³ hallaron que las personas en duelo tenían niveles más altos de cortisol que quienes no estaban en esa situación. Además, entre los pacientes tratados con terapia cognitivo-conductual, los descensos en el estrés y la ansiedad percibidos se asociaban a descensos del cortisol y del cociente cortisol/DHEA.¹⁴⁰⁻¹⁴² Sin embargo, el cortisol sérico no estaba relacionado con el estrés o la depresión cuando se analizaron hasta 9 años los datos de la historia natural del estudio CHIP.²¹ Además, un estudio de 2 años encontró que el cortisol urinario sólo se asociaba con un estado de ánimo deprimido y ansioso en un período de valoración.¹⁵⁸ Los hallazgos discrepantes pueden ser debidos al momento en que se midió el cortisol, a la utilización de una medida sérica frente a una medida integrada de orina de 24 horas, al estudio de las personas infectadas por VIH estudiadas, y a centrarse en el estrés crónico frente al agudo.

Existen varias vías a través de las cuales el cortisol podría afectar a los cambios en la función inmunitaria y la progresión de la enfermedad por VIH. El cortisol puede estimular la replicación viral VIH,¹⁵⁹ modificar la muerte celular programada, y alterar el patrón de citocinas segregadas (de Th1 a Th2),¹⁵⁹⁻¹⁶² cambios que se han asociado a progresión de la enfermedad por VIH.^{160,163} Clerici y cols.¹⁶⁰ han sugerido que los aumentos de los glucocorticoides y las disminuciones de la DHEA durante la infección por VIH pueden modificar el patrón de citocinas segregadas al suprimir las citocinas Th1 beneficiosas (p. ej., interleucina [IL]-2, interferón gamma) en favor de las citocinas Th2 (p. ej., IL-4, IL-6, IL-10). Las reducciones de las citocinas Th1 han sido relacionadas con la progresión de la enfermedad por VIH,^{160,164} si bien la naturaleza de estos vínculos sigue siendo objeto de controversia.^{163,165}

Un estudio pionero mostró un gran aumento de la replicación del VIH cuando se añadió

hidrocortisona a cultivos celulares procedentes de pacientes con SIDA.¹⁶³ En otro estudio *in vitro*, Nair y cols.¹⁶⁷ hallaron inhibición de la actividad de las células NK cuando se añadió cortisol o ACTH a los cultivos celulares de pacientes con SIDA. Los glucocorticoides pueden afectar de forma directa a la patogenia de la infección por VIH a través de un aumento de la replicación viral o de manera más indirecta inhibiendo la respuesta inmunitaria a otros patógenos.

Al resumir los resultados de cinco estudios clínicos retrospectivos y prospectivos, Christeff y cols.¹⁶⁸ encontraron que los recuentos de células CD4⁺ mostraban una asociación negativa con el cortisol sérico y positiva con la DHEA sérica. Además, el cortisol era significativamente más alto en varones VIH positivos que en VIH negativos, sobre todo en fases avanzadas de la infección por VIH. Goodkin y cols.¹⁴⁹ mostraron que el aumento de los recuentos de células CD4⁺ se asociaba a reducciones en el cortisol después de participar en un grupo de apoyo al duelo. En condiciones de estrés, se ha relacionado el cortisol con disminuciones de la respuesta a mitógenos y con un peor funcionamiento linfocitario frente al VIH.^{123,169} Al inicio, el estudio CHIP encontró que los efectos negativos del estrés sobre los linfocitos citolíticos se amplificaban en los casos con niveles altos de cortisol.¹³¹ Aunque en el seguimiento longitudinal este estudio no mostró que el cortisol fuera el mediador de los efectos del estrés sobre la progresión del SIDA; los aumentos del cortisol estaban relacionados con tres marcadores de progresión de la enfermedad (p. ej., SIDA, entidad clínica definitoria de SIDA y mortalidad).^{21,112} Por cada 3 µg/dL de aumento del cortisol sérico medio acumulativo durante los 9 años de seguimiento, había un aumento del riesgo de SIDA del 40%, y en torno a un aumento del 2.5% del riesgo de desarrollar un síntoma clínico de SIDA o de morir de infección por VIH.²¹ También se ha relacionado el cortisol plasmático con un factor estresante social en macacos rhesus y con una aceleración de la progresión de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia de los simios

(SIV).¹³³ No obstante, otros estudios clínicos no han mostrado una relación entre los linfocitos T CD4⁺ y el cortisol.^{157,158} Aunque existen algunos informes contradictorios respecto a los efectos neuroinmunomoduladores de los glucocorticoides, la mayoría de los estudios sí muestran una relación entre el cortisol y los marcadores de la enfermedad por VIH. Sin embargo, la dirección de esta relación sigue siendo controvertida, y es preciso más investigación para aclarar si los glucocorticoides poseen un papel mediador en explicar los efectos del estrés y la depresión sobre la progresión de la enfermedad por VIH.

Vía del sistema nervioso simpático

Las elevaciones crónicas de la actividad del SNS (p. ej., la noradrenalina) en los infectados por VIH pueden afectar de manera negativa al funcionamiento del sistema inmunitario (p. ej., disminución de la proliferación de linfocitos, alteración de la producción de citocinas). Se ha sugerido que la NA puede suprimir las citocinas de tipo Th1 y aumentar el tipo Th2, cambios que se asocian a un aumento del riesgo de replicación viral VIH y una mayor vulnerabilidad a las infecciones oportunistas.^{160,164,170,171} Cole y cols.¹⁷² han mostrado que los varones homosexuales infectados por VIH con niveles iniciales más altos de actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) (p. ej., presión arterial sistólica, conductancia de la piel, intervalo entre latidos en el ECG) tenían una supresión peor de la carga de ARN viral en el plasma y una peor recuperación de las células T CD4⁺ después de recibir TARGA en comparación con los varones con niveles más bajos de actividad del SNA. Estudios *in vitro* realizados por el mismo equipo investigador han demostrado que la NA puede potenciar la replicación viral y la expresión de genes del virus.^{171,172} Además, los varones infectados por VIH con los mayores descensos de la NA después de una intervención cognitivo-conductual tenían niveles más altos de linfocitos T citotóxicos/supresores

en comparación con aquéllos con NA más elevada.¹³⁵

También se ha demostrado que las catecolaminas circulantes aumentan en respuesta al estrés psicológico y la depresión, y desde hace mucho tiempo se las ha relacionado con diversas alteraciones del sistema noradrenérgico.^{173,174} Aunque resultan difíciles de evaluar en seres humanos, estas alteraciones pueden incluir cambios en las vías simpáticas que inervan órganos inmunitarios como por ejemplo el bazo.^{155,175} Aunque existe menos investigación sobre los efectos inmunitarios del VIH respecto al SNS en comparación con el eje HHS, las alteraciones de la regulación del SNS en respuesta al estrés y la depresión podrían ser otro mecanismo mediador importante subyacente a los efectos del estrés y la depresión sobre la progresión de la enfermedad por VIH.

Sustancia P

Aunque las vías más estudiadas como mediadoras de los efectos psicológicos sobre la progresión de la enfermedad por el VIH son el eje HHS y el SNS, también se ha involucrado a la sustancia P, un neuropéptido. Un antagonista de la sustancia P ha sido eficaz en el tratamiento de la depresión,¹⁷⁶ y la sustancia P puede participar en la modulación de la infección por VIH.¹⁷⁷ Los niveles plasmáticos de sustancia P son más elevados en personas infectadas por VIH y se asocian a una disminución de las poblaciones de células NK.¹⁷⁷ Además, se ha demostrado que la sustancia P acelera la replicación del VIH en macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica.¹⁷⁸ Se precisa más investigación respecto a otras posibles vías que podrían ser responsables de transmitir los efectos de los factores psicológicos a los marcadores de la enfermedad por VIH.

► RESUMEN

Hemos presentado pruebas de que los varones y mujeres infectados por VIH tienen más riesgo

de depresión y otras alteraciones del estado de ánimo. Este aumento del riesgo parece ser debido tanto a la infección por VIH como a la pertenencia a grupos de alto riesgo de depresión (p. ej., consumidores de drogas intravenosas, homosexuales). A pesar de los altos niveles de depresión, es frecuente que los trastornos afectivos no reciban tratamiento en los pacientes infectados por VIH. Los ensayos clínicos publicados sobre medicación antidepressiva han documentado su eficacia en individuos infectados por VIH, y los datos disponibles sugieren que los ISRS selectivos disminuyen los síntomas depresivos y pueden ser mejor tolerados por los pacientes que los antidepressivos antiguos. Además, se ha visto que las intervenciones cognitivo-conductuales de manejo del estrés y los grupos de apoyo reducen el malestar y son capaces de tener un efecto saludable sobre los parámetros inmunitarios y relacionados con la salud en pacientes infectados por VIH. Es importante que los clínicos que tratan pacientes infectados por VIH realicen pruebas de detección sistemática de depresión y proporcionen el tratamiento adecuado cuando esté justificado, tanto farmacológico como de psicoterapia.

La investigación existente proporciona datos de peso de que los factores psicológicos como la depresión crónica y los acontecimientos vitales estresantes pueden afectar a la progresión del VIH. Se debe señalar que la mayoría de los estudios citados sobre moduladores psicológicos de la infección por VIH han sido llevados a cabo en varones, sobre todo antes del advenimiento de los inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, esta revisión puede no ser generalizable a las mujeres o a quienes están recibiendo en la actualidad TARGA. Los hallazgos de estudios recientes sobre muestras de mujeres han sido concordantes con los llevados a cabo en los varones. Futuros estudios deben centrarse en estas poblaciones insuficientemente estudiadas, sobre todo en quienes reciben TARGA.

A pesar de los estudios que muestran que la depresión y el estrés pueden tener un impacto sobre la progresión de la enfermedad por VIH, es poco lo que sabemos sobre los mecanismos

biológicos que pueden explicar estas relaciones. Algunos trabajos apoyan la idea de que las alteraciones en el eje HHS y el SNS pueden desempeñar este papel mediador; no obstante, es necesario tener más evidencia para esclarecer estas relaciones biológicas complejas en el contexto de la infección por VIH. Además, se necesitan estudios sobre intervenciones orientadas a modificar estos efectos deletéreos de la depresión y el estrés en las personas infectadas por VIH.

Agradecimientos

Financiado en parte por las becas de los NIH MH-44618, AT002035, MH67687, HD37260, MH-55454, NS42216 y NS38179.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kimerling R, Calhoun KS, Forehand R, et al. Traumatic stress in HIV-infected women. *AIDS Educ Prevent* 1999;11:321.
2. Leserman J, Whetten K, Swartz M. How trauma and stressful events impact functional health status in HIV. *Am Psychosom Soc* 2004;A-60.
3. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:721-728.
4. Repetto MJ, Evans DL, Cruess DG, et al. Neuropsychopharmacologic treatment of depression and other neuropsychiatric disorders in HIV-infected individuals. *CNS Spectr* 2003;8:59-63.
5. Leserman J. HIV disease progression: Depression, stress, and possible mechanisms. *Biol Psychiatry* 2003;54:295.
6. Cruess DG, Petitto JM, Leserman J, et al. Depression and HIV infection: Impact on immune function and disease progression. *CNS Spectr* 2003;8: 52-58.
7. Evans DL, Staab J, Ward H, et al. Depression in the medically ill: Management considerations. *Depress Anxiety* 1996-1997;4:199-208.
8. Treisman GJ, Angelino AF, Hutton HE. Psychiatric issues in the management of patients with HIV infection. *JAMA* 2001;286:2857-2864.
9. Norman SE, Chediak AD, Freeman C, et al. Sleep disturbances in men with asymptomatic human immunodeficiency (HIV) infection. *Sleep* 1992; 15:150-155.

10. Perkins DO, Leserman J, Stern RA, et al. Somatic symptoms and HIV infection: Relationship to depressive symptoms and indicators of HIV disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:1776–1781.
11. Vázquez-Justo E, Rodríguez Álvarez M, Ferraces Otero MJ. Influence of depressed mood on neuropsychologic performance in HIV-seropositive drug users. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:251–258.
12. Regier DA, Farmer ME. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990;264:2511–2518.
13. Treisman G, Fishman M, Schwartz J, et al. Mood disorders in HIV infection. *Depress Anxiety* 1998;7:178–187.
14. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:725–730.
15. Maj M. Depressive syndromes and symptoms in subjects with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Br J Psychiatry* 1996;30:117–122.
16. Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002;159:789–796.
17. Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18(Suppl 1):S49–S59.
18. Rabkin JG, McElhiney MC, Ferrando SJ. Mood and substance use disorders in older adults with HIV/AIDS: Methodological issues and preliminary evidence. *AIDS* 2004;18(Suppl 1):S43–S48.
19. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Psychiatry* 1996;153:1430–1437.
20. Leserman J, Jackson ED, Petitto JM, et al. Progression to AIDS: The effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosom Med* 1999;61:397.
21. Leserman J, Petitto JM, Gu H, et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition, and mortality: Psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med* 2002;32:1059–73.
22. Rabkin JG, Goetz RR, Remien RH, et al. Stability of mood despite HIV illness progression in a group of homosexual men. *Am J Psychiatry* 1997;154:231–238.
23. Rabkin JG, Johnson J, Lin SH, et al. Psychopathology in male and female HIV-positive and negative injecting drug users: Longitudinal course over 3 years. *AIDS* 1997;11:507–515.
24. Baldewicz T, Leserman J, Silva SG, et al. Changes in neuropsychological functioning with progression of hiv-1 infection: Results of a 9-year longitudinal investigation. *AIDS Behav*, in press.
25. Goggin KJ, Zisook S, Heaton RK, et al. Neuropsychological performance of HIV-1 infected men with major depression. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:457–464.
26. Atkinson JJ, Grant I, Kennedy CJ, et al. Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus: A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 859–964.
27. Lipsitz JD, Williams JB, Rabkin JG, et al. Psychopathology in male and female intravenous drug users with and without HIV infection. *Am J Psychiatry* 1994;151:1662–1668.
28. Perkins DO, Stern RA, Golden RN, et al. Mood disorders in HIV infection: Prevalence and risk factors in a non-epicenter of the AIDS epidemic. *Am J Psychiatry* 1994;151:233–236.
29. Williams JB, Rabkin JG, Remien RH, et al. Multi-disciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection: Standardized clinical assessment of current and lifetime psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:124–130.
30. Rabkin JG, Ferrando SJ, Jacobsberg LB, et al. Prevalence of axis I disorders in an AIDS cohort: A cross-sectional, controlled study. *Compr Psychiatry* 1997;38:146–154.
31. Starace F, Bartoli L, Aloisi MS, et al. Cognitive and affective disorders associated to HIV infection in the HAART era: Findings from the NeuroICONA study. Cognitive impairment and depression in HIV/AIDS. The NeuroICONA study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:20–26.
32. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric Disorders in America*. New York: Free Press, 1991.
33. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;151:979–986.
34. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women. *JAMA* 2001;285:1466–1474.

35. Boland RJ, Moore J, Schuman P. The longitudinal course of depression in HIV-infected women. *Psychosomatics* 1999;40:160.
36. Goggin K, Engelson ES, Rabkin JG, et al. The relationship of mood, endocrine, and sexual disorders in human immunodeficiency virus positive (HIV+) women: An exploratory study. *Psychosom Med* 1998;60:11–16.
37. Taylor ER, Amodei N, Mangos R. The presence of psychiatric disorders in HIV-infected women. *J Counseling Develop* 1996;74:345–351.
38. McDaniel JS, Fowlie E, Summerville MB, et al. An assessment of rates of psychiatric morbidity and functioning in HIV disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:346–352.
39. Moore J, Schuman P, Schoenbaum E, et al. Severe adverse life events and depressive symptoms among women with, or at risk for, HIV infection in four cities in the United States of America. *AIDS* 1999;13:2459–2468.
40. Smith DK, Moore JS, Warren D, et al. The design, participants, and selected early findings of the HIV Epidemiology Research Study. In: O'Leary A, Jemmott LS (eds.), *Women and AIDS: Coping and Care*. New York: Plenum Press, 1996, pp. 185–206.
41. Lyketsos CG, Schwartz J, Fishman M, et al. AIDS mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:277–279.
42. Lyketsos CG, Hanson AL, Fishman M. Manic episode early and late in the course of HIV. *Am J Psychiatry* 1993;150:326–327.
43. Kiebertz K, Zettlmaier AE, Ketonen L, et al. Manic syndrome in AIDS. *Am J Psychiatry* 1991;148:1068–1070.
44. Mijch AM, Judd FK, Lyketsos CG, et al. Secondary mania in patients with HIV infection: Are antiretrovirals protective? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:475–480.
45. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, et al. Secondary mania in patients with HIV infection. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:353–360.
46. Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, et al. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J Clin Epidemiol* 2001;54(Suppl 1): S22–S28.
47. Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, et al. The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord* 1998;50:215–224.
48. Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J, et al. The association of psychiatric disorders and HIV infection in the correctional setting. *Ann Epidemiol* 2003;13:606–612.
49. Starace F, Ammassari A, Trotta MP, et al. Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(Suppl 3):S136–S139.
50. Elliott AJ, Russo J, Roy-Byrne PP. The effect of changes in depression on health related quality of life (HRQoL) in HIV infection. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:43–47.
51. Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, et al. Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994;151:516–523.
52. Elliot AJ, Karina KK, Bergam K, et al. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998;155:367–372.
53. Younai FS, Marcus M, Freed JR, et al. Self-reported oral dryness and HIV disease in a national sample of patients receiving medical care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:629–636.
54. Rabkin JG, Rabkin R, Wagner G. Effects of fluoxetine on mood and immune status in depressed patients with HIV illness. *J Clin Psychiatry* 1994;55:92–97.
55. Rabkin JG, Wagner G, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:101–107.
56. Rabkin JG, Wagner G, Rabkin R. Effects of sertraline on mood and immune status in patients with major depression and HIV illness: An open trial. *J Clin Psychiatry* 1994;55:433–439.
57. Ferrando SJ, Goldman JD, Charness WE. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of depression in symptomatic HIV infection and AIDS: Improvement in affective and somatic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:89–97.
58. Grassi B, Gambini O, Graghenti G, et al. Efficacy of paroxetine for treatment of depression in the context of HIV infection. *Pharmacotherapy* 1997;30:70–71.
59. Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ, et al. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998;59:217–224.

60. Ferrando SJ, Rabkin JG, De Moore GM, et al. Antidepressant treatment of depression in HIV-seropositive women. *J Clin Psychiatry* 1999;60:741–746.
61. Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropics. *Ann Pharmacother* 1999;33:461–473.
62. DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001;15:1281–1285.
63. Elliot AJ, Karina KK, Bergam K, et al. Antidepressant efficacy in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder: An open trial of nefazadone. *J Clin Psychiatry* 1999;60:226–231.
64. Elliott AJ, Roy-Byrne PP. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:265–267.
65. Ereshefsky L, Dugan D. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: Focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl): 30–44.
66. Hesse LM, Von Moltke LL, Shader RI, et al. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: Potential drug interactions with bupropion. *Drug Metab Dispos* 2001;29:100–102.
67. Fernández F, Levy JK, Samley HR, et al. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: A comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:53–67.
68. Wagner GJ, Rabkin R. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2000;61:436–440.
69. Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R. Dextroamphetamine as a treatment for depression and low energy in AIDS patients: A pilot study. *J Psychosom Res* 1997;42:407–411.
70. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:141–147.
71. Wagner G, Rabkin J, Rabkin R. Exercise as a mediator of psychological and nutritional effects of testosterone therapy in HIV+ men. *Med Sci Sports Exercise* 1998;30:811–817.
72. Rabkin JG, Ferrando SJ, Wagner GJ, et al. DHEA treatment for HIV+ patients: Effects on mood, androgenic and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:53–68.
73. Parenti DM, Simon GL, Scheib RG, et al. Effect of lithium carbonate in HIV-infected patients with immune dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:119–224.
74. Evans DL, Smith MS, Golden RN. Antidepressants and HIV infection: Effect of lithium chloride and desipramine on HIV replication. *Depression* 1993;1:205–209.
75. El-Mallakh RS. Mania in AIDS: Clinical significance and theoretical considerations. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:383–391.
76. Halman MH, Worth JL, Sanders KM, et al. Anticonvulsant use in the treatment of manic syndromes in patients with HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:430–434.
77. Moog C, Kuntz-Simon G, Caussin-Schwemling C, et al. Sodium valproate, an anticonvulsant drug, stimulates human immunodeficiency virus type 1 replication independently of glutathione levels. *J Gen Virol* 1996;77:1993–1999.
78. Maggi JD, Halman MH. The effect of divalproex sodium on viral load: A retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Can J Psychiatry* 2001;46:359–362.
79. Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000;34:465–470.
80. Tran JQ, Gerber JG, Kerr BM. Delavirdine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:207–226.
81. Berbel García A, Latorre Ibarra A, Porta Etesam J, et al. Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:216–218.
82. Hriso E, Kuhn T, Masdéu JC, et al. Extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558–1561.
83. Sewell DD, Jeste DV, Atkinson JH, et al. HIV-associated psychosis: A study of 20 cases. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Am J Psychiatry* 1994;151:237–242.
84. Singh AN, Golledge H, Catalán J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *J Psychosom Res* 1997;42:489–493.
85. Zirulnik L. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14:128–131.
86. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000;355:547–548.

87. Breitbart W, Rosenfeld BD, Passick SD, et al. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1996;65:243-249.
88. Satel SL, Nelson JC. Stimulants in the treatment of depression: A critical overview. *J Clin Psychiatry* 1989;50:241-249.
89. Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, et al. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:516-521.
90. Stout SC, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurokinin(1) receptor antagonists as potential antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:877-906.
91. Evans DL, Leserman J, Golden RN, et al. Immune correlates of stress and depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:319.
92. Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 1993;55:364.
93. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993;113(3):472.
94. Stein M, Miller AH, et al. Depression, the immune system and health and illness. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:171.
95. Weisse CS. Depression and immunocompetence: A review of the literature. *Psychol Bull* 1992;111:475.
96. Page-Shafer K, Delorenze GN, Satariano, et al. Comorbidity and survival in HIV-infected men in the San Francisco Men's Health Survey. *Ann Epidemiol* 1996;6:420.
97. Burack JH, Barrett DC, Stall RD, et al. Depressive symptoms and CD4 lymphocyte decline among HIV-infected men. *JAMA* 1993;270:2568.
98. Mayne TJ, Vittinghoff E, Chesney MA, et al. Depressive affect and survival among gay and bisexual men infected with HIV. *Arch Intern Med* 1996;156:2233.
99. Moskowitz JT. Positive affect predicts lower risk of AIDS mortality. *Psychosom Med* 2003;65:620.
100. Patterson TL, Shaw WS, Semple SJ, et al. Relationship of psychosocial factors to HIV disease progression. *Ann Behav Med* 1996;18:30.
101. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al. Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. *JAMA* 1993;270(21):2563.
102. Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. Psychological risk factors of HIV morbidity and mortality: Findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:654.
103. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56.
104. Leserman J, Petitto JM, Perkins DO, et al. Severe stress, depressive symptoms, and changes in lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-infected men. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:279.
105. Price DA, O'Callaghan CA, Whelan JA, et al. Cytotoxic T lymphocytes and viral evolution in primary HIV-1 infection. *Clin Sci* 1999;97:707.
106. Barker E. CD8+ cell-derived anti-human immunodeficiency virus inhibitory factor. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl 3):S485.
107. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, et al. CD8 lymphocytes in HIV infection: Helpful and harmful. *J Clin Lab Immunol* 1997;49:15.
108. Ullum H, Cozzi LA, Aladdin H, et al. Natural immunity and HIV disease progression. *AIDS* 1999;13:557.
109. Bandyopadhyay S, Ziegner U, Campbell DE, et al. Natural killer cell mediated lysis of T cell lines chronically infected with HIV-1. *Clin Exp Immunol* 1990;79:430.
110. Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro. *J Clin Invest* 1998;102:223.
111. Ironson G, Balbín E, Solomon G, et al. Relative preservation of natural killer cell cytotoxicity and number in healthy AIDS patients with low CD4 cell counts. *AIDS* 2001;15:2065.
112. Leserman J, Petitto JM, Golden RN, et al. The impact of stressful life events, depression, social support, coping and cortisol on progression to AIDS. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1221.
113. Evans DL, Ten Have TR, Douglas SD, et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002;10:1.
114. Ho HN, Hultin LE, Mitsuyasu RT, et al. Circulating HIV-specific CD8+ cytotoxic T cells express CD38 and HLA-DR antigens. *J Immunol* 1993; 150(7):3070.
115. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, et al. CD8+ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1998;18:332.

116. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179:859.
117. Motivala SJ, Hurwitz BE, Llabre MM, et al. Psychological distress is associated with decreased memory helper T-cell and B-cell counts in pre-AIDS HIV seropositive men and women but only in those with low viral load. *Psychosom Med* 2003;65:627.
118. Klimas NG, Caralis P, LaPerriere A, et al. Immunologic function in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-seropositive and negative healthy homosexual men. *J Clin Microbiol* 1991;29:1413.
119. Bruce M. Psychological risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry* 2002;52:175.
120. Kemeny ME, Dean L. Effects of AIDS-related bereavement on HIV progression among New York City gay men. *AIDS Educ Prevent* 1995;7:36.
121. Bower JE, Kemeny ME, Taylor SE, et al. Cognitive processing, discovery of meaning, CD4 decline, and AIDS-related mortality among bereaved HIV-seropositive men. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:979.
122. Kemeny ME, Weiner H, Durán R, et al. Immune system changes after the death of a partner in HIV-positive gay men. *Psychosom Med* 1995; 57:547.
123. Goodkin K, Feaster DJ, Tuttle R, et al. Bereavement is associated with time-dependent decrements in cellular immune function in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive homosexual men. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3: 109.
124. Ironson G, Friedman A, Klimas N, et al. Distress, denial, and low adherence to behavioral interventions predict faster disease progression in gay men infected with human immunodeficiency virus. *Int J Behav Med* 1994;1:90.
125. Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, et al. Effects of negative life events on immune suppression in children and youth infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatrics* 2000;106:540.
126. Patterson TL, Semple SJ, Temoshok LR, et al. Stress and depressive symptoms prospectively predict immune change among HIV-seropositive men. *Psychiatry* 1995;58:299.
127. Perry S, Fishman B, Jacobsberg L, et al. Relationships over one-year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:396.
128. Rabkin JG, Williams JBW, Remien RH, et al. Depression, distress, lymphocyte subsets, and human immunodeficiency virus symptoms on two occasions in HIV-positive homosexual men. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(2):111.
129. Kessler RC, Foster C, Joseph J, et al. Stressful life events and symptom onset in HIV infection. *Am J Psychiatry* 1991;148:733.
130. Evans DL, Leserman J, Perkins DO, et al. Stress-associated reductions of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in asymptomatic HIV infection. *Am J Psychiatry* 1995;152:543.
131. Petitto JM, Leserman J, Perkins DO, et al. High versus low basal cortisol secretion in asymptomatic, medication-free HIV infected men: differential effects of severe life stress on parameters of immune status. *Behav Med* 2000;25:143.
132. Evans DL, Leserman J, Perkins DO, et al. Severe life stress as a predictor of early disease progression in HIV infection. *Am J Psychiatry* 1997; 154:630.
133. Capitanio JP, Mendoza SP, Lerche NW, et al. Social stress results in altered glucocorticoid regulation and shorter survival in simian acquired immune deficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4714.
134. Antoni MH, Baggett L, Ironson G, et al. Cognitive-behavioral stress management intervention buffers distress responses and immunologic changes following notification of HIV-1 seropositivity. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:906.
135. Antoni MH, Cruess DG, Cruess S, et al. Cognitive-behavioral stress management intervention effects on anxiety, 24-hr urinary norepinephrine output, and T-cytotoxic/suppressor cells over time among symptomatic HIV-infected gay men. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:31.
136. Walker BD, Plata F. Cytotoxic T lymphocytes against HIV. *AIDS* 1990;4:177.
137. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. *Science* 1993;262:1011.
138. Paul WE. Reexamining AIDS research priorities [see comments]. *Science* 1995;267:633.
139. Antoni MH, Cruess DG, Klimas N, et al. Stress management and immune system reconstitu-

- tion in symptomatic HIV-infected gay men over time: Effects on transitional naive T cells (CD4(+) CD45RA(+)CD29(+)). *Am J Psychiatry* 2002;159: 143.
140. Cruess DG, Antoni MH, Kumar M, et al. Reductions in salivary cortisol are associated with mood improvement during relaxation training among HIV-seropositive men. *J Behav Med* 2000;23:107.
 141. Cruess DG, Antoni MH, Kumar M, et al. Cognitive-behavioral stress management buffers decreases in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and increases in the cortisol/DHEA-S ratio and reduces mood disturbance and perceived stress among HIV-seropositive men. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:537.
 142. Cruess S, Antoni M, Cruess D, et al. Reductions in herpes simplex virus type 2 antibody titers after cognitive behavioral stress management and relationships with neuroendocrine function, relaxation skills, and social support in HIV-positive men. *Psychosom Med* 2000;62:828.
 143. Lutgendorf SK, Antoni MH, Ironson G, et al. Cognitive-behavioral stress management decreases dysphoric mood and herpes simplex virus-type 2 antibody titers in symptomatic HIV-seropositive gay men. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:31.
 144. Lutgendorf S, Antoni MH, Schneiderman N, et al. Psychosocial counseling to improve quality of life in HIV infection. *Patient Educ Counsel* 1994;24:217.
 145. Lutgendorf SK, Antoni MH, Ironson G, et al. Changes in cognitive coping skills and social support during cognitive behavioral stress management intervention and distress outcomes in symptomatic human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive gay men. *Psychosom Med* 1998;60:204.
 146. McCain NL, Munjas BA, Munro CL, et al. Effects of stress management on PNI-based outcomes in persons with HIV disease. *Res Nurs Health* 2003;26:102.
 147. Coates TJ, McKusick L, Kuno R, et al. Stress reduction training changed number of sexual partners but not immune function in men with HIV. *Am J Public Health* 1989;79:885.
 148. Eller LS. Effects of cognitive-behavioral interventions on quality of life in persons with HIV. *Int J Nurs Studies* 1999;36:223.
 149. Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D, et al. A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:382.
 150. Goodkin K, Baldewicz TT, Asthana D, et al. A bereavement support group intervention affects plasma burden of human immunodeficiency virus type 1. Report of a randomized controlled trial. *J Hum Virol* 2001;4:44.
 151. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, et al. Outcome of cognitive-behavioral and support group brief therapies for depressed, HIV-infected persons. *Am J Psychiatry* 1993;150:1679.
 152. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:452.
 153. Petrie KJ, Fontanilla I, Thomas MG, et al. Effect of written emotional expression on immune function in patients with human immunodeficiency virus infection: A randomized trial. *Psychosom Med* 2004;66:272.
 154. O'Cleirigh C, Ironson G, Antoni MH, et al. Emotional expression and depth processing of trauma and their relation to long-term survival in patients with HIV/AIDS. *J Psychosom Res* 2003;54:225.
 155. Friedman EM, Irwin MR. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. [Review] [125 refs]. *Pharmacol Therap* 1997;74:27.
 156. Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 2002; 65:133.
 157. Gorman JM, Kertzner R, Cooper T, et al. Glucocorticoid level and neuropsychiatric symptoms in homosexual men with HIV infection. *Am J Psychiatry* 1991;148:41.
 158. Kertzner RM, Goetz R, Todak G, et al. Cortisol levels, immune status, and mood in homosexual men with and without HIV infection. *Am J Psychiatry* 1993;150:1674.
 159. Corley PA. Acquired immune deficiency syndrome: The glucocorticoid solution. *Med Hypotheses* 1996;47:49.
 160. Clerici M, Trabattoni D, Piconi S, et al. A possible role for the cortisol/anticortisol imbalance in the progression of human immunodeficiency virus. [Review] [22 refs]. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(Suppl 1):S27.
 161. Daynes RA, Meikle AW, Araneo BA. Locally active steroid hormones may facilitate compartmentalization of immunity by regulating the

- types of lymphokines produced by helper T cells. *Res Immunol* 1991;142:40.
162. Daynes RA, Araneo BA, Hennebold J, et al. Steroids as regulators of the mammalian immune response. *J Invest Dermatol* 1995;105:14S.
163. Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, et al. Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells [see comments]. *Science* 1994;265:244.
164. Vago T, Clerici M, Norbiato G. Glucocorticoids and the immune system in AIDS. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:789.
165. Graziosi C, Pantaleo G, Gantt KR, et al. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals. *Science* 1994;265:248.
166. Markham PD, Salahuddin SZ, Veren K, et al. Hydrocortisone and some other hormones enhance the expression of HTLV-III. *Int J Cancer* 1986;37:67.
167. Nair MP, Saravolatz LD, Schwartz SA. Selective inhibitory effects of stress hormones on natural killer (NK) cell activity of lymphocytes from AIDS patients. *Immunol Invest* 1995;24:689.
168. Christeff N, Gherbi N, Mammes O, et al. Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22 (Suppl 1):S11.
169. Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, et al. Disparities in psychological, neuroendocrine, and immunologic patterns in asymptomatic HIV-1 seropositive and seronegative gay men. *Biol Psychiatry* 1991;29:1023.
170. Cole SW, Kemeny ME. Psychobiology of HIV infection. *Crit Rev Neurobiol* 1997;11:289.
171. Cole SW, Korin YD, Fahey JL, et al. Norepinephrine accelerates HIV replication via protein kinase A-dependent effects on cytokine production. *J Immunol* 1998;161:610.
172. Cole SW, Naliboff BD, Kemeny ME, et al. Impaired response to HAART in HIV-infected individuals with high autonomic nervous system activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12695.
173. Dimsdale JE, Ziegler MG. What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human response to stressors? *Circulation* 1991; 83:II36.
174. Ward MM, Mefford IN, Parker SD, et al. Epinephrine and norepinephrine responses in continuously collected human plasma to a series of stressors. *Psychosom Med* 1983;45:471.
175. Anand A, Charney DS. Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 10):16.
176. Hokfelt T, Pernow B, Wahren J. Substance P: A pioneer amongst neuropeptides. *J Intern Med* 2001;249:27.
177. Douglas SD, Ho WZ, Gettes DR, et al. Elevated substance P levels in HIV-infected men. *AIDS* 2001;15:2043.
178. Ho WZ, Cnaan A, Li YH, et al. Substance P modulates human immunodeficiency virus replication in human peripheral blood monocyte-derived macrophages. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12:195.

SECCIÓN VI

Temas especiales

CAPÍTULO 17

Síndromes de dolor crónico y trastornos afectivos comórbidos

SAMANTHA MELTZER-BRODY Y ROBERT N. GOLDEN

► INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es con frecuencia refractario al tratamiento y supone una enorme carga de sufrimiento para el individuo. La experiencia del dolor constante puede ser concebida como un estrés grave y se asocia al desarrollo de psicopatología, incluyendo trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, dependencia de sustancias y trastornos de personalidad.¹⁻³ En 1981, Lindsay y Wyckoff etiquetaron el cuadro comórbido del dolor y depresión como «síndrome de depresión-dolor».⁴ Más recientemente, los estudios han intentado abordar el problema del «huevo y la gallina» respecto a qué es anterior: la psicopatología o el dolor crónico. En cualquier caso, está claro que muchos estudios han demostrado elevados índices de trastornos psiquiátricos en pacientes con diversos tipos de dolor crónico.⁵

Los pacientes con depresión mayor tienen menos capacidad de afrontar el dolor crónico que puede acompañar a la patología médica.⁵ Además, la depresión mayor se asocia a un aumento del 50% de los gastos médicos de la enfermedad crónica, incluso después de ajustar en función de la gravedad de la enfermedad.⁸ Los pacientes con depresión se presentan muchas veces con un espectro complicado de síntomas, que incluyen tanto quejas emocionales como físicas, y a menudo las molestias fisi-

cas incluyen el dolor no explicado.^{6,7} Es más probable que los pacientes con depresión describan su dolor como grave, en comparación con los que no tienen depresión, incluso aunque no exista un fundamento médico objetivo aparente de la diferencia de intensidad del dolor.⁸

En este capítulo analizaremos la bibliografía creciente sobre la comorbilidad entre dolor y trastorno depresivo y describiremos los modelos psicológicos y biológicos de la interacción entre depresión y dolor. Revisaremos síndromes de dolor crónico específicos, empezando por el dolor de espalda crónico, y después destacaremos cuatro síndromes somáticos funcionales frecuentes que ilustran la relación entre dolor crónico y depresión comórbida y otras enfermedades psiquiátricas: cefaleas crónicas, síndrome del intestino irritable (SII), fibromialgia y dolor pélvico crónico. Además, discutiremos el papel de los antecedentes de abuso o de trauma en el desarrollo de los síntomas somáticos y del trastorno por estrés post-traumático (TEPT).

Comorbilidad de dolor y depresión

Una reciente revisión sistemática de la evidencia sobre la comorbilidad entre dolor y depresión examinó cerca de 60 artículos sobre este

tema.⁹ En este trabajo, la prevalencia de síntomas dolorosos en pacientes con depresión mayor fue del 65% y, a la inversa, la prevalencia media de depresión mayor simultánea en pacientes con un síndrome de dolor crónico fue del 52% en casos atendidos en clínicas y programas de dolor, del 38% en entornos de consultas psiquiátricas y del 27% en atención primaria.¹¹ Al menos la mitad de los pacientes con depresión mayor no estaban adecuadamente diagnosticados y, por lo tanto, no recibían tratamiento de la depresión en atención primaria, quizá debido a que su presentación era sobre todo en forma de quejas somáticas (de las que al menos el 60% estaban relacionadas con el dolor), en contraposición con los síntomas de tipo psicológico.¹¹ Además, una mayor gravedad del dolor al inicio se asocia a resultados desfavorables, entre ellos una depresión más importante, más limitaciones funcionales relacionadas con el dolor y un aumento de la utilización de los servicios de salud.¹⁰ Los pacientes con dolor y depresión comórbida experimentan más dolor, de más intensidad y más prolongado.¹¹ Por último, en pacientes con depresión y dolor crónico tratados con antidepresivos, la intensidad inicial del dolor influye sobre la respuesta al tratamiento antidepresivo.¹¹

► MODELOS PSICOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DEL IMPACTO DE LA DEPRESIÓN SOBRE EL DOLOR CRÓNICO

Existen numerosas teorías que exploran la forma de interaccionar la depresión y el dolor. Gatchel y cols. desarrollaron un modelo conceptual en tres etapas de la progresión del dolor agudo a la discapacidad crónica con malestar psiquiátrico comórbido.¹² Este modelo describe una progresión del dolor agudo (2-4 meses) al dolor crónico, y afirma que, a medida que el dolor se hace más crónico, los pacientes experimentan alteraciones psicológicas importantes que producen una «capa de problemas conductuales/psicológicos sobre la

nocicepción o la propia experiencia dolorosa original».¹⁴ La bibliografía describe también de qué forma la enfermedad depresiva comórbida u otras alteraciones psiquiátricas pueden modificar la percepción del dolor e incrementar su intensidad a la vez que disminuyen la capacidad de tolerarlo.¹³ Fishbain y cols. han resumido las cinco hipótesis principales referentes a las interacciones entre el dolor crónico y la depresión: 1) la «hipótesis antecedente», en la cual la depresión precede al desarrollo del dolor crónico, 2) la «hipótesis de la consecuencia», según la cual la depresión es una consecuencia del dolor crónico, 3) la «hipótesis de la cicatriz», en la cual un antecedente de depresión antes de la instauración del dolor crónico predispone al paciente a un nuevo episodio depresivo después de la aparición del dolor, 4) la «hipótesis de la mediación cognitiva», según la cual los factores psicológicos, como unas deficientes estrategias de afrontamiento, median las interacciones entre el dolor crónico y la depresión, y 5) «la hipótesis independiente», según la cual el dolor crónico y la depresión comparten algún mecanismo etiológico común pero siguen siendo enfermedades diferenciadas sin una interacción causal.¹⁴

Recientemente, la investigación se ha centrado en los procesos neuroanatómicos y neuroquímicos asociados tanto a depresión como al dolor crónico. La sustancia gris periacueductal (SGPA) parece ser una localización anatómica central en el sistema de modulación del dolor.^{15,16} La SGPA es un lugar de transmisión anatómica entre las estructuras límbicas del prosencéfalo y las estructuras mesencefálicas del tronco del encéfalo.¹¹ Estos sistemas de transmisión contienen neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, neurotransmisores importantes en la regulación del estado de ánimo y de varias funciones neurovegetativas y cognitivas que a menudo están alteradas en los pacientes deprimidos. Parece que cuando existe una depleción de serotonina (5-HT) y/o noradrenalina (NA), el sistema de la SGPA pierde su efecto modulador, de manera que señales menores del cuerpo resultan amplificadas y son objeto

de mayor atención y emoción. Esto puede explicar el hecho de que a menudo los deprimidos tengan múltiples quejas somáticas.¹¹

Se piensa que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) participa en la experiencia del dolor crónico.^{17,18} Se cree que el estrés crónico provocado por el dolor crónico conduce a una pérdida de la retroacción negativa de los glucocorticoides sobre el eje, lo cual tiene como consecuencia una regulación por disminución del receptor de glucocorticoides en el seno del encéfalo y en el sistema nervioso periférico. Esta regulación por disminución puede provocar un estado de ánimo deprimido.¹⁶

A menudo se emplean, con distinto grado de éxito, antidepresivos para tratar pacientes con síndromes de dolor crónico. Estas sustancias farmacológicas tienen como diana los neurotransmisores 5-HT y/o NA que, como se ha descrito antes, modulan las vías descendentes del dolor. Históricamente, se han utilizado extensamente los antidepresivos tricíclicos, incluyendo la amitriptilina.¹⁹ También se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tienen una discreta eficacia en el tratamiento del dolor crónico, y más recientemente se ha demostrado un fuerte potencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en el tratamiento de los síndromes de dolor crónico, debido a su acción dual sobre la 5-HT y la NA.²⁰⁻²² A lo largo de todo este capítulo, analizaremos el empleo de antidepresivos y otros psicótropos en el tratamiento del dolor crónico.

► DOLOR DE ESPALDA CRÓNICO

Epidemiología de los trastornos depresivos en el dolor de espalda crónico

El dolor de espalda es una de las quejas más comunes de los pacientes que solicitan atención médica, y su prevalencia anual se cifra en el 15-20% en los adultos.²³ Los estudios epidemiológicos pioneros sobre la psicopatología de

la lumbalgia encontraron tasas de trastorno depresivo mayor que oscilaban entre el 34 y el 57% en pacientes con lumbalgia crónica.²⁴ Aunque estos estudios pioneros fueron trascendentales para documentar los elevados índices de prevalencia de los trastornos psiquiátricos en los pacientes con dolor crónico, tenían algunas limitaciones metodológicas, entre ellas la ausencia de una entrevista psiquiátrica estructurada con fines diagnósticos.³ Un estudio de pacientes con lumbalgia encontró una prevalencia de depresión mayor a lo largo de la vida del 64%, y describió que quienes tenían algún antecedente de trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida y dolor de espalda comórbido, el trastorno psiquiátrico era lo primero en el 54% de los casos con depresión mayor, en el 94% de los adictos a sustancias y en el 95% de los trastornos de ansiedad.²⁵ Otro estudio comparó las tasas de psicopatología en pacientes con lumbalgia aguda y crónica, encontrando que la psicopatología era más frecuente en este último grupo.²⁶ La transición del dolor de espalda agudo a crónico parece estar poderosamente influida por factores psicológicos incluyendo el malestar, el estado de ánimo deprimido y la somatización.²⁷

Tratamiento del dolor de espalda crónico y la depresión comórbida

Psicofarmacología

Es frecuente el tratamiento del dolor de espalda con antidepresivos, y se calcula que entre el 2 y el 23% de los pacientes con dolor de espalda reciben una prescripción de éstos.^{28,29} Se han llevado a cabo cuatro revisiones sistemáticas acerca de la eficacia del tratamiento antidepresivo en la terapia del dolor de espalda.³⁰⁻³³ Las dos revisiones más recientes llegaron a la conclusión de que la terapia antidepresiva resultaba eficaz en el tratamiento del dolor de espalda.^{32,33} No obstante, la última revisión sistemática concluyó que la eficacia del tratamiento antidepresivo se limitaba a aquellos fármacos que inhiben la recaptación de NA (aminas tricíclicas secun-

darias y tetracíclicos), y que este efecto era independiente de un diagnóstico de depresión comórbida.³³ Por el contrario, los ISRS no parecían resultar beneficiosos en los pacientes con dolor de espalda crónico.³³

Tratamiento quirúrgico

Es necesario considerar con cuidado el tratamiento quirúrgico del dolor de espalda crónico en pacientes con depresión. La decisión de intervenir se basa en asumir que existe una enfermedad estructural que contribuye a los síntomas de dolor que no se explican puramente por la psicopatología.²³ Para optimizar los beneficios de la cirugía, se recomienda que antes de la intervención se realice una detección sistemática y un tratamiento agresivo de la depresión y de otros trastornos psiquiátricos.³⁴ Además, en la medida de lo posible, se procurará disminuir factores estresantes ambientales, como los problemas conyugales, laborales, económicos y legales, antes de la intervención.²³

► SÍNDROMES SOMÁTICOS FUNCIONALES

Los síndromes somáticos funcionales carecen de una etiología orgánica subyacente aparente, no obstante son causas de considerable malestar o afectación y a menudo requieren atención médica.³⁵ Al menos el 33% de los síntomas somáticos carecen de explicación médica, son crónicos o recurrentes en el 20-25% de los pacientes y muestran una potente asociación con trastornos depresivos o de ansiedad o coexistentes.³⁶ Muchos síndromes somáticos tienen también síntomas de superposición,³⁷ y es frecuente un antecedente de abuso o de trauma asociado a síntomas somáticos crónicos.

Antecedentes de abuso, síntomas somáticos y trastorno por estrés postraumático (TEPT)

Las consecuencias psicológicas a largo plazo de las víctimas de abuso sexual o físico están bien

documentadas, e implican índices muy aumentados de depresión,³⁸⁻⁴⁰ trastornos de ansiedad, incluyendo el TEPT⁴¹ y el abuso de sustancias.⁴²⁻

⁴⁴ El trastorno depresivo mayor y el TEPT son con frecuencia comórbidos en víctimas de abuso sexual o de trauma.⁴⁴⁻⁴⁶ Recientemente, algunos trabajos han documentado también los efectos a largo plazo del abuso sobre la salud física.^{47,48} De manera específica, se ha demostrado que el abuso sexual y físico tienen un impacto negativo sobre la salud de las mujeres con diversos problemas crónicos de salud, incluyendo trastornos gastrointestinales,⁴⁹⁻⁵³ procesos neurológicos, entre ellos las cefaleas,⁵⁴ fibromialgia⁵⁵ y molestias ginecológicas, dentro de las que se encuentra el dolor pélvico crónico.⁵⁶

También se ha demostrado de manera sistemática que el antecedente de abuso sexual o maltrato físico causa las tasas máximas de TEPT⁵⁷⁻⁵⁹, capaz de provocar importante discapacidad. La mayoría de las mujeres víctimas de abuso no recibirán una valoración o tratamiento psiquiátrico, aunque casi todas son objeto de atención sanitaria durante el período en el que sufren un TEPT. Las mujeres víctimas de violación o agresión sexual tienen una probabilidad doble de pedir ayuda médica que quienes no han sufrido estos ataques,^{60,61} y en el año siguiente a la agresión solicitan con mucho mayor frecuencia atención médica que cuidados psicológicos (72.6% frente al 19%).⁶² Por lo tanto, detectar un antecedente de abuso y de trauma es un componente crucial en la valoración integral de un paciente con síndrome somático crónico, al igual que llevar a cabo una valoración en busca de TEPT. Se han desarrollado y validado diversas escalas autoaplicadas y administradas por un observador capaces de facilitar la detección sistemática del TEPT.⁶³⁻⁶⁵ En particular, cuando se está estudiando a un paciente en un entorno no psiquiátrico, una escala autoaplicada de detección puede constituir una herramienta útil para clasificar a los pacientes con antecedentes de trauma y síntomas de TEPT de cara a una evaluación psiquiátrica posterior.⁶⁶

A continuación analizaremos cuatro síndromes somáticos funcionales frecuentes: las cefa-

leas crónicas, el síndrome de intestino irritable, la fibromialgia y el dolor pélvico crónico. Cada uno de estos síndromes ilustra la relación existente entre el dolor crónico, la comorbilidad psiquiátrica y el papel potencial de los antecedentes de abuso y de trauma en el desarrollo de quejas somáticas crónicas.

Cefaleas

La cefalea es la queja de dolor más frecuente y la patología más común vista en las consultas.⁶⁷ La prevalencia de cefalea a lo largo de la vida en la población general es del 93% en el caso de los varones y del 99% en las mujeres.⁶⁸ Los estudios epidemiológicos de ámbito comunitario han revelado que el 14% de los hombres y el 29% de las mujeres experimentan un tipo de cefalea importante cada pocos días.⁶⁹ Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en la población general han confirmado elevadas tasas de comorbilidad por trastornos psiquiátricos en las personas que sufren cefaleas.

La segunda edición de la *Clasificación internacional de las cefaleas* (ICHD, *International Classification of Headache Disorders*) las divide en tres grupos: cefaleas primarias, cefaleas secundarias y todas las restantes neuralgias craneales, incluyendo el dolor facial central y primario y otras cefaleas inespecíficas. Entre los tipos de cefaleas primarias se encuentran la migraña, la cefalea de tipo tensional, las cefaleas en racimos, las cefalalgias autonómicas del trigémino y otras cefaleas primarias menos frecuentes. Las cefaleas primarias suponen aproximadamente el 90% de los pacientes con cefalea que solicitan ayuda médica.⁷⁰ Aunque la cefalea de tipo tensional es la forma más frecuente de cefalea, con una prevalencia en la población general que oscila entre el 30 y el 80%, las migrañas son el tipo más costoso de cefalea, y se ha estimado que suponen una carga de enfermedad de más de 13 000 millones de dólares anuales.⁷¹ Los estudios epidemiológicos de mayor tamaño sobre la migraña, los *American Migraine Studies* I y II (AMS-I y AMS-II), demos-

traron que 28 millones de residentes en Estados Unidos tienen migraña y que en uno de cada cuatro hogares existe alguien con migraña.⁷² Además, la cefalea migrañosa es el único tipo en el que existen pruebas de una susceptibilidad hereditaria.⁷³ En raras ocasiones se han identificado anomalías en el cromosoma 19 en algunos pacientes con migrañas.⁷⁴

Las cefaleas secundarias explican la mayoría del 10% restante de las cefaleas atendidas en la clínica y comprenden: traumatismos cefálicos o cervicales, trastornos vasculares craneales o cervicales, trastornos intracraneales no vasculares, abuso o abstinencia de sustancias, infección y trastornos estructurales del cráneo, el cuello, los ojos, los oídos, la nariz, los senos paranasales, los dientes, la boca y otras estructuras faciales o craneales. Además, a menudo las cefaleas secundarias constituyen la presentación somática de un trastorno psiquiátrico.

Las cefaleas terciarias comprenden un pequeño número del conjunto de cefaleas vistas en la práctica clínica, e incluyen otras neuralgias craneales, dolor facial central y primario, y todas las restantes cefaleas. Por último, los pacientes pueden sufrir más de un tipo de cefalea.⁶⁸

Las cefaleas como dolor crónico

Las cefaleas se pueden convertir en un trastorno crónico y algunos pacientes las sufren a diario. La Sociedad Internacional de la Cefalea (IHS, *International Headache Society*) define la cefalea crónica diaria (CCD) como un dolor que aparece más de 15 días al mes, dura al menos 4 horas y ha persistido como mínimo 6 meses. La CCD se puede dividir en primaria y secundaria y se caracteriza además como cefalea que dura más de 4 horas frente a la que dura menos de 4 horas. Los pacientes con *migraña crónica* tienen unos antecedentes de migraña episódica y con frecuencia antecedentes familiares de exacerbación de la migraña durante el ciclo menstrual, factores desencadenantes identificables y cefalea unilateral. Hasta el 25% de las víctimas de migraña en los Estados Unidos experimentan cuatro o más ataques graves de migraña al mes, el 35% sufren

entre 1 y 4 migrañas mensuales y el 38% un episodio grave o menos al mes.⁷²

La cefalea crónica de tipo tensional (CCTT) se define como un dolor difuso y bilateral, que con frecuencia afecta a la parte posterior de la cabeza y el cuello, y que puede tener algunas características de tipo migrañoso. La presentación típica es una mujer de mediana edad con antecedentes de cefaleas de tensión episódicas que se han convertido en cefaleas diarias o casi diarias. Quienes sufren CCTT a menudo no han respondido a numerosas estrategias terapéuticas.

Cefaleas crónicas y patología psiquiátrica comórbida

La cefalea y la enfermedad psiquiátrica son con frecuencia comórbidas. Es probable que la vía causal sea bidireccional: 1) la cefalea es capaz de provocar psicopatología y/o 2) la cefalea puede ser una manifestación somática de psicopatología. La cefalea es también la queja somática más frecuente en personas con depresión mayor.⁷⁵ En los niños, las quejas somáticas de cefaleas sin una causa orgánica subyacente constituyen un indicio frecuente de un trastorno depresivo.⁷⁶ Además, la cefalea comórbida con ansiedad o depresión empeora el pronóstico del cuadro de cefalea, y agrava la intensidad subjetiva de actividad de la cefalea y el sufrimiento.⁷⁷ En comparación con los pacientes sin cefalea, los que la sufren se diagnostican más frecuentemente de trastorno de angustia (de pánico), otros trastornos somatomorfos y de adaptación, trastornos del sueño y trastornos del eje II, como el trastorno límite de la personalidad.⁷⁵

Epidemiología y factores de riesgo de cefalea crónica

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

La cefalea crónica diaria, sobre todo las migrañas crónicas, y la cefalea crónica de tipo tensional se caracterizan por las tasas máximas de depresión y ansiedad comórbidas. En un estudio amplio basado en la población llevado cabo en Europa occidental ($n < 18\,900$) se encontró que el 28.5% de las mujeres y el 5.5% de los

varones con cefalea crónica diaria tenían síntomas de ansiedad y depresión, y el 21.3% de las mujeres y el 5.5% de los varones con cefalea crónica diaria tenían síntomas depresivos.⁷⁸ Entre los factores de riesgo de la cefalea crónica diaria se encontraban: 1) consumo excesivo de analgésicos, 2) acontecimientos vitales estresantes, 3) lesión de la cabeza o el cuello, 4) ronquido habitual, 5) ingestión excesiva de cafeína (más riesgo en menores de 40 años). El consumo excesivo de analgésicos puede ser debido a acontecimientos vitales estresantes, como la depresión, o a lesiones de cabeza/cuello, lo cual ilustra los estrechos vínculos que existen entre los propios factores de riesgo.⁷⁹

La cefalea crónica diaria se caracteriza además por los índices más elevados de comorbilidad psiquiátrica en comparación con todos los restantes subtipos de cefalea. En un estudio se encontró que más del 90% de los pacientes con cefalea crónica diaria padecía al menos un trastorno psiquiátrico. En este estudio, los cuadros psiquiátricos comórbidos más frecuentemente diagnosticados fueron la ansiedad y la depresión.⁸⁰ Otro estudio sugirió que también son comunes los trastornos del sueño en pacientes con cefalea crónica diaria.⁸¹

MIGRAÑA CRÓNICA

Las migrañas crónicas a menudo son comórbidas con trastornos psiquiátricos. Breslau y cols. hallaron que los pacientes con migraña presentan una probabilidad 4 ó 5 veces mayor de tener trastornos afectivos que quienes no las sufren, incluyendo distimia (4.4 veces más probable), depresión mayor (3.7 veces más probable), episodio maniaco (5.4 veces) y trastorno bipolar (5.1).⁸² La bibliografía describe la asociación bidireccional entre migraña y depresión mayor. La migraña indica un aumento del riesgo de un primer episodio de depresión mayor, y la depresión mayor señala un aumento del riesgo de un primer episodio de migraña.⁸³ Es probable que exista una biología o mecanismo común subyacente a la migraña y a la patología psiquiátrica. El tratamiento de la migraña incluye diversas sustancias, entre los

que se encuentran fármacos anticonvulsivos con propiedades «estabilizadoras del ánimo» que parecen resultar eficaces en disminuir la frecuencia de los episodios.⁸⁴

CEFALEA CRÓNICA DE TIPO TENSIONAL

Las personas con cefalea crónica de tipo tensional a menudo se presentan con trastornos afectivos y de ansiedad comórbidos.⁸⁵ Un estudio epidemiológico reciente llevado a cabo en Virginia Occidental y en Ohio demostró que quienes sufren CCTT tenían 3-15 veces más probabilidad de recibir un diagnóstico de trastorno de ansiedad o afectivo que los controles emparejados, y que casi la mitad de los pacientes con CCTT mostraban niveles clínicamente significativos de ansiedad, depresión o ambas.⁸⁶ Según la *American Headache Scientific Meeting* (Reunión científica estadounidense sobre cefaleas) de 1998, el 50% de los pacientes con CCTT se presentan con síntomas comórbidos de ansiedad o depresión de «magnitud suficiente» como para requerir tratamiento destinado a controlar los síntomas de cefalea.⁷⁹

Tratamiento de la cefalea crónica y de la depresión comórbida

El tratamiento con antidepresivos puede mejorar los síntomas de CCTT y reducir la frecuencia de cefalea. En varios estudios, incluyendo un gran ensayo clínico de asignación aleatoria y controlado con placebo llevado a cabo entre 1995 y 1998, la medicación con antidepresivos tricíclicos y la terapia de manejo del estrés obtuvieron grandes disminuciones en la actividad de la cefalea en personas con CCTT, así como disminuciones en el consumo de analgésicos y de la discapacidad relacionada con la cefalea en comparación con el placebo. En este estudio, la medicación antidepresiva exclusivamente obtuvo mejorías más rápidas de la actividad de la cefalea, pero cuando se combinaba con la psicoterapia, tenía una probabilidad mayor de producir disminuciones clínicamente significativas de las puntuaciones de cefalea que exclusivamente con farmacoterapia o con un placebo.⁸⁷

Fibromialgia

La fibromialgia es un trastorno musculoesquelético doloroso, crónico, frecuente, que se caracteriza por dolor extenso y puntos gatillo diseminados, así como síntomas adicionales como cansancio y alteraciones del sueño, síndromes de intestino y vejiga irritable, cefaleas crónicas, parestesias, disfunciones auditivas y vestibulares e hipersensibilidad a productos químicos. Se calcula que entre el 2 y el 5% de la población general sufre fibromialgia,⁸⁸ apareciendo en el 90% de los casos en mujeres de mediana edad.⁸⁹ Un estudio extenso estimó que el 3.4% de las mujeres y el 0.5% de los varones de la población general tienen síntomas de fibromialgia.⁹⁰ Clásicamente este síndrome se superpone con otros trastornos somáticos funcionales, en particular el síndrome de fatiga crónica, y con el lupus eritematoso sistémico. La investigación actual sugiere que el estrés desempeña un papel clave en el desarrollo de síntomas de fibromialgia.⁹¹ Cuando se considera como un trastorno clínico aislado, la fibromialgia se caracteriza por la presencia de dos tipos de dolor: dolor difuso y generalizado e hipersensibilidad en los puntos gatillo.⁹² Los criterios diagnósticos ampliamente aceptados requieren la presencia de puntos gatillo en 11 de 18 localizaciones musculoesqueléticas que duran al menos 3 meses.⁹² Sin embargo, existe cierto debate en torno a la inclusión de la hipersensibilidad en los puntos gatillo como un criterio necesario para el diagnóstico de fibromialgia.⁹³

Etiología de la fibromialgia

Durante años se ha mantenido un debate activo sobre si la fibromialgia era simplemente una manifestación de depresión somatizada o un trastorno diferenciado. Sin embargo, la investigación más reciente avala la creencia de que la depresión mayor no explica por completo los síndromes somáticos funcionales, como la fibromialgia. Aunque la comorbilidad psiquiátrica y el estrés a lo largo de la vida desempeñan un gran papel en la presentación clínica de la fibromialgia, los otros cuadros que a

menudo acompañan a la fibromialgia —disminución del umbral doloroso, síndrome del intestino irritable, cefalea de tensión y trastornos temporomandibulares— sugieren la existencia de una alteración de base en el procesamiento del *input* nociceptivo por el sistema nervioso central en los pacientes con fibromialgia.⁹⁴ Existen datos de anomalías en los sistemas de la 5-HT y de la noradrenalina en los pacientes con fibromialgia.⁹⁵ Se tiene la sensación de que los sistemas de la 5-HT y la NA son mediadores de mecanismos analgésicos endógenos a través de las vías inhibitoras descendentes del cerebro y la médula espinal.⁹⁶ Además, la disfunción de las vías descendentes inhibitoras de dolor mediadas por la 5-HT y la NA puede desempeñar un papel en el desarrollo de síntomas dolorosos en la fibromialgia.⁹⁷ Otros estudios recientes se han centrado en lo que parece ser una respuesta anormal del eje hipotálamo-hipofisio-suprarrenal.⁹⁸

Fibromialgia y trastornos afectivos comórbidos

La bibliografía demuestra con claridad que la fibromialgia se presenta a menudo asociada a depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno por estrés postraumático.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Un estudio reciente de pacientes con fibromialgia encontró tasas de prevalencia de depresión mayor del 42% y de TEPT del 20% a lo largo de la vida.¹⁰¹ Otro estudio reciente demuestra que la fibromialgia muestra agregación en familias con disminución del umbral del dolor y con trastornos afectivos mayores.¹⁰⁰ Esto sugiere una posible contribución genética a la etiología y tiene repercusiones en la magnitud de la influencia de los factores genéticos y ambientales en la fibromialgia y los trastornos afectivos.¹⁰⁰

Tratamiento de la fibromialgia y los trastornos afectivos comórbidos

El tratamiento farmacológico antidepresivo ha demostrado su eficacia en pacientes con fibromialgia. Existen datos que avalan el empleo de antidepresivos tricíclicos, ISRS y, más reciente-

mente, los IRSN. Se dispone de más datos respecto a los antidepresivos tricíclicos.^{102,103}

En los últimos tiempos se ha prestado más atención a los ISRS y a los IRSN como una modalidad de tratamiento de primera línea de la fibromialgia y depresión comórbidas. Un estudio de asignación aleatoria, controlado con placebo, doble ciego, de dosis flexible de fluoxetina en el tratamiento de la fibromialgia, demostró que la fluoxetina mejoraba el funcionamiento global, incluyendo una disminución del dolor, el cansancio y la depresión.¹⁰⁴ Algunos datos sugieren que potenciar la neurotransmisión tanto de 5-HT como de NA puede ser más eficaz para tratar la fibromialgia que cuando se actúa sobre cualquiera de estos neurotransmisores de forma aislada.¹⁰⁵ Los IRSN, incluyendo la venlafaxina y la duloxetina, resultan prometedores en el tratamiento de los pacientes con fibromialgia.¹⁰⁶ Uno de los mayores ensayos clínicos sobre el tratamiento de la fibromialgia, que incluyó una evaluación del impacto de la depresión mayor comórbida en la respuesta al tratamiento, halló que la duloxetina resultaba eficaz de manera significativa, en comparación con el placebo, en pacientes con fibromialgia, sobre todo en mujeres.⁹⁷ Aunque alrededor del 38% de los pacientes de este estudio tenían también un diagnóstico de depresión mayor actual comórbida, el efecto de la duloxetina en la disminución de los síntomas de fibromialgia fue similar en pacientes con y sin depresión mayor.⁹⁷ Además de la farmacoterapia antidepresiva, también la terapia cognitivo-conductual (TCC) resulta eficaz para tratar la fibromialgia (al igual que el síndrome de intestino irritable y otros síndromes dolorosos).³⁶

Síndrome del intestino irritable

Epidemiología y mecanismo

El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal frecuente y causante de discapacidad que afecta al 10-20% de la población. Es más frecuente en las mujeres.¹⁰⁷ El SII suele denominarse «trastorno gastrointestinal funcional», término empleado para definir una

combinación de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes sin una fisiopatología subyacente identificada. Los pacientes con SII experimentan a menudo dolor abdominal crónico, distensión y alteración del ritmo intestinal en forma de estreñimiento o diarrea. El SII se diagnostica por sus síntomas siguiendo los criterios de Roma, en ausencia de enfermedad orgánica.¹⁰⁸ La etiología del SII se atribuye a una perturbación de la regulación de la comunicación bidireccional entre el tubo digestivo y el cerebro. También se han implicado factores neuroendocrinos, inmunológicos y psicosociales.^{107,108} Por ejemplo, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) parece ser un mediador importante de la respuesta al estrés en la vía «cerebro-intestino» y puede estar relacionada con posibles nuevos tratamientos del SII que incluyen antagonistas de la CRH.¹⁰⁹

Síndrome de intestino irritable, antecedentes de abuso y patología psiquiátrica comórbida

La investigación ha demostrado una poderosa asociación entre factores vitales estresantes y el SII. Muchos estudios han descrito una elevada prevalencia de abuso físico y sexual notificado por los propios pacientes con trastornos funcionales del tubo digestivo.^{49-52,110-113} Un estudio de mujeres atendidas en una consulta de gastroenterología demostró que las mujeres con antecedentes de abuso sexual o físico describían más dolor, más síntomas somáticos no gastrointestinales, más días en cama por discapacidad, más intervenciones quirúrgicas a largo de la vida, mayor malestar psicológico y mayor discapacidad funcional en comparación con quienes carecen de tales antecedentes.⁵² Además del abuso físico y sexual, otras pérdidas o traumas a largo de la vida, como el ambiente familiar turbulento en la niñez y los factores estresantes recientes, pueden contribuir a unos resultados de salud desfavorables en pacientes con SII.⁵³ Los acontecimientos vitales graves o las dificultades sociales crónicas (p. ej., duelo, separación matrimonial) se asocian más frecuentemente a trastornos intes-

tinuales funcionales que a patología orgánica del tubo digestivo.¹¹⁴ En pacientes con SII, quienes han sufrido abuso sexual tenían una probabilidad 4 veces mayor de describir dolor pélvico que las personas que no habían sido víctimas de abuso.⁵²

Aunque un antecedente de abuso físico sexual no es la única causa del desarrollo de un trastorno gastrointestinal funcional, se asocia a una tendencia a comunicar malestar psicológico a través de síntomas somáticos.¹¹⁵ Los pacientes que se presentan con una historia de abuso y SII suelen tener síntomas más graves y son refractarios al tratamiento habitual.¹¹⁶ También es más probable que este tipo de pacientes sufran un trastorno psiquiátrico comórbido.¹¹⁷

Los estudios demuestran que más del 50% de los pacientes con SII que solicitan tratamiento tienen un trastorno psiquiátrico, incluyendo depresión mayor, trastorno de angustia (de pánico), trastorno de ansiedad generalizado, fobia social y TEPT.¹¹⁸ Además, parece que el diagnóstico psiquiátrico suele preceder al diagnóstico de SII.¹¹⁹ Los estudios sugieren que los pacientes con SII con más síntomas depresivos describen una mayor gravedad del dolor por su tendencia al pensamiento catastrofista y demuestran un afrontamiento menos eficaz.^{120,121}

La Figura 17-1 ilustra los numerosos factores relevantes en una formulación integral de un síndrome doloroso funcional y comprenden las contribuciones biológicas, psicológicas y sociales. Este modelo es válido tanto para el SII como para los restantes síndromes dolorosos funcionales analizados. Nuestro modelo empieza por considerar los factores predisponentes como la genética y las características demográficas, y después considera el papel de un antecedente de abuso o de trauma y de la capacidad del individuo para afrontar un factor estresante grave. Las variables moderadoras incluyen el tipo de estrategia de afrontamiento y la presencia de síntomas psiquiátricos. Todos estos factores tendrán repercusión sobre la aparición de síntomas somáticos, la respuesta al tratamiento y el estado de salud funcional.

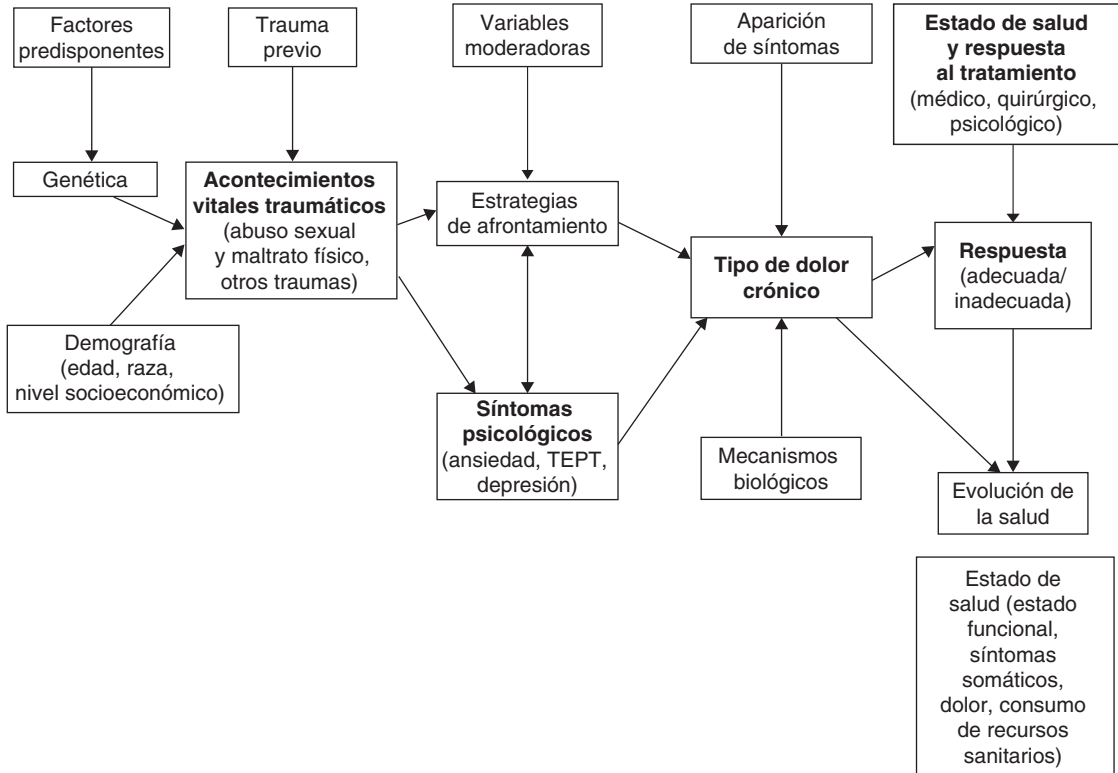


Figura 17-1. Esquema del modelo biopsicosocial de los síndromes de dolor crónico.

Enfoque de tratamiento biopsicosocial del síndrome de intestino irritable

La bibliografía avala poderosamente un modelo de tratamiento biopsicosocial de los pacientes con SII y sintomatología persistente.¹²⁰⁻¹²³ En la mayoría de los pacientes con SII (70%), los síntomas son episódicos y suelen ser manejados por un médico de atención primaria.¹²⁰ Sin embargo, en pacientes con SII moderado o grave cuyos síntomas provocan una perturbación perceptible de su vida y se asocian a síntomas psiquiátricos comórbidos está indicada la intervención de salud mental.¹²² La mayoría de los pacientes con SII han acudido a un especialista de gastroenterología que puede ser el instrumento de iniciar una estrategia terapéutica multidisciplinar. El campo de la gastroenterología formula ahora recomendaciones específicas

que incluyen: 1) establecer una relación terapéutica de forma que el gastroenterólogo escuche activamente las preocupaciones del paciente, y responda de una manera empática y no enjuiciadora, 2) educar al paciente sobre el diagnóstico, el pronóstico y las alternativas terapéuticas, y 3) abordar los factores psicosociales estresantes y consultar a un profesional de salud mental capaz de abordar los síntomas de trastorno afectivo o de ansiedad, realizar la detección de antecedentes de abuso y de trauma, y recomendar la farmacoterapia y psicoterapia apropiadas cuando sean necesarias.¹²³

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PSICOLÓGICO
 Recientemente se han revisado las intervenciones de tratamiento psicológico para el SII, incluyendo la psicoterapia psicodinámica, hipnoterapia e intervenciones de TCC.¹²⁴ Algunos

de estos estudios utilizaron como medida y de resultados los síntomas gastrointestinales, mientras que otros estudios han empleado medidas de resultados psicológicos, como los síntomas afectivos y de ansiedad. Entre los estudios que abordan la cuestión de la eficacia de la intervención psicoterapéutica, para tratar tanto los síntomas gastrointestinales como los afectivos y de ansiedad asociados al SII, existe un estudio positivo con psicoterapia psicodinámica¹²⁵ y dos estudios positivos con la hipnoterapia.^{126,127} La bibliografía referente a la TCC es considerablemente más amplia, aunque los resultados son mixtos y algunos estudios son de muy pequeño tamaño. No obstante, en uno de los ensayos clínicos de mayor tamaño sobre terapia cognitivo-conductual en el tratamiento del SII (un estudio de tres ramas en el que se comparó la TCC con un grupo de psicoeducación y con el tratamiento médico habitual), el grupo de la TCC mostró reducciones significativas en los síntomas de depresión, medidos por el Inventario de depresión de Beck (BDI, del inglés *Beck depression inventory*),¹²⁸ así como en el síntoma digestivo de distensión, cuando se comparaba con el grupo de control que recibía cuidados médicos habituales, pero no hubo diferencia para ninguno de los parámetros en la comparación con el grupo de psicoeducación.¹²⁹ Blanchard y cols. han estudiado las intervenciones de TCC para el tratamiento del SII durante muchos años; han comunicado tanto estudios positivos como negativos.^{130,131} Sin embargo, un estudio llevado a cabo por este grupo comparó la terapia cognitiva con un grupo de apoyo de autoayuda y encontró una mejoría significativa en los síntomas de SII, de depresión y de ansiedad en el grupo de terapia cognitiva, que se mantenía en la valoración de seguimiento a los 3 meses.¹³²

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO

La bibliografía que apoya el empleo de psicofármacos en el tratamiento del SII es relativamente exigua. Aunque se ha demostrado que los ISRS resultan eficaces en el tratamiento del dolor crónico,¹³³ sólo existen dos notificaciones

de casos^{134,135} y un estudio controlado reciente respecto a la eficacia de los ISRS en el síndrome de intestino irritable.¹³⁶ En el ensayo clínico controlado, los pacientes recibían una dieta rica en fibra con paroxetina o con placebo. Las medidas de evolución comprendían tanto síntomas gastrointestinales como el bienestar general y una valoración del estado de ánimo (medida por el BDI).¹²⁸ Los resultados demostraron que los pacientes que recibían paroxetina tenían una respuesta significativamente mayor en comparación con el placebo en las medidas de bienestar y de depresión, y este resultado mantenía su significación en los pacientes deprimidos del estudio comparados con los no deprimidos (evaluados por la puntuación inicial del BDI).¹³⁶ Es interesante que, a pesar de que en la actualidad se clasifica la paroxetina como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, existen datos recientes de que puede actuar como un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, lo cual podría explicar en parte su amplia eficacia terapéutica.¹³⁷ Está claro que son necesarios futuros estudios para confirmar este hallazgo preliminar y evaluar otros ISRS en el tratamiento del SII. Además de los ISRS, los estudios futuros deben centrarse también en los IRSN en el tratamiento del SII, puesto que, como se ha analizado más arriba, han mostrado resultados prometedores en otros trastornos dolorosos funcionales como la fibromialgia.

Dolor pélvico crónico

Epidemiología y presentación clínica

El dolor pélvico crónico, definido como dolor pélvico de al menos 6 meses de duración, es un trastorno relativamente frecuente, con una prevalencia del 15% en las mujeres en edad fértil.¹³⁸ Explica el 10% de las consultas de ginecología y el 40% de las laparoscopias diagnósticas llevadas a cabo en hospitales generales.^{56,139} Las mujeres con dolor pélvico crónico suelen ser un grupo con malestar; estas pacientes tienen elevados índices de abuso sexual y maltrato físico,

otros traumas y síntomas de depresión.¹⁴⁰ Su tratamiento es complejo y constituye un desafío. Muchas mujeres no responden, y los índices de recidiva son elevados. Las pacientes con dolor pélvico crónico consumen una cantidad desproporcionada de recursos sanitarios, en comparación con pacientes con otra patología médica crónica semejante, como el SII.⁴⁹

Según su definición actual, el dolor pélvico crónico comprende diversos síntomas de dismenorrea, dispareunia y otras molestias inespecíficas relacionadas con dolor abdominal, del suelo pélvico y vulvar.^{138,140} Parece tratarse de un trastorno heterogéneo de etiología múltiple y con frecuencia desconocida. En la actualidad no existe consenso entre los ginecólogos respecto a las categorías diagnósticas del dolor pélvico crónico.¹⁴¹ El desafío de la valoración y tratamiento de estas pacientes radica con frecuencia en el supuesto equivocado de que el dolor puede estar relacionado con alguna forma de patología o daño tisular evidente.¹⁴² Debido a que cualquier estructura del abdomen y/o la pelvis puede tener un papel en la etiología del dolor pélvico crónico, es fundamental pensar más allá de los órganos reproductivos y considerar otras contribuciones, como son las del sistema nervioso central y periférico.

Las teorías actuales sugieren que el dolor pélvico crónico es un trastorno biopsicosocial en el cual los sucesos psicológicos, como el abuso y el trauma sexual, interaccionan con factores estructurales y fisiológicos para producir los síntomas. Estas interacciones determinan la manera que tienen las pacientes de afrontar sus síntomas y cómo responden a los tratamientos, incluyendo los psicológicos, quirúrgicos y médicos. El dolor pélvico crónico constituye un desafío y es una causa importante de discapacidad y morbilidad en las mujeres.¹⁴³ Una revisión publicada recientemente sobre más de 100 artículos acerca del dolor pélvico crónico llegó a la conclusión de que no existe consenso respecto a su definición, y que esta deficiencia disminuye la capacidad de investigar su causa y mejorar el tratamiento.¹⁴¹ Históricamente se han empleado en la bibliografía tres definiciones operativas diferentes del

dolor pélvico crónico: 1) de duración: cualquier tipo de dolor pélvico que se ha prolongado durante 6 meses o más, 2) anatómica: dolor pélvico crónico en el que no existe una causa física aparente suficiente para explicarlo (lo cual suele querer decir que la laparoscopia reveló patología mínima, si es que había alguna), y 3) afectiva-conductual: dolor acompañado de una actividad física significativamente alterada, afectando al trabajo, el entretenimiento, la libido, así como una perturbación del estado de ánimo.¹⁴⁴

Dolor pélvico crónico y antecedentes de abuso

La asociación entre el dolor pélvico crónico y el abuso sexual en la infancia y/o la edad adulta está bien documentada en la bibliografía.¹⁴⁵⁻¹⁵¹ Por ejemplo, los estudios realizados por Lampe y cols.¹⁴⁵ y Walker y cols.¹⁴⁷ demuestran una asociación significativa entre el abuso sexual en la niñez (antes de los 15 años) y el desarrollo posterior de dolor pélvico crónico. En una encuesta basada en la población a 1931 mujeres en consultas de atención primaria, era más probable que aquéllas que referían un antecedente de abuso sexual en la infancia describieran dolor pélvico crónico (23.5%) que quienes no habían sido víctimas de abuso (11.2%).³⁹ Lechner y cols.¹⁴⁹ mostraron que las mujeres adultas con antecedentes de abuso en la infancia atendidas en una consulta de medicina de familia tenían una probabilidad significativamente más elevada de ser sometidas a una valoración quirúrgica por dolor pélvico (21.6%) en comparación con las que no habían sufrido abuso (12.6%). De manera similar, Springs y cols.¹⁵⁰ describieron una duplicación del cociente de posibilidades (*odds ratio*) de sufrir dolor pélvico en las pacientes con antecedentes de abuso en la infancia en comparación con las que no habían tenido esta experiencia. Además, existe un estudio que documenta un estado de ánimo significativamente más deprimido y una conducta de enfermedad en mujeres con dolor pélvico crónico comparadas con las que no sufrían dolor inmediatamente antes de ser sometidas a una laparoscopia programada.¹⁵²

Tratamiento del dolor pélvico crónico

TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

Los estudios de intervención psicológica en el tratamiento del dolor pélvico crónico son sumamente limitados. La revisión sistemática de la base de datos Cochrane del año 2000 sólo encontró un estudio de una calidad suficiente que analizaba la intervención psicológica en el tratamiento del dolor pélvico crónico. En este estudio, la orientación psicológica unida a la exploración ecográfica tenía un impacto ligero-moderado sobre la evolución del dolor pélvico crónico.¹⁵³

PSICOFARMACOLOGÍA

Debido a que muchas pacientes con dolor pélvico crónico tienen comorbilidad con síntomas depresivos y de ansiedad, se han ensayado los antidepresivos como estrategia terapéutica. No obstante, la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de este trastorno no ha sido óptima, y un pequeño estudio doble ciego con sertralina, un ISRS, no demostró significación clínica.¹⁵⁴ En la práctica clínica, para tratar a este grupo de pacientes, que a menudo es refractario, se emplean con discreto éxito antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos incluyendo ISRS y los anticonvulsivos.

La relación entre el abuso, el dolor crónico y la patología psiquiátrica es compleja y comprende preguntas no respondidas como: ¿Cuál es la relación entre el abuso sexual y el dolor? ¿Existe una relación causal directa? ¿La vía es a través de una asociación a un trastorno psiquiátrico u otro trastorno? Se ha considerado que un enfoque multidisciplinario integrado plantea las mejores opciones de éxito en el dolor pélvico crónico; por tanto, muchos sugieren utilizar un tratamiento psicológico además de los enfoques médico y quirúrgico tradicionales.^{143,155}

► CONCLUSIONES

Los trastornos depresivos con síndromes de dolor crónico comórbido plantean al clínico un desafío fascinante, aunque en último término

de difícil tratamiento. El dolor crónico tiene un alto grado de comorbilidad con la depresión y otras enfermedades psiquiátricas. Los trastornos psiquiátricos comórbidos parecen modificar tanto la percepción del dolor del individuo como su capacidad de tolerarlo. Los síndromes somáticos funcionales son un sistema complejo de factores biológicos, psicológicos y sociales. Para tratar con eficacia a esta población de pacientes un componente importante es una historia psiquiátrica, y es necesario mantener en primer plano el papel de los antecedentes de abuso y del posible TEPT comórbidos. Se ha mostrado que los antidepresivos son eficaces en diversos síndromes de dolor crónico y se deben considerar una parte importante del tratamiento, si bien son necesarias investigaciones adicionales para confirmar la eficacia de determinados agentes en algunas poblaciones concretas de pacientes. En el tratamiento de los síndromes de dolor crónico es crucial un enfoque de colaboración por parte del equipo terapéutico, que comprende personal de salud mental, junto con tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales, puesto que hay muchos factores psicológicos que contribuyen a la experiencia del dolor del individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katon W, Egan K, Miller D. Chronic pain: Lifetime psychiatric diagnoses and family history. *Am J Psychiatry* 1985;142:1156-1160.
2. Magni G, Caldieron C, Rigatti-Luchini S, et al. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population: An analysis of the first national and nutrition examination survey data. *Pain* 1990;43:299-307.
3. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: Research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002;64:773-786.
4. Lindsay PG, Wyckoff M. The depression-pain syndrome and its response to antidepressants. *Psychosomatics* 1998;22:571-573.
5. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:216-226.

6. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: Relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med* 2001;134:917–925.
7. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Geniatry* 2003;60(1):39–47.
8. Wilson KG, Mikail SF, D'Eon JL, et al. Alternative diagnostic criteria for major depressive disorder in patients with chronic pain. *Pain* 2001;91:2272–34.
9. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–2445.
10. Von Korff M, Ormel J, Kaon W, et al. Disability and depression among high utilizers of health care: A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:91–100.
11. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, et al. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004;66:17–22.
12. Gatchel RJ. Psychological disorders and chronic pain: Cause and effect relationships. In: Gatchel RJ, Turk DC (eds.), *Psychological Approaches To Pain Management: A Practitioner's Handbook*. New York: Guilford Press, 1996, pp.33–54.
13. Holzberg AD, Robinson ME, Geisser ME. The effects of depression and chronic pain on psychosocial and physical functioning. *Clin J Pain* 1996;12:118–125.
14. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, et al. Chronic pain-associated depression: Antecedent or consequence of chronic pain. A review. *Clin J Pain* 1997;13:116–137.
15. Fields H. Pain modulation: Expectations, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000;122:245–253.
16. Okada K, Murase K, Kawakita K. Effects of electrical stimulation of thalamic nucleus submedius and periaqueductal gray on the visceral nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. *Brain Res* 1999;834:112–121.
17. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001;13:1009–1023.
18. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: Overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:134–153.
19. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: A meta-analysis of 30 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205–219.
20. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(Suppl 1): S21–S25.
21. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(4):308–315.
22. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110(3): 697–706.
23. Loeser JD, Volinn E. Epidemiology of low back pain. *Neurosurg Clin North Am* 1991;2:713–718.
24. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095–3105.
25. Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, et al. Psychiatric illness and chronic low-back pain: The mind the spine—which does first? *Spine* 1993;18:66–71.
26. Kinney RK, Gatchel RJ, Polatin PB, et al. Prevalence of psychopathology in acute and chronic low back pain patients. *J Occup Rehabil* 1993;3:95–103.
27. Pincus T, Burton AK, Vogel S, et al. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine* 2002;27(5):E109–E120.
28. Linton SJ. A review of psychological risk factors in neck and back pain. *Spine* 2000;25: 1148–1156.
29. DiIorno D, Henley E, Doughty A. A survey of primary care physicians practice patterns and adherence to acute low back pain problem guidelines. *Arch Fam Med* 2000;9:1015–1021.
30. Turner JA, Denny MC. Do antidepressant agents relieve chronic low back pain? *J Fam Pract* 1993;37:545–553.
31. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. *Spine* 1997;22:2128–2156.
32. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain. *Arch Intern Med* 2002;162:19–24.

33. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, et al. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003; 28:2540–2545.
34. Rush JA, Polatin P, Gatchel RJ. Depression and chronic low back pain: Establishing priorities in treatment. *Spine* 2000;25:2566–2571.
35. Malt EA, Berle JE, Olafsson S, et al. Fibromyalgia is associated with panic disorder and functional dyspepsia with mood disorders: A study of women with random sample population controls. *J Psychosom Res* 2000;49(5):285–289.
36. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: Epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12(1):34–43.
37. Nimnuan C, Rabe-Hesketh S, Wessely S, et al. How many functional somatic syndromes? *J Psychosom Res* 2001;51(4):549–557.
38. Molnar BE, Buka SL, Kessler RC. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: Results from the National Comorbidity Survey. *Am J Public Health* 2001;91:753–760.
39. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: Unhealed wounds. *JAMA* 1997;277 (17):1362–1368.
40. Felitti VJ. Long-term medical consequences of incest, rape, and molestation. *South Med J* 1991; 84:328–331.
41. Widom CS. Posttraumatic stress disorder in abused and neglected children grown up. *Am J Psychol* 1999;156:1223–1229.
42. Walker EA, Unutzer J, Rutter C, et al. Costs of health care use by women HMO members with a history of childhood abuse and neglect. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:609–613.
43. Wilsnack S, Vogeltanz N, Klassen A, et al. Childhood sexual abuse and women's substance abuse: National survey findings. *J Stud Alcohol* 1997;58:264–271.
44. Nixon RD, Resick PA, Nishith P. An exploration of comorbid depression among female victims of intimate partner violence with post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2004;82: 315–320.
45. Stein MB, Kennedy C. Major depressive and post-traumatic stress disorders comorbidity in female victims of intimate partner violence. *J Affect Disord* 2001;66:133–138.
46. Clum GA, Calhoun KS, Kimerling R. Associations among symptoms of depression and post-traumatic stress disorder and self-reported health in sexually assaulted women. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:671–678.
47. Romans S, Belaise C, Martin J, et al. Childhood abuse and later medical disorders in women. *Psychother Psychosom* 2002;71:141–150.
48. Frothingham TE. Follow-up study eight years after diagnosis of sexual abuse. *Arch Dis Child* 2000;83:132–134
49. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990;113:828–833.
50. Leserman J, Drossman DA, Li Z, et al. Sexual and physical abuse history in gastroenterology practice: How types of abuse impact health status. *Psychosom Med* 1996;58:4–15.
51. Leserman J, Li Z, Drossman DA, et al. Impact of sexual and physical abuse dimensions on health status: Development of an abuse severity measure. *Psychosom Med* 1997;59:152–160.
52. Leserman J, Li Z, Drossman DA, et al. Selected symptoms associated with sexual and physical abuse history among female patients with gastrointestinal disorders: The impact on subsequent health care visits. *Psychol Med* 1998; 28:417–425.
53. Leserman J, Li Z, Hu YJB, et al. How multiple types of stressors impact on health. *Psychosom Med* 1998;60:175–181.
54. Golding JM. Sexual assault history and headache: Five general population studies. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:624–629.
55. Walker EA, Keegan D, Gardner G, et al. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med* 1997;59:572–577.
56. Reiter RC. A profile of women with chronic pelvic pain. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:130–136.
57. Breslau N, Davis GC, Andreski P, et al. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048–1060.
58. Resnick H, Kilpatrick DG, Dansky BS, et al. Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative sample of women. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:984–991.

59. Breslau N, Davis GC, Andreski P, et al. Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1044–1048.
60. Golding JM. Sexual assault history and physical health in randomly selected Los Angeles women. *Health Psychol* 1994;13:130–138.
61. Waigandt A, Wallace DL, Phelps L, et al. The impact of sexual assault on physical health status. *J Trauma Stress* 1990;3:93–102.
62. Kimerling R, Calhoun KS. Somatic symptoms, social support, and treatment seeking among sexual assault victims. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:333–340.
63. Meltzer-Brody S, Churchill E, Davidson JR. Derivation of the SPAN, a brief diagnostic screening test for post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1999;88:63–70.
64. Breslau N, Peterson EL, Kessler RC, et al. Short screening scale for DSM-IV posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:908–911.
65. Brewin CR, Rose S, Andrews B, et al. Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002;181:158–162.
66. Meltzer-Brody S, Hartmann K, Miller WC, et al. A brief screening instrument to detect posttraumatic stress disorder in outpatient gynecology. *Obstet Gynecol* 2004;104:770–776.
67. Moriarty-Sheehan M. Headache evaluation and management. *Lippincotts Prim Care Pract* 2000;4(6):580–594.
68. Smith T. Epidemiology and impact of headache: An overview. *Prim Care* 2004;31:237–241.
69. Dupug HJ, Engel A, Devine BK, et al. *Selected symptoms of psychological stress*. U.S. Public Health Publication;1000:series 1137. National Centre for Statistics;1977.
70. Schappert S. National ambulatory medical care survey: Survey of 1989. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 1992;13:110.
71. Hu X, Markson L, Lipton R. Disability and economic costs of migraine in the United States: A population-based approach. *Arch Intern Med* 1999;159:813–818.
72. Lipton R, Stewart W. Migraine in the United States: A review of epidemiology and health care use. *Neurology* 1993;43(Suppl 3):S6–S10.
73. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):341–343.
74. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: Migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(6):579–585.
75. Sheftell FD, Atlas S. Migraine and psychiatric comorbidity: From theory and hypotheses to clinical application. *Headache* 2002;42:934–944.
76. Lagges A, Dunn D. Depression in children and adolescents. *Neurol Clin* 2003;953–960.
77. Radat F. Psychopathology and headache. *Rev Neurol (Paris)* 2000;156(Suppl 4):S62–S67.
78. Bigel ME, Tepper SJ, Sheffell FD et al. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and 1988 International Headache Society Diagnostic Criteria. *Headache* 2004;44(7):684–691.
79. Hutchinson S. Chronic daily headache. *Prim Care* 2004;31:353–367.
80. Verri AP, Proietti Cecchini A, Galli C, et al. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia* 1998;18(Suppl 21):45–49.
81. Guidetti V, Galli F, Cerutti R, et al. Chronic daily headache in developmental ages: Diagnostic issues. *J Head Pain* 2000;(Suppl 1):S89–S94.
82. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11–23.
83. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60:1308–1312.
84. Chronicle E, Mullens W. *Cochr Database Syst Rev* 2004;(3):CD003226.
85. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: Is the association specific to migraine? *Neurology* 2000;54:308–313.
86. Holroyd K, Stensland M, Lipchik G, et al. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. *Headache* 2000;40:3–16.
87. Holroyd KA, O'Donnel FJ, Stensland M, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and the combination: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(17):2208–2215.
88. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(5):362–368.
89. Yunus, MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *J Gend Specif Med* 2002;5(2):42–47.

90. Wolfe FK, Ross J, Anderson Russell IJ, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;8:19–28.
91. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 2004; 73(5):267–275.
92. Wolfe F, Smythe HA, Yunus U, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–172.
93. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 1997;56(4):268–271.
94. Henningsen P, Derra C, Turp JC, et al. Functional somatic pain syndromes: Summary of hypotheses of their overlap and etiology. *Schmerz* 2004;18(2):136–140.
95. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, et al. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992;19: 104–109.
96. Millian MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355–374.
97. Arnold LM, Lu YL, Crofford LJ, et al. For the Duloxetine Fibromyalgia Trial Group: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2974–2984.
98. McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(2):157–164.
99. Hudson JI, Pope HG Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22(2): 285–303.
100. Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: A community based test of alternate hypotheses. *Pain* 2004;110(1–2):449–460.
101. Roy-Byrne P, Smith WR, Goldberg J, et al. Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. *Psychol Med* 2004;34(2):363–368.
102. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41(2):104–113.
103. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):9–13.
104. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;15; 112(3):191–197.
105. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000;32:305–316.
106. Ninan PT. Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl):90–104.
107. Ringle Y, Sperber AD, Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:319–338.
108. Drossman DA. Irritable bowel syndrome. *Gastroenterologist* 1994;2(4):315–326.
109. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53(7):958–964.
110. Delvaux M, Denis P, Allemand H, French Club of Digestive Motility. Sexual and physical abuses are more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls: Results of a multicenter inquire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:345–352.
111. Scarinci IC, McDonald-Haile JM, Bradley LA, et al. Altered pain perception and psychosocial features among women with gastrointestinal disorders and history of abuse: A preliminary model. *Am J Med* 1994;97:108–118.
112. Talley NJ, Helgeson S, Zinsmeister AR. Are sexual and physical abuse linked to functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology* 1992;102:A523.
113. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR. Self-reported abuse and gastrointestinal disease in outpatients: Association with irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995;90:366–371.
114. Gaynes BN, Drossman DA. The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1999;13(3):437–452.
115. Drossman, DA. Physical and sexual abuse and gastrointestinal illness: What is the link? *Am J Med* 1994;97:105–107.
116. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. *Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders*, 2nd ed. Lawrence, KS: Allen Press, 2000.
117. Walker EA, Katon W, Roy-Byrne PP, et al. Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: A

- comparison with inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:1656–1661.
118. Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety and depression: What are the links? *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 8):38–45.
 119. Toner BB, Garfinkel PE, Jeejeebhoy KN. Psychological factors in irritable bowel syndrome. *Can J Psychiatry* 1990;35:158–161.
 120. Lackner JM, Quigley BM, Blanchard EB. Depression and abdominal pain in IBS patients: The mediating role of catastrophizing. *Psychosom Med* 2004;66(3):435–441.
 121. Drossman DA, Li Z, Leserman J, et al. Association of coping pattern and health status among female GI patients after controlling for GI disease type and abuse history. *Psychosom Med* 1997;59:105.
 122. Drossman DA, Thompson G. The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992;116:1009–1016.
 123. Drossman DA. Psychosocial sound bites: Exercises in the patient-doctor relationship. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1418–1423.
 124. Blanchard EB, Scharff L. Psychosocial aspects of assessment and treatment of irritable bowel syndrome in adults and recurrent abdominal pain in children. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(3):725–738.
 125. Guthrie E, Creed F, Dawson D, et al. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:450–457.
 126. Whorwell PJ, Prior A, Colgan SM. Hypnotherapy in severe irritable bowel syndrome on quality of life. *Digest Dis Sci* 1984;41:2248–2253.
 127. Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome: The effect of hypnotherapy. *Aliment Pharmacol Therap* 1996;10:91–95.
 128. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;5:561–571.
 129. Toner BB, Segal ZV, Emmott S, et al. Cognitive-behavioral group therapy for patients with irritable bowel syndrome. *Int J Group Psychother* 1998;48:215–243.
 130. Greene B, Blanchard EB. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(3):576–582.
 131. Vollmer A, Blanchard EB. Controlled comparison of individual versus group cognitive therapy for irritable bowel syndrome. *Behav Therapy* 1998;29:19–33.
 132. Payne A, Blanchard EB. A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(5):779–786.
 133. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 1997;12:384–389.
 134. Kirsch MA, Louis AK. Paroxetine and irritable bowel syndrome. *Am J Psychiatry* 2000;157:1523–1524.
 135. Emmanuel NP, Lydiard RB, Crawford M. Treatment of irritable bowel syndrome with fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 1997;154:711–712.
 136. Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;914–920.
 137. Gilmore ML, Owens MJ, Nemeroff CB. Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1702–1710.
 138. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, et al. Chronic pelvic pain: Prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):321–327.
 139. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: Promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48(6):357–387.
 140. Jamieson DJ, Steege JF. The association of sexual abuse with pelvic pain complaints in a primary care population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1408–1412.
 141. Williams RE, Hartmann KE, Steege JF. Documenting the current definitions of chronic pelvic pain: Implications for research. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):686–691.
 142. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women & associated illness behavior. *Br J Gen Pract* 2001;51:541–547.
 143. Gunter J. Chronic pelvic pain: An integrated approach to diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:615–621.
 144. Steege JF, Stout AL, Somkuti SG. Chronic pelvic pain in women: Toward an integrative model. Review. *Obstet Gynecol Surv* 1993;48(2):95–110.

145. Lampe A, Solder E, Ennemoser A, et al. Chronic pelvic pain and previous sexual abuse. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):929–933.
146. Golding JM, Wilsnack SC, Learman LA. Prevalence of sexual assault history among women with common gynecologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1013–1019.
147. Walker EA, Katon W, Harrop-Griffiths J, et al. Relationship of chronic pelvic pain to psychiatric diagnoses and childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry* 1988;145:75–79.
148. Walker EA, Katon WJ, Neraas K, et al. Dissociation in women with chronic pelvic pain. *Am J Psychiatry* 1992;149:534–537.
149. Lechner ME, Vogel ME, García-Shelton LM, et al. Self-reported medical problems of adult female survivors of childhood sexual abuse. *J Fam Pract* 1993;36:633–638.
150. Springs FE, Friedrich WN. Health risk behaviors and medical sequelae of childhood sexual abuse. *Mayo Clin Proc* 1992;67:527–532.
151. Beard RW, Belsey EM, Lieberman BA. Pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:566.
152. Hodgkiss AD, Watson JP. Psychiatric morbidity and illness behavior in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1993;38:3–9.
153. Stones RW, Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochr Database Syst Rev* 2000;(4):CD000307.
154. Engel CC, Walker EA, Engel AI, et al. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1998;44(2):203–207.
155. Milburn A, Reiter RC, Rhomberg AT. Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain. Review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20(4):643–661.

CAPÍTULO 18

Enfoques complementarios y alternativos del tratamiento de los trastornos afectivos

SUZAN KHOROMI, BARBARA E. MOQUIN, JENNIFER M. MEEGAN
Y MARC R. BLACKMAN

► INTRODUCCIÓN

Numerosas encuestas revelan un notable incremento del empleo de diversas modalidades de la medicina complementaria y alternativa (MCA) en el transcurso de la última década. Los trastornos afectivos, sobre todo la depresión mayor, se encuentran entre los procesos en los que se recurre con mayor frecuencia a tratamientos de MCA. Entre las tres terapias de la MCA más utilizadas en la depresión se encuentran la relajación, el ejercicio y los tratamientos con hierbas medicinales. Otras modalidades terapéuticas de la MCA, como la acupuntura, el masaje, el yoga, la terapia artística y la estimulación magnética transcraneal se emplean con menor frecuencia. Los tratamientos de la MCA resultan atractivos a los pacientes en parte debido a que se percibe que capacitan más al enfermo, se basan menos en la autoridad, son eficaces y están desprovistos de efectos adversos. Sin embargo, existe escasez de investigación rigurosa para documentar la eficacia y seguridad de la mayor parte de las modalidades de MCA empleadas en la actualidad en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos afectivos. Las

principales limitaciones de muchos estudios publicados comprenden unos tamaños muestrales pequeños, falta de sistemática en la documentación del diagnóstico de TDM, ausencia de empleo de placebo u otros controles, falta de un método ciego adecuado, uso de medidas de resultados inadecuadas, ausencia de control en factores de confusión, duración inadecuada del tratamiento e intrusión de las creencias personales de los propios investigadores. Los escasos ensayos clínicos bien controlados realizados a gran escala sugieren que las modalidades de MCA, cuando son eficaces, resultan útiles fundamentalmente en la enfermedad leve o moderada, más que en la enfermedad grave. Estas últimas observaciones, junto con la trascendencia del TDM para la salud pública, la morbi-mortalidad sustancial debida a este proceso crónico y las mejoras en los tratamientos farmacológicos de la medicina convencional, sugieren que las terapias de la MCA validadas para el trastorno depresivo mayor desempeñan un papel adyuvante, y no fundamental, en el manejo de la mayor parte de los pacientes. Dado que existen pocos estudios preclínicos que evalúen los posibles mecanismos, a través de los cuales las

diferentes modalidades de la MCA pueden ejercer sus efectos, hay una evidente necesidad de investigación clínica y de laboratorio de mayor consistencia para asegurar que el empleo de las diferentes modalidades de la MCA en esta población de pacientes se fundamenta en una medicina contemporánea basada en la evidencia.

Definición de la medicina complementaria y alternativa

La medicina complementaria y alternativa, según la definición actual del *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM, Centro nacional de medicina complementaria y alternativa), de los *National Institutes of Health* (NIH, Institutos estadounidenses de la salud), alude a «prácticas no demostradas y que no se consideran en la actualidad parte de la medicina convencional». Esta definición reconoce el carácter evolutivo de la MCA, implicando que, cuando las prácticas de la MCA demuestran su seguridad y eficacia, pueden terminar por formar parte de la atención sanitaria convencional.

La diversidad de las modalidades de la MCA se puede encuadrar conceptualmente en cuatro dominios, de la siguiente manera:

- Medicina cuerpo-mente, como la hipnosis, meditación, espiritualidad y el efecto placebo.
- Prácticas de base biológica, como hierbas medicinales, preparados botánicos, suplementos dietéticos y determinadas prácticas dietéticas.
- Medicina energética, basada en campos electromagnéticos externos o biocampos endógenos que pretende transferir la curación del maestro al paciente.
- Prácticas de manipulación y basadas en el cuerpo, como la quiropráctica, la osteopatía y el masaje terapéutico.

Debido a que algunos sistemas médicos globales de la MCA, como la medicina ayurvédica de la India o la medicina tradicional china,

la homeopatía y la naturopatía, utilizan prácticas de todos los dominios descritos más arriba, es más adecuado tratar estos sistemas no como dominios, sino como un grupo por sí solos, aunque compartan rasgos de cada uno de los ámbitos mencionados.

► EPIDEMIOLOGÍA Y FRECUENCIA DEL EMPLEO DE LA MCA EN LA DEPRESIÓN

Informes recientes señalan el empleo actual de una o más modalidades de MCA por el 30-60% de la población de los Estados Unidos, y la utilización aumenta sistemáticamente en cada nueva encuesta importante. La mayor parte del uso de la MCA se considera complementario, es decir, añadido a las intervenciones convencionales, mientras que las modalidades de MCA se utilizan menos a menudo como alternativa al tratamiento convencional. Alrededor del 60% de los usuarios de MCA de los Estados Unidos no tratan acerca de estos procedimientos con el personal sanitario que los atiende. Esto es objeto de especial preocupación en pacientes con depresión u otros problemas de salud mental, en los cuales existe a menudo una reticencia adicional a analizar los trastornos de conducta, además de un aumento del riesgo de interacciones adversas entre diversos agentes biológicos de la MCA y algunos medicamentos convencionales. Por ejemplo, la hierba de San Juan, de uso frecuente en personas con depresión leve o moderada, estimula el sistema enzimático P450 hepático, y modifica el metabolismo de muchos medicamentos alopáticos.

En una encuesta llevada a cabo en 1991, se encontró que el 34% de la población de Estados Unidos empleaba al menos un tratamiento de MCA durante un año.¹ En un informe posterior, el 40% de las 1035 personas que respondieron había utilizado alguna forma de tratamiento alternativo durante 1996, y esta utilización se daba en ambos sexos y en todos los grupos raciales, étnicos, de ingresos y de edad. En estas dos encuestas la depresión era

una de las razones más comunes para utilizar terapias de MCA.² Un estudio de 312 pacientes de atención primaria que cumplían criterios de depresión mayor indicó que el 6.4% empleaba antidepresivos y el 3.5% tratamientos de MCA, lo que sugiere que era frecuente la automedicación para manejar la morbilidad de la depresión. Todavía llama más la atención el hallazgo de que la inmensa mayoría de los pacientes deprimidos no recibió tratamiento con antidepresivos ni de MCA.³ En una encuesta de la consulta externa de la Medical University of South Carolina, el 56% de 150 individuos evaluados había empleado hierbas medicinales en el mes precedente, y de ellos el 32% decía emplear hierbas para tratar síntomas psiquiátricos.⁴ En una encuesta llevada a cabo en Estados Unidos entre 1997 y 1998, el 7.2% de 2055 individuos decía sufrir «depresión grave»; de estas personas, el 53.6% había empleado al menos una modalidad de MCA en los 12 meses precedentes y el 19.3% había consultado a un terapeuta de MCA. El 66% de los pacientes atendidos por profesionales de la medicina convencional de una depresión grave también había empleado la MCA para tratar este proceso.⁵ En otro estudio que examinó la relación entre los trastornos psiquiátricos y la utilización de MCA se evaluaron mediante encuesta telefónica 9585 hogares entre 1997 y 1998; el 16.5% de quienes respondieron había empleado la MCA durante los 12 meses anteriores. El 21% de estas personas que respondieron cumplía criterios diagnósticos de uno o más trastornos psiquiátricos, frente al 12.8% de quienes respondieron que no refería haber recurrido a la MCA. Las personas con depresión mayor tenían una probabilidad significativamente más alta de utilizar la MCA que quienes no sufrían este trastorno.⁶

En una muestra representativa de acupuntores, quiroprácticos, masajistas y médicos naturópatas procedente de cuatro estados se analizaron las características de las consultas de salud mental a profesionales de la MCA. De 8933 consultas a estos proveedores descritas, sólo entre el 7 y el 11% de las consultas a acu-

puntores, masajistas y médicos naturópatas eran por una queja de salud mental. Entre el 69 y el 87% de estos pacientes habían solicitado la consulta por sí mismos. En el 6-20% de los casos se había discutido el tratamiento con los profesionales de la medicina convencional, pero sólo el 1-5% de los mismos habían sido derivados por estos profesionales. Otro 10-30% de los pacientes reconocía emplear la medicación convencional a los profesionales de la MCA. Por lo tanto, los acupuntores, masajistas y naturópatas tienen una proporción de consultas por motivos de salud mental semejante a la de la atención primaria convencional.⁷

En la encuesta más reciente y de mayor tamaño realizada hasta la fecha, llevada a cabo en 2002 como parte de la *National Health Interview Survey* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (Encuesta estadounidense de salud del 2002 de los Centros de Control y Prevención de enfermedades), se evaluó la utilización de MCA en alrededor de 31 000 adultos representativos.⁸ Casi el 62% de quienes respondieron decía haber recurrido a una o más modalidades de MCA durante los 12 meses anteriores, cuando en la definición de MCA se incluyó el empleo específico de la oración con fines de salud, mientras que el 36% decía emplear la MCA cuando se excluía el recurso a la oración. Entre las razones más comunes de utilizar modalidades de la MCA se encontraban la depresión y la ansiedad.

Depresión y uso de la MCA en poblaciones ancianas

La depresión es más frecuente en ancianos. Para evaluar los parámetros de predicción y patrones de utilización de la MCA en ancianos, Blue Shield Medicare realizó una encuesta por correo de un año de duración entre una población que recibía servicios de acupuntura y quiropráctica cubiertos por Medicare. De los 728 encuestados que respondieron, el 41% decía emplear una o más modalidades de MCA, como hierbas medicinales (24%), quiropráctica (20%),

masaje terapéutico (15%) y acupuntura (14%). Los resultados de esta encuesta pueden no reflejar la totalidad de la población de edad avanzada, puesto que las tendencias de la medicina alternativa han demostrado que aunque muchas personas pagarán de su bolsillo estos gastos, la cobertura de la MCA por el seguro aumenta la probabilidad de su utilización. Los ancianos con mayor probabilidad de recurrir a modalidades de MCA, al igual que sus homólogos jóvenes, son preferentemente de sexo femenino, de raza blanca, con un mayor nivel educativo, describen depresión, ansiedad o artritis, y participan en una o más actividades de prevención de enfermedades como el ejercicio o consultas frecuentes al médico. Hasta la fecha, no tenemos noticia de informes que comparen la frecuencia y patrones de utilización de la MCA en deprimidos mayores frente a los más jóvenes.

Depresión y uso de la MCA en poblaciones étnicas

Los síntomas específicos de la cultura a veces conducen a interpretaciones equivocadas del malestar psicológico.⁹ En la actualidad la investigación etnográfica cualitativa en entornos clínicos y en la comunidad está analizando el papel de la cultura en la psicopatología. A diferencia de lo que sucede en los Estados Unidos, donde existe una notable expresión del conflicto y la confrontación interpersonal, muchas otras culturas suprimen el malestar interno, sobre todo debido a que estas preocupaciones son entendidas con frecuencia como de naturaleza más social-moral. Así, en la atención primaria en todo el mundo, los síntomas somáticos más comunes, el dolor musculoesquelético y el cansancio, indican con frecuencia una depresión subyacente.¹⁰ Por tanto, es importante que el clínico tenga conocimientos sobre los significados culturales, puesto que es probable que muchos síntomas somáticos de pacientes procedentes de grupos étnicos sean reflejo de desarreglo psicosocial. El *Manual diagnóstico y*

estadístico de los trastornos mentales, DSM-IV-TR, incluye un importante apéndice que esboza 25 síndromes relacionados con la cultura que pueden asociarse a depresión.

El recurso a la MCA como ayuda en el tratamiento de la depresión varía según los grupos étnicos. En una encuesta de 1999, el 60% de 184 mujeres, en su mayoría del medio urbano y de origen latinoamericano, respondía contemplar el empleo de la MCA para la depresión, ansiedad y el estrés. Más de la mitad de estas mujeres se encontraba mediado el cuarto decenio de vida y señalaba que sus opciones más frecuentes eran las hierbas medicinales, minerales y vitaminas, el masaje y la aromaterapia. Merece la pena señalar que el 60% de estas mujeres informaba que los profesionales sanitarios que les atendían no preguntaban sobre la utilización de MCA, y el 40% afirmaba no hablar de este tema.¹¹ En un estudio piloto realizado en 39 mujeres latinoamericanas o negras de la ciudad de Nueva York, de edades comprendidas entre los 18 y los 50 años, también se encontró que consideraban importantes la oración y la curación espiritual, la meditación y las técnicas de relajación.¹² El curanderismo* es un sistema de medicina popular diverso de Latinoamérica ampliamente practicado por los mexicano-americanos de los Estados Unidos.¹³ Dado que las personas de origen hispano constituyen la segunda minoría en tamaño y la de crecimiento más rápido en los Estados Unidos, es importante mencionar esta práctica de siglos de antigüedad que se centra en problemas de naturaleza psicológica, social y espiritual que no suelen ser abordados por los profesionales de la salud convencionales.¹³

En una encuesta en la que las minorías estaban proporcionalmente más representadas,¹⁴ el 42.6% de 1048 personas de raza negra utilizaba al menos un remedio de la MCA. No se informó de las enfermedades específicas para las que se recurría a la MCA. Los negros tenían mayor probabilidad de emplear hierbas medicinales y remedios caseros que otros grupos étnicos. En

* En español, en el original (*N. del T.*)

un estudio que examinó el tratamiento de la depresión y el uso de la religión en ancianos de raza negra, no se encontró una relación significativa.¹⁵ Sin embargo, la religión y la espiritualidad son señaladas por los afroamericanos, más frecuente de apoyo social y para el afrontamiento, y a menudo se utilizan en orientación y psicoterapia los rituales, el poder de las palabras en forma narrativa y los sueños.¹⁶

En una publicación que explora la experiencia de la depresión en ancianos inmigrantes procedentes de Corea en los Estados Unidos,¹⁷ la sensación de tener «la energía vital de uno —el ki— bloqueada» podía acrecentar el desarrollo de Han o Hwabyung: enfermedades populares semejantes a la depresión. Los surcoreanos consideran la depresión como una parte habitual de su vida descrita por la doctrina budista: «la vida es un mar turbulento».¹⁸ Por consiguiente, relacionar su destino con un poder sobrenatural es una forma habitual de afrontamiento.

Para los japoneses, la ansiedad resulta más aceptable socialmente que la depresión. Por lo tanto, hasta la fecha había una baja frecuencia de diagnóstico de depresión, a pesar de la evidencia de síntomas somáticos. Los japoneses con síntomas de depresión siguen siendo tratados habitualmente con benzodiazepinas, aunque con la generalización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha aumentado el empleo de antidepressivos.⁹

A pesar de que los indios nativos norteamericanos/nativos de Alaska constituyen menos del 1% de la población total de los Estados Unidos, forman 280 grupos culturales consistentes en 478 tribus. La depresión se experimenta a menudo en forma de una combinación de abuso de sustancias, trauma transgeneracional y pobreza en las familias y comunidades de estos nativos.¹⁹ En una entrevista a 300 pacientes del Servicio de Salud de los Indios Navajos, en edades comprendidas entre los 18 y los 90 años, Kim y Kwok²⁰ encontraron que el 62% había recurrido a un sanador nativo y que la depresión era una de las razones más frecuentes para acudir a él. Garroute y cols.²¹ estudiaron a 1456 indios ame-

ricanos de las llanuras del norte de edades comprendidas entre 15 y 57 años y detectaron que participar en la espiritualidad cultural nativa, y no en el cristianismo, mostraba una asociación significativa con una disminución de los intentos de suicidio. El enfoque de tratamiento *Medicine Wheel* (rueda de la medicina) se ha empleado en indios nativos norteamericanos y de Alaska para centrarse en una vida equilibrada sana que incorpora aspectos espirituales, físicos, sociales/culturales y mentales/emocionales.¹⁹

Por lo tanto, contemplar al individuo procedente de una población étnica en un contexto holístico dentro de su familia y la comunidad ofrece una descripción y un tratamiento más precisos de la depresión.

Consideraciones generales

En el siguiente capítulo presentaremos una panorámica de algunas modalidades de MCA, de uso frecuente en pacientes con trastorno depresivo mayor. Somos conscientes de que, a pesar de su empleo generalizado durante cientos o miles de años, la mayoría de las modalidades de MCA no han sido sometidas a valoraciones científicas, rigurosamente controladas, de su eficacia o seguridad. Además, en algunos ensayos clínicos de tratamiento de la depresión con MCA, no siempre es evidente la validación del diagnóstico de TDM empleando criterios estandarizados (p. ej., del DSM). Dado que el TDM no tratado lleva aparejada una importante morbimortalidad, y que el retraso del tratamiento apropiado puede llevar también asociados riesgos significativos, parecería prudente esperar a más estudios que avalen el empleo de cualquiera de estas modalidades antes de recomendarlas como opciones de primera línea o complementarias en el tratamiento de pacientes con TDM.

EL EFECTO PLACEBO

Históricamente el placebo se ha considerado una artimaña de tratamiento inactiva o inerte para alentar la curación en ausencia de tratamiento específico. Como tal, se ha confiado en él como «control» de los efectos ines-

pecíficos que podrían confundir los cálculos de los verdaderos beneficios de una intervención novedosa. Merece especialmente la pena señalar que el efecto placebo puede desempeñar un papel importante durante la evolución de cualquier terapia modificadora del estado de ánimo. Un metaanálisis reciente sugirió que hasta en el 30% de los pacientes deprimidos, sometidos a ensayos clínicos de importantes medicamentos antidepressivos alopáticos, se da un efecto placebo, y que la incidencia y prevalencia de este fenómeno ha aumentado en el transcurso de las dos o tres últimas décadas.²² Por el contrario, se han realizado pocas investigaciones sistemáticas respecto a la frecuencia del efecto placebo en el contexto del tratamiento de la depresión con MCA. Esto es un ámbito de especial importancia para estudios posteriores. Además las consideraciones éticas sugieren que los ensayos clínicos controlados con placebo no siempre sirven para representar de forma legítima el beneficio para el paciente de determinadas intervenciones de la MCA en las que no existe un efecto aparente más allá del de un placebo.²³ Por último, existe un alto grado de consenso de que es necesario investigar más la biología del efecto placebo en pacientes deprimidos tratados tanto con modalidades alopáticas como con MCA.²⁴

En lo que respecta a los trastornos afectivos distintos del TDM, las encuestas dicen que, cuando se interroga a los pacientes con trastornos bipolares sobre su uso de tratamientos no farmacológicos, entre las técnicas más frecuentemente empleadas para aliviar los síntomas se encuentran la oración, el ejercicio, evitar la cafeína, la meditación, la relajación y la imaginación guiada. Más de la mitad de 101 pacientes bipolares incluidos en una encuesta²⁵ creían que estas técnicas eran «un poco o algo» útiles para aliviar sus síntomas, mientras que entre el 10 y el 30% de los pacientes consideraban que estas modalidades les ayudaban a disminuir «mucho» o «completamente» sus síntomas. Según nuestra información, existe un estudio, pequeño aunque bien ejecutado, que sugiere que la administración de una mezcla de aminoácidos rami-

ficados a pacientes con trastorno bipolar durante los episodios maníacos potencia el efecto de los tratamientos estándar de la manía.²⁶ Este estudio debe ser confirmado antes de considerar llevar a cabo un gran ensayo clínico controlado de asignación aleatoria para evaluar el efecto de los aminoácidos ramificados junto con otros tratamientos médicos estándar en pacientes bipolares.

► TRATAMIENTOS PARA PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Medicina mente-cuerpo

Meditación

Se puede definir la meditación como «una regulación intencional de la atención en cada momento».²⁷ La atención se centra en una única frase, palabra, sonido, oración, respiración u objeto repetitivos.²⁸ Cuando la mente se distrae, quien realiza la meditación vuelve a centrar suavemente la atención en el estímulo repetitivo. La *vipassana* o meditación consciente, una forma budista de meditación con un fundamento psicológico, se ha desarrollado para adiestrar a la mente a seguir la mecánica del procesamiento mental,^{27,28} y es la mejor ilustración del potencial de la meditación como complemento de la psicoterapia. La principal ventaja observada de combinar la psicoterapia con la meditación ha sido intensificar el proceso terapéutico.²⁹

Kutz y cols.²⁹ estudiaron 20 pacientes de 21 a 53 años de edad que participaron en un programa de meditación consciente de 10 semanas. Los pacientes, que tenían diversos diagnósticos psiquiátricos, no específicos de TDM y que excluían la psicosis, describieron en sí mismos el mayor descenso de la depresión y ansiedad medidas por el cuestionario SCL-90-R. Una revisión a los 6 meses indicó que las mejoras observadas con el programa de meditación se mantenían.

Están justificados estudios controlados sobre la meditación en poblaciones bien definidas de pacientes con TDM. Los estudios de imagen cerebral y neuroendocrinos pueden resultar útiles para evaluar aún más los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al aumento de la sensación de bienestar experimentado por quienes realizan la meditación, tengan o no un diagnóstico psiquiátrico.

Imaginería guiada

La única información publicada respecto al empleo de imaginería guiada como tratamiento de la depresión deriva de un estudio que comparó los efectos de la relajación muscular y la imaginería guiada sobre la ansiedad, la depresión y la calidad de vida en 56 pacientes con cáncer avanzado.³⁰ No se detectaron después del tratamiento mejorías significativas en los resultados relativos a la ansiedad, mientras que mejoraron las puntuaciones de depresión y los índices de calidad de vida. Hasta la fecha, no tenemos noticia de estudios controlados utilizando esta modalidad en pacientes con TDM.

Terapia de relajación

La «respuesta de relajación» incluye técnicas que disminuyen la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria, disminuyen los niveles de ácido láctico en el suero y el consumo de oxígeno, y con frecuencia muestran mejoría en la hipertensión³¹ y el dolor.³² La respuesta de relajación no se limita a ninguna práctica religiosa o secular específica, aunque puede incluir la hipnosis, el entrenamiento autógeno, la meditación, la oración y el yoga,³¹ o consistir tan sólo en centrarse tranquilamente en el propio patrón respiratorio. El aumento de la excitación nerviosa simpática, asociado a la respuesta del estrés, se ve más frecuentemente en estados de ansiedad.³³ Sin embargo, debido a la elevada comorbilidad de la ansiedad y la depresión, es frecuente prescribir la terapia de relajación.

Aunque la mayoría de los estudios que investigan los efectos del tratamiento de relajación para la depresión han empleado tama-

ños de muestra pequeños y períodos de tiempo corto, los pacientes han descrito modificaciones fisiológicas y psicológicas beneficiosas. Según nuestra información, se han publicado pocos ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria que evalúen la eficacia de la relajación en pacientes con TDM. En un estudio de 30 pacientes de consulta externa con depresión, todos ellos con medicación antidepressiva, los participantes a los que se hizo terapia de relajación durante 3 días mostraban mejorías significativas en las puntuaciones sintomáticas.³⁴ En otro ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, sobre 37 pacientes con TDM que recibieron terapia de relajación, terapia cognitivo-conductual o antidepressivos tricíclicos (ATC), ambas dos intervenciones de medicina complementaria y alternativa obtuvieron puntuaciones significativamente mejores en el inventario de la depresión de Beck (BDI) que el tratamiento farmacológico, sin diferencias entre la terapia cognitiva y la de relajación.³⁵

Treinta pacientes con depresión unipolar diagnosticados por un psiquiatra recibieron sólo medicación (nortriptilina), terapia de relajación más medicación o terapia cognitiva y medicación. Para valorar las variaciones de los síntomas depresivos se utilizaron el BDI y la escala de Hamilton de la depresión (Ham-D). En el momento del alta, los grupos de terapia cognitiva y medicación y terapia de relajación y medicación señalaron significativamente menos síntomas depresivos que el grupo de tratamiento farmacológico. Además, los individuos en terapia cognitiva y medicación tenían una puntuación menor de depresión que los de terapia de relajación y medicación y los tratados exclusivamente con fármacos.³⁶

Yoga

Múltiples informes anecdóticos atestiguan los efectos beneficiosos del yoga para disminuir la ansiedad y la depresión. En un estudio clínico de asignación aleatoria y controlado,³⁷ se trataron 45 pacientes con depresión melancólica diagnosticada según criterios del DSM con un

tipo de práctica del yoga, el Sudarshan Kriya Yoga, terapia electroconvulsiva (TEC) o imipramina durante un período de 4 semanas. Los tres grupos mostraron mejorías significativas de las puntuaciones del BDI y Ham-D. Las tasas de remisión basadas en las puntuaciones totales de 7 o menos en el Ham-D al final del estudio fueron del 93, 73 y 67% en los grupos de tratamiento con TEC, imipramina y yoga, respectivamente. Este estudio correctamente ejecutado resulta prometedor, y justifica el que se prosiga la investigación del yoga en grupos mayores de pacientes con TDM.

Aromaterapia

La aromaterapia clínica alude al empleo con fines terapéuticos de aceites aromáticos y esenciales procedentes de flores y hierbas medicinales.³⁸ Se piensa que los aceites esenciales pueden modificar el estado de ánimo y la conducta de una persona facilitando a la vez el bienestar físico, emocional y mental. Las personas pueden responder de forma inmediata a los aromas con efectos de calma, disminución del dolor, sedación y euforia.³⁹ A menudo los aromaterapeutas combinan técnicas de masaje con el uso de aceites esenciales para producir efectos farmacológicos por la absorción transdérmica.⁴⁰

Aunque las pruebas objetivas de que la aromaterapia sea capaz de mejorar el estado de ánimo en la depresión son escasas, existen informes anecdóticos que sugieren que los pacientes la experimentan como una ayuda.⁴¹ Los aceites esenciales que se sugieren más a menudo para el alivio de los síntomas depresivos son los elaborados a base de bergamota, manzanilla alemana, geranio, romero y lavanda.^{38,42} La lavanda es la más estudiada por los profesionales sanitarios y muestra algunos resultados positivos en el alivio del insomnio y la disminución del estrés.³⁹

Es posible que las investigaciones futuras aumenten nuestros conocimientos respecto a los mecanismos de acción de la liberación de neurotransmisores cuando los individuos son expuestos a diferentes aromas, así como para relacionar los aceites esenciales con enfermedades físicas y emocionales concretas.

Oración

La creencia en que la salud tiene factores mentales y espirituales ha sido un parámetro de predicción importante de la utilización de la MCA.⁴³ Una encuesta nacional encontró que el 7% de las personas encuestadas respecto a la utilización de la MCA en los Estados Unidos habían empleado algún tipo de curación espiritual: curación a distancia, oración, Reiki, tacto terapéutico o combinaciones de los mismos. Fue el quinto tipo de terapia de la MCA más utilizado. El 35% de estas mismas personas que respondieron señalaban que habían recurrido a la oración para afrontar sus problemas de salud.⁴⁴ Otra encuesta nacional informó que el 82% de los estadounidenses creían en el poder curativo de la oración y el 64% pensaban que los médicos deberían rezar por los pacientes que se lo solicitaran.⁴⁵

La curación espiritual es un «amplio grupo de enfoques que implican la influencia intencionada de una o más personas sobre otro sistema viviente sin utilizar ningún medio físico conocido de intervención».⁴⁶ La oración incluye la «intercesión —pedir a Dios, el universo o alguna otra potencia superior que intervengan en ayuda de un individuo o paciente—; la súplica —en la que se pide un desenlace concreto—; y el rezo no dirigido —en el cual no se pide ningún resultado en concreto—».⁴⁷ Los estudios descritos hasta la fecha no han abordado el impacto de la oración en pacientes con TDM.

Terapias artísticas creativas

La música, la danza, el arte, el teatro y la escritura han sido siempre vehículos de expresión humana. En las últimas décadas, los profesionales de estos campos han ampliado los conocimientos, instaurado programas de formación y establecido sistemas de acreditación para profesionales,⁴⁸ utilizando estas modalidades para tratar enfermedades emocionales y mentales. Las terapias artísticas creativas «sondean procesos emocionales más que cognitivos»⁴⁹ y esto puede hacer que los pacientes se impliquen de manera más directa e inmediata.⁵⁰ Para

algunos grupos de población con dificultades de comunicación, bien por discapacidades personales o por falta de familiaridad con el lenguaje del psicoterapeuta, las terapias artísticas creativas pueden llegar con mayor facilidad a procesos emocionales en un contexto individual o de grupo. Las poblaciones desfavorecidas como los niños, marginados sociales, minorías, ancianos, enfermos graves o las personas con discapacidades múltiples a menudo consideran que la psicoterapia tradicional es «sólo hablar»⁴⁸ y carece de relevancia.

Al final de este capítulo se destacarán la música, la danza, llevar un diario y la terapia de los colores utilizados en el tratamiento de la depresión. En algunas de estas intervenciones (p. ej., música, danza) se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con TDM bien definido, mientras que en otros casos (como llevar un diario, terapia de los colores) la bibliografía publicada deriva de pacientes con sintomatología depresiva menos definida. En conjunto, existe una necesidad de llevar a cabo estudios adicionales, cuidadosamente controlados, de cada una de estas terapias creativas en pacientes con TDM u otros trastornos afectivos.

Musicoterapia

La terapia musical puede transformar el aspecto auditivo de un ambiente de manera que contribuya a que el paciente elija opciones saludables y adaptativas. Se ha afirmado que «la música mejora la calidad de vida proporcionando actividades significativas y dotadas de un propósito que resultan accesibles, y que es posible utilizarla de forma activa o pasiva por personas que se encuentran bien o aquéllas que sufren enfermedad o discapacidades».⁵⁷ Estas opciones pueden basarse en la realidad en lugar de recurrir a la fantasía, interactuar con los demás en lugar de aislarse, aumentar la estructura y disminuir la desorganización, aumentar el respeto por uno mismo y la competencia, así como estimular la mente y el cuerpo y aliviar la letargia. Empleada de forma reflexiva y sensible la música puede proporcionar ambientes seguros para los recuerdos,

para expresar emociones dolorosas, y proporcionar una sensación de liberación, de clausura y de potenciar la vitalidad.⁵²

Aunque se formula la hipótesis de que las funciones frontal y del sistema límbico resultan afectadas por la música, se ignora el mecanismo de acción.⁵³ Un ensayo clínico controlado comparó los resultados de la terapia cognitiva con los de la musicoterapia en internos con depresión mayor alojados en residencias y encontró que la terapia cognitiva era superior basándose en las puntuaciones del BDI.⁵⁴ Otro estudio, que incorporaba una herramienta de psicoeducación musical, describió a 30 adultos mayores, diagnosticados de depresión mayor o menor, en base a una entrevista estructurada y empleando el programa de trastornos afectivos y esquizofrenia. Se asignaron al azar a una de las tres estrategias siguientes de 8 semanas de duración: 1) un programa en el domicilio en el que los participantes aprendieron técnicas de reducción de estrés con la música, con consultas semanales por un musicoterapeuta; 2) un programa autoadministrado en el que los participantes aplicaban las mismas técnicas con una llamada telefónica semanal por el terapeuta; y 3) un grupo de control en lista de espera. Los participantes de los dos grupos de música obtuvieron puntuaciones más altas que los controles en tests estandarizados de depresión, estado de ánimo, malestar y autoestima. Merece la pena señalar que los resultados eran clínicamente significativos y se mantenían durante un período de seguimiento de 9 meses.⁵⁵

Los musicoterapeutas pueden realizar aportaciones a las investigaciones que analizan el poder de la música para potenciar el descanso, restaurar la paz y el equilibrio, activar a las personas y proporcionar un impulso espiritual.

Terapia de la danza

Personas de diferentes disciplinas han desarrollado terapias de movimiento complementarias y alternativas: los enfoques orientales del movimiento (yoga contemporáneo, métodos basados en Pilates, Feldenkrais), ingeniería (Hellerwork),

física (Feldenkrais), rehabilitación tradicional (educación conductiva, enfoque cuerpo-mente), artes escénicas (Alexander, terapia de la danza, enfoque cuerpo-mente), somáticos (enfoque cuerpo-mente) y la psicología (terapia de la danza). En cada una de estas terapias se proponen diferentes beneficios: puede ser mejorar la situación funcional (Feldenkrais, Alexander), mejorar la facilidad o la conciencia del movimiento (enfoque cuerpo-mente), el logro de determinado estado de forma (métodos basados en Pilates) o el alivio de barreras emocionales (terapia de la danza).⁵⁶

La terapia de la danza y el movimiento ha sido definida por la Association of Dance Therapy of America (Asociación estadounidense de terapia de la danza) (1999) como «el uso psicoterapéutico del movimiento como proceso que potencia la integración emocional, cognitiva y física del individuo». Una teoría que explica la terapia de la danza y el movimiento es que la danza puede ser una forma de manifestar sentimientos interiores que no siempre es posible expresar de manera verbal o racional.⁵⁷ Esto es congruente con el concepto de que las emociones son el vínculo entre el cuerpo y la psique.⁵⁸ Chodorow⁵⁷ explica que «por definición, una emoción es a la vez somática y psíquica. El aspecto somático está constituido por las inervaciones corporales y la actividad física expresiva. El aspecto psíquico se compone de imágenes e ideas. En la psicopatología, estos ámbitos tienden a estar escindidos. Por el contrario, una emoción experimentada de manera natural implica una relación dialéctica —una unión del cuerpo y la psique».

Un estudio asignó aleatoriamente a pacientes a recibir terapia de la danza algunos días y no en otros. En cada uno de los 12 pacientes con depresión mayor, se comparó el estado de ánimo con el tratamiento respecto a la ausencia de tratamiento. Se encontró que algunos pacientes tenían una mejoría del estado de ánimo en los días de tratamiento, aunque no se evaluaron los efectos sobre la depresión a largo plazo.⁵⁹ Son necesarios más estudios para

evaluar si la terapia de la danza es capaz de promocionar el bienestar potenciando los sistemas inmunitario y neuroendocrino a través de la acción muscular, procesos fisiológicos y el alivio del malestar emocional.

Llevar un diario

Escribir sobre los factores estresantes personales o los sucesos traumáticos se ha relacionado con mejorías de la salud física y emocional.⁶⁰ Los pacientes son capaces de intervenir más activamente en su terapia y asumir más responsabilidad personal en el cambio.⁶¹ Escribir es un complemento a la psicoterapia hablada porque ayuda a los terapeutas a obtener información crucial sobre el paciente de una manera más rápida y, lo que es más importante, transmite a los pacientes una sensación de estar conectados con su terapeuta entre las sesiones. Los pacientes que tienen dificultades con las sesiones individuales comunican a veces con más facilidad los temas delicados llevando un diario.⁶¹ Se puede potenciar el dominio y la confianza en uno mismo, y llevar el diario puede proporcionar una guía de navegación a través de futuras crisis personales.⁶² Un diario proporciona un camino que alumbrá posibilidades escondidas implicadas en el hecho de sufrir una enfermedad.⁶² El diálogo escrito con el yo puede brindar una oportunidad de entrar en contacto con una sabiduría profunda e interna a la que no siempre se accede con facilidad por procedimientos lineales lógicos.⁶²

El uso terapéutico del diario con la psicoterapia verbal se concibe como un medio de afectar a una respuesta curativa.⁶² Los pacientes que para tratar de entender los sucesos traumáticos se centran tanto en hechos cognitivos como en emociones, en lugar de la mera expresión negativa, son los que han demostrado mayores mejorías en su salud.⁶⁰ Llevar a cabo más estudios en poblaciones bien definidas de pacientes con TDM puede contribuir a nuestros conocimientos de las mejoras descritas en la función del sistema inmunitario⁶⁵ y la disminución de los síntomas depresivos.⁶⁴

Terapia del color

La terapia del color alude al empleo del color para la curación física, emocional, mental y espiritual y se ha empleado durante siglos en muchas partes del mundo.⁶⁵ El color es «la frecuencia dentro del espectro visible de la luz, que compone una pequeña banda del conjunto del espectro electromagnético, desde el violeta, de 400 nm (los fotones de más energía) al rojo, de 780 nm (los fotones de menos energía). Cada color del espectro está compuesto por una banda de frecuencias y la terapéutica del color se lleva a cabo aplicando al cuerpo una única longitud de onda monocromática dentro de esa banda».

Se piensa que la luz coloreada influye sobre el sistema nervioso vegetativo a nivel del tálamo. Se establece una reacción en cadena de neurotransmisores que tiene como consecuencia la acción de la acetilcolina sobre el sistema nervioso parasimpático (disminuyendo la tensión muscular, la frecuencia cardíaca y la presión arterial) y produce una respuesta de relajación física.⁶⁶ La terapia con luz coloreada, tanto a través de los ojos como aplicada al cuerpo, está siendo estudiada y utilizada en los campos de la optometría, quiropráctica, medicina, acupuntura y psicología.⁶⁷

Diversos estudios han demostrado que el color tiene efectos sobre la concentración, la agresividad, los niveles de estrés, el grado de alerta y los síntomas depresivos. Los hospitales, cárceles y colegios están empleando la terapia del color para mejorar la calidad de sus ambientes.⁶⁵ Algunos de los estudios más interesantes realizados hasta la fecha, llevados a cabo en Alemania, implican la combinación del color y la acupuntura. Los investigadores encontraron que «la luz se conducía en el interior del cuerpo siguiendo los meridianos de la acupuntura» y llegaron a la conclusión de que determinadas zonas del cuerpo eran capaces de transferir la luz por debajo de la superficie y que estas áreas correspondían a determinados puntos de acupuntura.⁶⁸ Existen muchas oportunidades para proseguir la investigación multidisciplinaria de la terapia del color, tanto como modalidad indi-

vidual como en combinación con otros tratamientos convencionales y de MCA.

Prácticas de fundamento biológico

Vitaminas

En países como China, Japón y Australia, la mayoría de las personas prefieren tratar la depresión mayor con MCA (tradicional) que con terapias alopáticas (convencionales). En una encuesta nacional realizada en Australia, el 57% de las personas consideraban probable que el uso de vitaminas, minerales y hierbas medicinales ayuden en la depresión, mientras que sólo el 29% de quienes respondieron juzgaban probable el beneficio de los antidepresivos.⁶⁹ A pesar de su amplia popularidad y empleo profuso en numerosos países, como los Estados Unidos, donde se gastan cada año casi 30 000 millones de dólares en vitaminas, hierbas medicinales y remedios minerales de libre dispensación, las pruebas que avalan el beneficio de su empleo en el tratamiento del TDM son escasas.

Se sabe que las deficiencias de B₁₂ y folato se asocian a depresión secundaria, y hay algunos datos de que el ácido fólico puede servir como tratamiento adyuvante en pacientes con depresión primaria. Hasta el 35% de los pacientes deprimidos tienen déficit de folato⁷⁰ y esta incidencia puede elevarse al 90% en ancianos con depresión.⁷¹ En una encuesta reciente realizada a 2526 personas sanas de diversos sustratos étnicos, las personas que cumplían criterios de depresión basándose en criterios del DSM ($n = 301$), pero no las diagnosticadas de distimia ($n = 121$), tenía niveles de folato en los hematíes inferiores a los de los individuos sin depresión mayor.⁷² En otro estudio,⁷³ se evaluó la relación entre el folato y la vitamina B₁₂ y la respuesta a la fluoxetina (20 mg/día durante 8 semanas) en el transcurso del tratamiento de pacientes con TDM fundamentado en criterios del DSM-IV. Basándose en las puntuaciones Ham-D, los pacientes con niveles de folato bajos tenían mayor probabilidad de sufrir depresión melancólica, y era

menos probable que respondieran a fluoxetina. En un estudio abierto, Alpert y cols. describieron una mejoría significativa del estado de ánimo en 22 pacientes con depresión mayor y una respuesta parcial o inexistente a ISRS cuando se les administró ácido fólico suplementario, con independencia de sus niveles iniciales de folato, además de 15-30 mg de ISRS por día durante un período de 8 semanas.⁷⁴ Éste y otros pequeños estudios sugieren que los suplementos de folato pueden promover la recuperación de la depresión mayor, con independencia de que se repongan unos niveles de folato bajos, y que pueden ser útiles en pacientes deprimidos que no responden a terapia anti-depresiva. El folato desempeña también papeles importantes en las vías químicas que conducen a la síntesis de S-adenosil metionina (SAME), el principal donante de metilo en una amplia variedad de reacciones neuroquímicas. De manera similar, actúa como cofactor de la hidroxilación de la fenilalanina y el triptófano, precursores de la síntesis de neurotransmisores como la noradrenalina y la serotonina, a los que se atribuye un papel clave en la patogenicidad de la depresión.

Restricciones dietéticas

La situación nutricional puede tener un impacto importante sobre el bienestar emocional. Las dietas demasiado pobres en carbohidratos complejos pueden disminuir los niveles de serotonina y contribuir a la depresión, mientras que el aumento de las proteínas y de los ácidos grasos esenciales es capaz de aumentar el grado de alerta y elevar el ánimo.

En un pequeño estudio controlado de asignación aleatoria llevado a cabo en pacientes deprimidos, la restricción del azúcar y de la ingestión de cafeína, pero no de carne roja ni de edulcorantes artificiales,⁷⁵ se asoció a una mejoría significativa de los síntomas depresivos. Cuatro de cada 10 pacientes asignados al grupo de estudio eran sensibles al azúcar. Por el contrario, en otro pequeño estudio, la ingestión de hidratos de carbono se asoció a una mejoría de la depresión a corto plazo.⁷⁶

El abandono del alcohol se ha relacionado con un alivio rápido de la depresión en pacientes alcohólicos ingresados en programas de rehabilitación alcohólica.^{77,78} En comparación, la ingestión moderada de alcohol puede asociarse a niveles más bajos de depresión en algunas personas que no tienen problemas de abuso de alcohol.⁷⁹ Está justificada más investigación para esclarecer el papel de la ingestión o la abstención del alcohol en pacientes con TDM.

Tratamientos con hierbas medicinales

A pesar de la amplia utilización de hierbas medicinales y plantas como la hierba de San Juan, el ginseng, la avena silvestre, la melisa, la albahaca, también en el tratamiento de la depresión, sólo se han estudiado con rigor unos pocos de estos tratamientos.

Hierba de San Juan

La hierba de San Juan pertenece al género *Hypericum*, del cual existen más de 370 especies. No sólo las flores, hojas y tallos de la hierba de San Juan tienen diferentes composiciones químicas, sino que también contribuyen a esta variabilidad factores como el momento de la recolección, el procesamiento de la planta y los métodos de extracción.

Hasta la fecha, no hay una única sustancia química identificada de forma inequívoca como la más directamente relacionada con las propiedades elevadoras del ánimo de la hierba de San Juan. Se han identificado en torno a siete grupos de compuestos farmacológicamente activos en preparados de hierba de San Juan, que comprenden fenilpropanos, glucósidos de flavonol, biflavonas, taninos y proantrocianidinas, xantonas, floroglucinoles, aceites esenciales, aminoácidos y naftodiantronas. Los modos de acción propuestos de la hierba de San Juan incluyen la inactivación de inhibidores de la monoamino oxidasa y la modulación de la actividad gabaérgica,⁸⁰ la captación de monoaminas⁸¹ y la regulación por aumento de los receptores 5HT1A y 5HT2A.⁸² Los intentos de hallar el ingrediente único que mediaría los efectos afectivos de la

hierba de San Juan no han sido definitivos hasta la fecha, y en la actualidad se considera que el ingrediente activo es el conjunto del extracto de hipérico, aunque existen algunos datos de que la hiperforina puede desempeñar un papel crucial. Por lo tanto, es costumbre estandarizar el efecto de la hierba de San Juan en razón de la hiperforina como medida de su potencia. Debido a que el ingrediente farmacológico activo todavía no está aclarado, resulta difícil formular recomendaciones de dosis. La mayoría de los estudios han empleado dosis que oscilan entre 350 y 1800 mg.

Efectos neuroendocrinos

La administración aguda de hipérico por vía oral a personas sanas a una dosis de hasta 2700 mg se ha asociado con un aumento de la hormona del crecimiento y una disminución de los niveles de prolactina, lo cual sugiere una potenciación de la transmisión dopaminérgica.⁸³ La electroencefalografía cuantitativa de voluntarios humanos sanos tratados con dosis agudas de hipérico ha revelado aumentos de las bandas alfa, theta y delta,⁸⁴ lo cual sugiere una potenciación de la actividad serotoninérgica, noradrenérgica y colinérgica respectivamente. En un ensayo clínico controlado con placebo, simple ciego, que evaluó los efectos agudos de la administración oral del extracto de *Hypericum perforatum* a 12 varones sanos y a dosis de 600 a 1200 mg, se asoció a un aumento de la secreción de ACTH y una tendencia a incrementar la secreción de GH⁸⁵ sin modificaciones de la secreción de cortisol y prolactina.

Efectos clínicos de la hierba de San Juan en pacientes deprimidos

En un estudio controlado con placebo que comparó los efectos de la hierba de San Juan, la amitriptilina y el placebo sobre el EEG, la función cognitiva y los efectos secundarios cardíacos potenciales en 12 varones sanos durante 14 días, la hierba de San Juan no afectó a la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mientras que la amitriptilina provocó un descenso sig-

nificativo. Ni la hierba de San Juan ni la amitriptilina tuvieron efectos significativos sobre funciones cognitivas como la reacción a opciones alternativas, la coordinación psicomotora, la memoria a corto plazo y la capacidad de respuesta a estímulos de distracción. Ambos fármacos causaron alteraciones importantes en el EEG: la hierba de San Juan aumentaba la densidad de potencia de las ondas theta y la amitriptilina incrementaba la densidad de potencia de las ondas theta y ondas alfa rápidas.⁸⁶

Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados para evaluar la eficacia relativa de la hierba de San Juan en comparación con placebo, con antidepresivos tricíclicos y con ISRS en miles de pacientes deprimidos. Varios metaanálisis y artículos de revisión que han evaluado la calidad de estos ensayos clínicos⁸⁷ no han encontrado sesgos sistemáticos en estos estudios.

Muchos de los ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados que comparan la hierba de San Juan con el placebo describen que aquélla es superior a juzgar por criterios válidos de valoración de la depresión clínica como es la escala de depresión de Hamilton.⁸⁸ En su mayoría estos estudios fueron llevados a cabo en pacientes con síntomas leves o moderados de depresión mayor en el momento de la inclusión. En pacientes con depresión mayor de grado moderado, un estudio multicéntrico,⁸⁹ realizado con 200 pacientes, reveló que la hierba de San Juan, en dosis de 900 mg/día por vía oral durante un período de 8 semanas, no fue superior al placebo. En otro estudio, ni una dosis oral diaria de hierba de San Juan de 800 mg ni una dosis diaria de 20 mg/día de fluoxetina resultaron superiores al placebo durante un ciclo de tratamiento de 6 semanas en 149 ancianos con depresión leve o moderada. Más recientemente, un estudio multicéntrico de los NIH no demostró mejoría significativa en las medidas de evolución psicológica en pacientes con depresión mayor de intensidad leve o moderada asignados al azar a hierba de San Juan, placebo o un antidepresivo estandarizado.⁹⁰

Algunos estudios no fueron controlados con placebo, sino que comparaban directamente la hierba de San Juan con un antidepresivo estándar. Así se comparó la hierba de San Juan con imipramina en dosis de 100 mg/día^{91,88} y 150 mg/día,⁹² así como con 30 mg/día de amitriptilina⁹³ y 75 mg/día de maprotilina.⁹⁴ Las dosis medias de hipérico de estos estudios se sitúan entre 900 y 1800 mg fraccionados en tres dosis. La mayoría estos estudios sugería que el efecto de la hierba de San Juan era equivalente al de los ATC, con un perfil de efectos secundarios significativamente mejor.

Unos pocos ensayos clínicos han comparado la eficacia de la hierba de San Juan con la de los ISRS. En la comparación con 75 mg/día de sertralina, se encontró que la hierba de San Juan (dosis medias de 900 mg/día) era igual de eficaz y bien tolerada⁹⁵ en 30 pacientes con depresión leve o moderada a lo largo de un período de estudio de 7 semanas. No obstante, es necesario interpretar con precaución los estudios de no inferioridad que no incluyeron una rama de placebo, puesto que este efecto es bastante grande en estudios que evalúan el efecto elevador del ánimo de cualquier tratamiento de la depresión.

La tolerabilidad y el perfil de efectos secundarios de la hierba de San Juan parecen bastante aceptables en la mayoría de los estudios. Entre los efectos secundarios descritos se encuentran cefalea, mareo, fotosensibilidad, dolor y molestias abdominales, sequedad bucal y cansancio. Existen también unas pocas notificaciones de casos de manía o hipomanía en estos pacientes, por lo que se ha sugerido no prescribir la hierba de San Juan junto con ISRS, ATC o IMAO.⁹⁶ Desgraciadamente, se han descrito numerosas interacciones farmacológicas, incluyendo una con ciclosporina,⁹⁷ inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, como el efavirenz y la nevirapina, de uso en la infección por VIH.⁹⁸ Aún más importante es que la hierba de San Juan interacciona con el sistema enzimático hepático de la P450, participa en el metabolismo de numerosos fármacos, lo cual contribuye a reacciones adversas

clínicamente significativas entre el preparado botánico y ciertos fármacos, como anticonceptivos orales, anticoagulantes, inmunosupresores y quimioterápicos.

Así, en base a los datos de numerosos ensayos clínicos, persiste la controversia respecto a la eficacia de la hierba de San Juan en el alivio de signos y síntomas de depresión mayor de grado leve o moderado, con menos efectos secundarios que el tratamiento antidepresivo convencional. Se están realizando estudios adicionales para examinar su utilidad potencial en pacientes con síntomas de depresión menor de grado leve o moderado, fobia social y trastorno afectivo estacional. En este contexto, el NCCAM y el *National Institute of Mental Health* (Instituto estadounidense de Salud Mental) copatrocinan un estudio sobre eficacia y seguridad de la hierba de San Juan comparada con el citalopram en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo menor.

S-Adenosil-L- metionina (SAME)

Esta sustancia natural, el más importante donante de metilo del sistema nervioso central, ha mostrado actividad antidepresiva significativa en varios ensayos clínicos. Desarrollada inicialmente en 1973, se ha publicitado ampliamente para mejorar el estado de ánimo y el bienestar emocional.^{99,100} La justificación del empleo de SAME en respuesta a la depresión procede de su papel en el metabolismo de la serotonina, la dopamina y la melatonina. Se ha demostrado que los suplementos orales e intravenosos de SAME aumentan significativamente los niveles de la misma en el líquido cefalorraquídeo, lo cual indica que atraviesa la barrera hematoencefálica.¹⁰¹ Al igual que otros antidepresivos, se ha encontrado que la SAME es capaz de aumentar la fosforilación dependiente de AMPc de la proteína 2 asociada a los microtúbulos en el compartimiento somatodendrítico.¹⁰²

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de 4 semanas de duración, Pancheri y cols.²⁰⁴ compararon la SAME por vía intramuscular (400-

1200 mg/día) con el antidepresivo convencional imipramina (25-150 mg) por vía oral y con un control inactivo en 287 pacientes con trastorno depresivo mayor de gravedad variable. Antes de la inclusión en el estudio, se valoró a todos los pacientes, diagnosticándolos de depresión mayor de acuerdo con los criterios del DSM-IV (Ham-D inicial medio de 24.3; nivel sintomático moderado), con una evolución unipolar y sin síntomas psicóticos. No se detectó diferencia significativa de eficacia entre SAME e imipramina, en razón de las puntuaciones Ham-D, mientras que la SAME tuvo menos efectos secundarios y fue mejor tolerada que la imipramina. Se trata del estudio de mayor tamaño que evaluó los efectos antidepresivos de SAME y de imipramina, que también indica un mejor resultado en términos de beneficio clínico, equivalencia, y con un perfil de tolerabilidad más favorable.

En otro estudio multicéntrico de diseño similar¹⁰⁴ se analizó la eficacia y tolerabilidad de la administración intravenosa de SAME, comparándola con 150 mg de imipramina por vía oral. En este estudio, 143 pacientes fueron asignados a recibir 1600 mg/día de SAME por vía oral, mientras que a 138 pacientes se les administró imipramina durante 6 semanas, y se compararon 147 pacientes tratados con SAME intramuscular con 148 pacientes que tomaron imipramina durante 4 semanas. Antes de la inclusión, también estos pacientes fueron clasificados como trastorno depresivo mayor según criterios del DSM-IV. En conjunto, no hubo diferencias significativas en las medidas de eficacia entre SAME e imipramina. Lo mismo que en el estudio anterior, hubo menos efectos adversos y una mejor tolerancia con SAME que con imipramina. Se llegó a la conclusión de que la eficacia antidepresiva de SAME oral y de 400 mg de SAME intramuscular era comparable a la de 150 mg de imipramina por vía oral. Estos datos sugirieron que la SAME podría ser útil en situaciones clínicas en las que es fundamental asegurar una actividad antidepresiva sin efectos adversos.

En un metaanálisis, Mischoulon y Fava¹⁰⁰ revisaron los datos de unos pocos ensayos clí-

nicos que comparaban dosis de SAME con placebo y con antidepresivos estándar. Esta revisión se centraba en la relación entre la dosificación y el tipo y gravedad de la depresión. Además, el análisis sugirió que con la SAME el comienzo de la acción apareció unos pocos días a 2 semanas antes que con los ATC. Después de excluir estudios de potencia estadística inadecuada, diseño deficiente, falta de inclusión de un placebo, criterios diagnósticos objetivos clínicos no claros, los autores llegaron a la conclusión de que en 6 de al menos 8 estudios controlados con placebo con tamaños muestrales de entre 40 y 100, la SAME fue superior al placebo, y fue equivalente al placebo en los otros dos estudios. También se halló que en 6 de los 8 estudios de comparación con ATC, la SAME fue equivalente en eficacia y más efectiva que la imipramina en el estudio de Pancheri y cols.¹⁰³

En los estudios analizados, se administró SAME a dosis ≥ 200 mg/día por vía parenteral a ≥ 1600 mg/día por vía oral. La SAME ejerció un efecto antidepresivo comparable al de los ATC, y fue más eficaz que el placebo.

La SAME se tolera bien y está relativamente exenta de efectos adversos. Posibles efectos secundarios son insomnio leve, pérdida de apetito, estreñimiento, náuseas, sequedad bucal, sudor, mareo y nerviosismo. Las dosis recomendadas han oscilado entre 400 y 1600 mg/día, aunque algunos pacientes han empleado dosis superiores a 3000 mg/día para aliviar la depresión.¹⁰⁰ En conjunto, los datos referentes al efecto antidepresivo de la SAME parecerían justificar más investigaciones con el fin de evaluar sus beneficios a largo plazo y sus efectos adversos. Podría ser también beneficioso compararla con los nuevos antidepresivos. A este respecto, el NCCAM está patrocinando en la actualidad un ensayo clínico sobre la utilidad potencial de la SAME en el tratamiento de los pacientes con TDM.

Ginkgo biloba

El ginkgo biloba es un agente botánico del cual se afirma que alivia algunos de los sínto-

mas de la depresión. Se ha especulado que el empleo de extractos de hojas de ginkgo biloba podría resultar especialmente eficaz en ancianos con depresión leve como consecuencia del declive cognitivo o de la mala calidad del sueño. Además de aumentar el flujo sanguíneo cerebral, los estudios en animales han demostrado un aumento del número de lugares receptores de serotonina después de los suplementos de ginkgo. Si este último efecto se confirmara en humanos, podría revelarse especialmente útil en los ancianos. En un ensayo clínico controlado, se mostró que el ginkgo propiciaba mejorías en la depresión mayor resistente cuando se utilizaba como sustancia complementaria a la actividad antidepressiva convencional.¹⁰⁵

Lingiaerde y cols. llevaron a cabo un estudio de 2 años, controlado con placebo, para evaluar si es posible prevenir la depresión invernal con ginkgo biloba. Después de cumplir criterios de depresión mayor, los pacientes fueron asignados al azar a recibir un preparado de ginkgo biloba por vía oral 2 veces al día o un placebo durante 10 semanas, o hasta la aparición de síntomas de depresión invernal. No se observaron diferencias significativas en el desarrollo de depresión invernal entre los dos grupos.¹⁰⁶ Fue el primer estudio controlado de un posible efecto de extractos de ginkgo en pacientes con trastorno afectivo estacional.

La utilización de ginkgo biloba se ha relacionado con relativamente pocos efectos adversos, como cefalea, náuseas, vómitos u otras molestias digestivas. Está claro que son necesarias más investigaciones para evaluar la eficacia y seguridad del ginkgo biloba como tratamiento de los pacientes con TDM o trastorno afectivo estacional.

Triptófano y 5-hidroxitriptófano

El 5-hidroxitriptófano o 5-HTP contribuye a los procesos fisiológicos de la alimentación, el sueño, la conducta sexual, el estado de ánimo, la vigilancia y el aprendizaje, todos los cuales

están modificados en diverso grado en la depresión humana.¹⁰⁷ El 5-HTP es considerado un tratamiento natural, no sólo por su presencia en el organismo, sino por su extracción a partir de una planta africana (*Griffonia simplicifolia*).¹⁰⁸ Es típica su venta en forma de extracto crudo de la planta o en píldoras que contienen 25, 50 o 100 mg.

Un metaanálisis de la bibliografía relacionada con el 5-HTP y el triptófano, dos precursores de la serotonina,¹⁰⁹ que evaluó 180 estudios realizados entre los años 1986 y 2000, llegó a la conclusión de que la mayoría de los estudios no eran rigurosos, puesto que combinaban estos aminoácidos con otros suplementos; no eran de asignación aleatoria, ciegos o controlados con placebo; o incluían grupos heterogéneos de pacientes con depresión. Sólo un estudio sobre el 5-HT¹¹⁰ fue considerado rigurosamente controlado y satisfacía los criterios de inclusión para el análisis. En este último estudio, los pacientes fueron diagnosticados de TDM mediante una valoración psiquiátrica formal, y se encontró que el 5-HT era superior al placebo en aliviar los síntomas afectivos de la depresión basándose en puntuaciones obtenidas en valoraciones psicométricas estandarizadas.

Puede haber problemas de seguridad relacionados con el empleo de estos compuestos y sus contaminantes. El L-triptófano es capaz de tener una interacción adversa con inhibidores de la MAO y con dosis altas de fluoxetina (50-100 mg/día).¹¹¹ Entre los efectos secundarios se encuentran la hipomanía y el delirium. La combinación de litio, fenelzina y L-triptófano ha provocado casos de muerte.¹¹² Por el contrario, el 5-HTP parece mucho mejor tolerado y se ha empleado con éxito combinado con inhibidores de la MAO¹¹³ e ISRS.¹¹⁴

En 1990, se publicaron más de 1500 casos de pacientes con síndrome de eosinofilia-mialgia y aproximadamente 40 muertes en Estados Unidos en personas que ingirieron triptófano por diversas razones, incluidos los trastornos del sueño y síntomas depresivos.¹¹⁵

Basados en estos resultados, parecen justificados más ensayos clínicos bien controlados

sobre el 5-HTP en pacientes con trastorno depresivo mayor claramente definido.

Kava kava y lavendula

Hasta la fecha, informes anecdóticos de un pequeño número de estudios europeos sugieren que el kava kava puede disminuir los síntomas de ansiedad, pero asociarse a un aumento del riesgo de hepatotoxicidad grave. Por lo tanto, en el momento presente no parece estar justificado proseguir la evaluación del kava kava para tratar pacientes con trastorno depresivo mayor. Se ha descrito que lavendula resulta beneficiosa como elevador del ánimo tanto de forma anecdótica en pacientes con depresión¹¹⁶ como en un pequeño ensayo clínico controlado de asignación aleatoria correctamente ejecutado. En este último, se informó que la adición de 60 gotas/día de tintura de lavendula a 100 mg/día de imipramina a lo largo de un período de 4 semanas potenciaba significativamente el efecto de la imipramina según las puntuaciones del Ham-D. Estos últimos hallazgos requieren confirmación antes de poner en marcha estudios a escala mayor sobre la tintura de lavendula como posible coadyuvante de los antidepresivos estándar.

Suplementos dietéticos

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Varios estudios epidemiológicos han establecido una consistente relación inversa entre la ingestión de pescados y mariscos y la prevalencia de varias enfermedades psiquiátricas importantes. En este contexto, en una encuesta realizada en muchos países, una diferencia de casi 60 veces en la prevalencia de depresión mayor en los distintos países se atribuyó en parte a la fuerte relación negativa con las cantidades de pescado y marisco consumidos.¹¹⁷ Sin embargo, hasta la fecha no se han llevado a cabo ensayos clínicos de intervención rigurosamente controlados¹¹⁸ que avalen estos importantes datos epidemiológicos. Dados los alentadores hallazgos preclínicos y epidemiológicos, y la naturaleza generalmente atóxica y

de base nutricional del tratamiento con ácidos grasos omega-3, parece justificada más investigación para averiguar si la administración de los mismos resulta beneficiosa en pacientes con trastorno depresivo mayor.

DHEA

Los estudios en adultos y adolescentes con TDM han revelado una variación circadiana aplanada de la dehidroepiandrosterona (DHEA), con bajo nivel de DHEA y un cociente cortisol/DHEA elevado a las 8:00 de la mañana. Informes anecdóticos sugieren que la administración de DHEA es capaz de mejorar el estado de ánimo, la energía, la confianza, los niveles de actividad y el interés. Los efectos antidepresivos y las respuestas parecen guardar relación directa con los incrementos de los niveles plasmáticos de DHEA y DHEA-S inducidos por el tratamiento.¹¹⁹ Dos pequeños ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria sugieren que la monoterapia con DHEA a dosis de 30-90 mg/día puede contribuir a aliviar de manera significativa los síntomas de depresión mayor¹²⁰ y de distimia¹²¹ en base de puntuaciones psicométricas. Una advertencia respecto al estudio de los pacientes con TDM es que algunos estaban sin medicación, mientras que otros tomaban dosis estables de antidepresivos. En todos los estudios, la DHEA fue bien tolerada y no hubo abandono por efectos secundarios. Por lo tanto, parece que se debería proseguir la evaluación de la DHEA como posible adyuvante en el tratamiento de pacientes con TDM y distimia.

Otros metabolitos activos

Tanto la feniletilamina, una neuroamina endógena, como el inositol, un nutriente esencial necesario para el crecimiento y la supervivencia celular, se han estudiado de forma abierta en pequeños grupos de pacientes con depresión mayor.^{122,123} Sin embargo, hasta la fecha, son insuficientes los datos que justifican el

empleo de cualquiera de estos dos metabolitos en pacientes con TDM.

Terapias de base energética

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) comunica un pulso magnético, a través de una bobina sostenida con la mano, aplicada a la cabeza, e induce despolarización neuronal creando una corriente eléctrica en las regiones de la corteza deseadas.¹²⁴ Esta técnica segura e incruenta ha sido ampliamente explorada en pacientes con depresión: hasta la fecha se han realizado 15 estudios clínicos controlados con placebo en casi 200 individuos con TDM diagnosticada, según criterios del DSM o trastorno bipolar en fase depresiva, y dos metaanálisis sobre la estimulación magnética transcraneal en la depresión.^{125,126} Se han demostrado variaciones de la actividad de regiones cerebrales alejadas del lugar de estimulación tras sesiones únicas de estimulación magnética transcraneal aplicada a la corteza prefrontal izquierda en pacientes deprimidos¹²⁷ y en voluntarios normales.¹²⁸ Las variables que influyen sobre los resultados de los estudios incluyen: localización, frecuencia y duración de la TMS repetitiva (rTMS), y el número de intervenciones al día. La mayoría de los estudios controlados con estimulaciones simuladas que emplean la rTMS y han utilizado estimulación de alta frecuencia de la corteza frontal izquierda a lo largo de 2 semanas, recurriendo a las puntuaciones de depresión de Hamilton como indicador fundamental de eficacia.

Los estudios que utilizan TMS de pulso único a través de una gran bobina colocada sobre el vértex, capaz de estimular amplias regiones de las cortezas frontales y parietales bilaterales, también han descrito efectos anti-depresivos significativos en pacientes con TDM basado en criterios del DSM.¹²⁹ Una estimulación TMS de pulso único y de 1 Hz tiene un perfil de seguridad mucho más favorable en

términos de disminuir el umbral convulsivo que la TMS de alta frecuencia.¹³⁰

Se han realizado intentos de localizar el lugar óptimo de estimulación cortical para favorecer la recuperación de la depresión.¹³¹ En un estudio, sólo la estimulación activa de la corteza prefrontal izquierda dio lugar a mejorías del estado de ánimo en pacientes deprimidos psicóticos «resistentes a la medicación» al cabo de una semana de tratamientos diarios, con un retorno al estado previo en 2 semanas; otro estudio documentó respuesta a las 2 semanas de estimulación con TMS de baja frecuencia en pacientes deprimidos.¹³² Otros trabajos han demostrado resultados mixtos. Loo y cols.¹³³ no detectaron diferencias entre 2 semanas de simulación o de TMS activa a baja frecuencia en 18 pacientes deprimidos resistentes a la medicación.

En un metaanálisis de 23 estudios controlados, Burt y cols. comunicaron una tasa media de mejoría del 29% con la TMS activa frente al 7% en individuos sometidos a tratamiento simulado.¹²⁶ Sin embargo, pocos pacientes cumplían criterios estándar de respuesta o remisión clínica en ninguno de estos estudios. El mismo metaanálisis fue incapaz de detectar una diferencia significativa de tamaño del efecto en los estudios con baja y alta frecuencias. Algunos estudios sugieren una relación inversa entre la frecuencia de estimulación y la mejoría del estado de ánimo; por ejemplo, TMS de 1 Hz comparada con 20 Hz,¹³⁴ o de 5 Hz comparada con 20 Hz.¹³⁵

En comparación, la estimulación prefrontal derecha con rTMS de baja frecuencia se ha relacionado con una mejoría significativa, cuando se compara con la estimulación prefrontal izquierda, en el tratamiento de la manía en un pequeño grupo de pacientes.¹³⁶

Seguridad de la estimulación magnética transcraneal

Las convulsiones son el efecto secundario más grave asociado a la TMS. Sin embargo, las direc-

trices de tratamiento existentes pueden ayudar a seleccionar combinaciones de parámetros que minimizan este riesgo. Otros efectos adversos menos graves son la cefalea y el dolor de cuello.

En razón de los resultados mencionados, parece justificado un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria a mayor escala sobre el empleo de la TMS en pacientes con trastorno depresivo mayor bien definido.

Acupuntura

Se ha demostrado que tanto la acupuntura como la electroacupuntura aceleran la síntesis y liberación de serotonina y noradrenalina en el SNC en animales de experimentación.¹³⁷ Además, la inserción de agujas en los puntos de acupuntura (o meridianos) se ha relacionado con aumento de los niveles de endorfinas que también pueden desempeñar un papel en individuos deprimidos.¹³⁸ Hay pocos estudios que evalúan los efectos de la acupuntura en pacientes con TDM, y adolecen de un agrupamiento inadecuado de pacientes con sintomatología depresiva,¹³⁷ un diseño deficiente¹³⁹ y falta de diferencia significativa entre las ramas de acupuntura simuladas y las de acupuntura verdadera.¹⁴⁰⁻¹⁴² Sólo por los estudios publicados hasta la fecha, no es posible recomendar en este momento la acupuntura ni la electroacupuntura como tratamiento del TDM.

Reiki

El Reiki se describe como una modalidad de campo biológico que «trata de afectar a los campos de energía que se afirma rodean y penetran en el cuerpo humano». Estas terapias, que incluyen el Reiki, el Qigong y el tacto terapéutico, suponen tocar o colocar las manos en los campos biológicos o a través de ellos; la existencia de estos campos no ha sido demostrada por el método científico convencional. El Reiki puede disminuir el estrés por relajación

y reequilibrando el sistema nervioso vegetativo. Algunas personas que lo practican creen que puede mejorar la función inmunitaria y potenciar la producción de endorfinas.¹⁴³ En general, los receptores experimentan una sensación de bienestar, paz, relajación y alivio del dolor.

Las terapias de campos biológicos, como el Reiki, suelen ser experimentadas como incruentas y de bajo riesgo, a pesar de que se ignora en la actualidad su mecanismo o mecanismos de acción. Los profesionales sanitarios integran cada vez más el Reiki en el cuidado de los pacientes. Numerosos programas de ámbito hospitalario ofrecen sistemáticamente Reiki a pacientes, familiares y personal. Se practica en unidades psiquiátricas, servicios de urgencias, centros para enfermos terminales y centros de rehabilitación, atención al VIH/SIDA y residencias, entre otros entornos sanitarios.

Aunque Astin y cols.⁴⁷ identificaron más de 100 ensayos clínicos que investigaban la curación a distancia con Reiki, sólo 23 cumplían criterios de ser controlados con placebo, publicados en revistas revisadas por pares y tener un carácter clínico en lugar de experimental. Aunque no había estudios centrados de forma específica en el tratamiento con Reiki y en la depresión,¹⁴⁴ el estudio de los efectos de 30 minutos de Reiki sobre marcadores biológicos, relacionados con la respuesta de estrés, la IgA salival, el cortisol y la tensión arterial en 23 personas sanas, reveló variaciones bioquímicas en la relajación y la respuesta inmunitaria, una caída de la presión arterial sistólica y un incremento de los niveles de IgA salival. Se produjo una disminución no significativa del cortisol salival. Se precisa más investigación para determinar si el empleo de Reiki posee efectos beneficiosos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Tacto terapéutico

El tacto terapéutico (TT) es un «proceso intencionado de intercambio de energía durante el

cual el ejecutante emplea las manos como foco para facilitar el proceso terapéutico». ¹⁴⁵ Fue desarrollado en la década de 1970 por Dolores Krieger, después de casi una década de investigación sobre curación, práctica clínica y enseñanza en la Universidad de Nueva York. ¹⁴⁶ Aunque el TT procede de profesionales de enfermería, es una modalidad fácil de aprender y de practicar por personal sanitario de otras disciplinas. El tacto curativo es otra terapia de campos biológicos que combina un grupo de técnicas incruentas que incluyen el tacto terapéutico. Las diferencias específicas entre las terapias de campos biológicos, en particular el Reiki y el TT, se refieren más a la filosofía y al adiestramiento que a medidas de resultados. Quienes lo practican también son capaces de describir diferencias experienciales cualitativas personales al ejecutar estas modalidades. ¹⁴⁷

Numerosos experimentos con electrofotografía han revelado diferencias en la emisión de radiación electromagnética de las manos de diversos individuos, bioterapeutas y controles no adiestrados. ¹⁴⁸ La investigación multidisciplinaria adicional con físicos, ingenieros de biomecánica y bioterapeutas podría proporcionar alguna explicación del mecanismo de acción, puesto de manifiesto por medidas de resultados en la práctica clínica.

Más de 30 años de investigación de enfermería sugieren la eficacia clínica cuando se utiliza el TT para disminuir la ansiedad y el dolor. Sin embargo, muchos estudios siguen siendo cualitativos, con tamaños de muestra pequeños y no hay estudios que analicen de manera específica los efectos sobre los pacientes con TDM. Sólo hace poco tiempo que se ha explorado el empleo del TT en pacientes psiquiátricos, posiblemente debido a la controversia persistente respecto al uso del contacto en entornos psiquiátricos. ¹⁴⁹

Los efectos del TT sobre indicadores hormonales, de neurotransmisores, del estado de ánimo y de la ansiedad se investigaron en 41 voluntarias sanas de 30 a 64 años de edad. Hubo una reducción significativa del trastorno

del humor en tres sesiones que emplearon el TT con respecto al grupo de control. No hubo efectos significativos sobre las catecolaminas o el cortisol, mientras que se detectó una disminución del óxido nítrico en la tercera sesión, lo cual sugiere que los resultados del TT pueden ser acumulativos. Este último estudio sugiere variaciones en las alteraciones del humor que justifican proseguir las investigaciones.

Terapias de manipulación y basadas en el cuerpo

Terapia con masaje

Los escasos ensayos clínicos controlados que evalúan la eficacia de la terapia de masaje en pacientes deprimidos son de pequeño tamaño, de diseño deficiente e indican un discreto efecto sobre la ansiedad, pero no sobre la depresión. ¹⁵⁰ Por lo tanto, en este momento, no es posible recomendar el masaje terapéutico como una modalidad adyuvante eficaz en el tratamiento de los pacientes con depresión mayor. ¹⁵¹

Sistemas médicos globales

Aunque se han empleado extensamente la medicina tradicional china, la medicina ayurvédica, la naturopatía y otros sistemas médicos holísticos para tratar los síntomas y signos de la depresión, es escasa la bibliografía científica que valide la utilidad de estos enfoques de múltiples facetas para tratar pacientes con TDM. Por lo tanto, en este capítulo, se hace hincapié en analizar aquellos componentes de estos sistemas, como la meditación, la acupuntura y el yoga, sobre los que se han llevado a cabo estudios sistemáticos. Estos sistemas médicos se basan en un concepto cualitativamente diferenciado de los sistemas biológicos, como por ejemplo el «Yin» y el «Yang» de la medicina tradicional china. Muchos de los tratamientos propuestos en estos sistemas se basan en un pretendido equilibrio de las «energías corporales» y en la «desintoxicación».

Otras terapias

Luminoterapia para el trastorno afectivo estacional

El trastorno afectivo estacional (TAE) es una alteración temporal del estado de ánimo, tipificada por la aparición de síntomas de depresión en otoño e invierno, con remisión espontánea en primavera y verano. Rara vez puede aparecer también manía, al igual que una forma veraniega del TAE. No sorprende que la mayoría de la bibliografía proceda de países escandinavos, como Finlandia, en donde el TAE es un problema de salud pública importante, sobre todo en mujeres.

Numerosos trabajos han abordado la utilidad de la luminoterapia en pacientes con TAE. La etiología se atribuía inicialmente a anomalías en la secreción o el metabolismo de la melatonina; no obstante, investigaciones más recientes indican que un factor más importante que contribuiría al TAE es la función anormal de la serotonina.¹⁵² La intensidad de la luz recomendada inicialmente para su empleo en el TAE era del orden de 2000-2500 lx durante períodos de aproximadamente 2 horas al día, puesto que se consideraba que esta intensidad era eficaz para suprimir la secreción nocturna de melatonina.¹⁵³ Sin embargo, una luz más brillante de 7000-10 000 lx provoca una remisión más rápida de los síntomas, lo cual sugiere una relación dosis-respuesta en la fototerapia en pacientes con TAE. Varios ensayos clínicos de asignación aleatoria y un metaanálisis de 39 estudios, correctamente ejecutados sobre fototerapia en el TAE,¹⁵⁴ llegaron a la conclusión de que diferentes intensidades de luz pueden asociarse a efectos distintos en reducir los síntomas típicos del TAE, siendo la luz más potente más eficaz en controlar los síntomas típicos de una depresión, pero no los síntomas atípicos que caracterizan al TAE.

Los estudios que utilizan un visor de luz para el TAE han demostrado que no existe evidencia de que visores más brillantes (6000 lx) sean más eficaces que los visores tenues (400 lx).¹⁵⁵ Esto sugiere que una fuente de luz procedente de

una cabina, que se coloca a distancia del sujeto, puede tener una menor probabilidad de que los fotones alcancen la retina, mientras que una luz tenue emitida por un visor de luz a una dosis tan baja como 60 lx puede ser suficiente para saturar el equilibrio de la reacción fotoquímica desconocida que subyace al efecto antidepressivo de la luminoterapia.¹⁵⁴ La luz tenue de un visor puede proporcionar fotones suficientes para su absorción por la retina del usuario. El momento de la fototerapia (a primera hora de la mañana frente al mediodía) no parece afectar de manera significativa a las respuestas sintomáticas de los pacientes con TAE. La remisión de los síntomas suele empezar en los 4 primeros días del uso de la fototerapia, y a menudo existe una resolución completa de los síntomas vegetativos al cabo de una semana de terapia. En un estudio, el 67% de los pacientes con depresión leve experimentaron remisión al cabo de una semana, en comparación con el 40% de los pacientes con síntomas depresivos graves.¹⁵² Si la luminoterapia se interrumpe, los síntomas pueden reaparecer. Los efectos secundarios descritos son menores y comprenden tensión ocular y cefalea. Un problema importante de muchos estudios clínicos sobre la fototerapia en pacientes con TAE radica en la dificultad de diseñar controles apropiados con placebo.

Entrenamiento de ejercicio aeróbico

El ejercicio es una de las modalidades de tratamiento de la depresión mejor estudiadas; se dispone de más de mil ensayos clínicos y varias revisiones.^{156,157} La mayoría de los estudios indican una mejoría significativa de las puntuaciones de depresión con independencia del programa de ejercicio empleado.^{158,159}

Un metaanálisis de 80 estudios correctamente ejecutados¹⁶⁰ sugiere que el ejercicio se asocia a descensos de las puntuaciones de depresión superiores al 50%, en comparación con una respuesta mucho menor en pacientes de los grupos sin ejercicio. En un estudio reciente¹⁶¹ se comparó la eficacia de un programa de ejercicio aeróbico de 16 semanas con la medicación estándar en pacientes ancianos con trastorno depre-

sivo mayor. Cien varones y 57 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 77 años con TDM diagnosticado según criterios del DSM-IV fueron asignados al azar a un programa de ejercicio aeróbico, medicación antidepressiva convencional o una combinación de ejercicio y antidepressivos. Los tres tratamientos obtuvieron descensos significativos de las puntuaciones medias de Ham-D y BDI. Los pacientes con depresión moderada y grave (según las puntuaciones BDI y Ham-D), asignados al azar al subgrupo de medicación antidepressiva, exclusivamente experimentaron un declive más significativo de los síntomas depresivos que los asignados a los otros dos subgrupos. El subgrupo de pacientes con depresión leve, asignados a ejercicio más antidepressivos, obtuvo puntuaciones mejores y una respuesta superior que los pacientes asignados a los otros dos subgrupos. Basándose en estas revisiones y metaanálisis, el ejercicio parece eficaz como tratamiento coadyuvante en pacientes con TDM leve.

Investigaciones y consideraciones futuras

A pesar de numerosos progresos en el conocimiento de la fisiopatología del TDM y otros trastornos afectivos, y de la introducción de nuevos antidepressivos con perfiles de eficacia-seguridad más favorables, hasta el 30-40% de los pacientes con TDM son resistentes al tratamiento o incapaces de tolerarlo. No sorprende que numerosos pacientes empleen una o más modalidades de la medicina complementaria y alternativa para tratar su depresión y otros trastornos afectivos, a pesar de la escasez de evidencia científica que apoye la eficacia, la seguridad o ambas de muchos de estos tratamientos. La mayoría de los pacientes deprimidos no hablan acerca de su empleo de la MCA con los profesionales sanitarios que les atienden, y es necesario mejorar la comunicación y la educación de los pacientes respecto a esta materia. Está claro que existe una justificación poderosa para diseñar paradigmas más nove-

dosos, rigurosos y contemporáneos orientados a identificar y evaluar de manera sistemática las modalidades de MCA más prometedoras en el tratamiento de diversas poblaciones de pacientes deprimidos. No obstante, a la vista de la alta morbimortalidad asociada al trastorno depresivo mayor, es más probable que los tratamientos de la MCA, incluso aquellos que se han demostrado eficaces y seguros, resulten útiles cuando se aplican en pacientes con TDM de gravedad leve o moderada, o como adyuvantes de las intervenciones alopáticas en casos más graves. Está por aclarar si las modalidades de MCA serán beneficiosas en la terapia de la enfermedad depresiva menor, la distimia crónica y otros trastornos afectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock et al. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328(4):246-252.
2. Astin JA. Why patients use alternative medicine: Results of a national study. *JAMA* 1998;279(19):1548-1553.
3. Druss BG, Rohrbach R, Kosten T, et al. Use of alternative medicine in major depression. *Psychiatr Serv* 1998;49(11):1397.
4. Emmanuel NP, Cosby C, Crowford M, et al. *Prevalence of Herbal Products Use by Subjects Evaluated for Pharmacological Clinical Trials*. Boca Raton, FL: 38th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit Program, 1998.
5. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):289-294.
6. Unutzer J, Klap R, Sturm R, et al. Mental disorders and the use of alternative medicine: Results from a national survey. *Am J Psychiatry* 2000;157(11):1851-1857.
7. Simon GE, Cherkov DC, Sherman KJ, Eisenberg et al. Mental health visits to complementary and alternative medicine providers. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(3):171-177.
8. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, et al. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data* 2004(343):1-19.

9. Kirmayer LJ. Cultural variations in the clinical presentation of depression and anxiety: Implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 13):22–28; discussion 29–30.
10. Simon GE, Piccinelli M, et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341:1329–1336.
11. Staff J. JAMWA and Latina Magazine Collaborate in Complementary and Alternative Medicine Survey. *JAMWA* 2000;55(2):104–105.
12. Cushman LF, Factor-Litvak P, Kronenberg F. Use of complementary and alternative medicine among African-American and Hispanic women in New York City: A pilot study. *J Am Womens Assoc* 1999;54(4):193–195.
13. Trotter R. Curanderismo. A picture of Mexican-American folk healing. *J Altern Complement Med* 2001;7(2):129–131.
14. Mackenzie ER, Taylor L, Bloom BS, et al. Ethnic minority use of complementary and alternative medicine (CAM): A national probability survey of CAM utilizers. *Altern Ther Health Med* 2003; 9(4):50–56.
15. Nelson PB. Ethnic differences in intrinsic/extrinsic religious orientation and depression in the elderly. *Arch Psychiatr Nurs* 1989;3(4):199–204.
16. Parks F. The role of African American folk beliefs in the modern therapeutic process. *Clin Psychol Sci Pract* 2003;10(4):456–467.
17. Pang KY. Symptoms of depression in elderly Korean immigrants: Narration and the healing process. *Cult Med Psychiatry* 1998;22(1): 93–122.
18. Obeyesekere G. Depression, Buddhism, and the Work of Culture in Sri Lanka. In: Kleinman AaG B (ed.), *Culture and Depression: Studies in the Anthropology and Cross-Cultural Psychiatry of Affect and Disorder*. Berkeley, CA: University of California Press, 1985, pp. 134–152.
19. Gray NN. American Indian and Alaska native substance abuse: Co-morbidity and cultural issues. *Am Indian Alsk Native Ment Health Res* 2001;10(2):67–84.
20. Kim CaK. Navajo use of native healers. *Arch Intern Med* 1998;2245–2249.
21. Garrouette E, Goldberg J, Beals J, et al. Spirituality and attempted suicide among American Indians. *Soc Sci Med* 2003;56:1571–1579.
22. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al. Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287(14):1840–1847.
23. Miller FG, Emanuel EJ, Rosenstein DL, et al. Ethical issues concerning research in complementary and alternative medicine. *JAMA* 2004; 291(5): 599–604.
24. Guess H, Kleinman A, Kusek JW, et al. The science of the placebo; Toward an interdisciplinary research agenda *Br Med J* 2002.
25. Dennehy EB, González R, Suppes T. Self-reported participation in nonpharmacologic treatments for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):278.
26. Scarna A, Gijsman HJ, McTavish SF, et al. Effects of a branched-chain amino acid drink in mania. *Br J Psychiatry* 2003;182:210–213.
27. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry* 1982;4(1):33–47.
28. Goleman D. *The Varieties of Meditative Experience*. New York: Dutton, 1977.
29. Kutz I, Borysenko JZ, Benson H. Meditation and psychotherapy: A rationale for the integration of dynamic psychotherapy, the relaxation response, and mindfulness meditation. *Am J Psychiatry* 1985;142(1):1–8.
30. Sloman R. Relaxation and imagery for anxiety and depression control in community patients with advanced cancer. *Cancer Nurs* 2002;25(6): 432–435.
31. Benson H, Beary JF, Carol MP. The relaxation response. *Psychiatry* 1974;37(37).
32. Caudill M, Schnable R, Zuttermeister P, et al. Decreased clinic use by chronic pain patients: Response to behavioral medicine intervention. *Clin J Pain* 1991;7:305–310.
33. Benson H, Frankel FH, Apfel R, et al. Treatment of anxiety: A comparison of the usefulness of self-hypnosis and a meditational relaxation technique. *Psychother Psychosom* 1978;30:229–242.
34. Broota A aDR. Efficacy of two relaxation techniques in depression. *J Pers Clin Stud* 1990;6: 83–90.
35. Murphy GE, Carney RM, Knesevich MA, et al. Cognitive behaviour therapy, relaxation training, and tricyclic antidepressant medication in the treatment of depression. *Psychol Rep* 1995;77:403–420.
36. Bowers WA. Treatment of depressed in-patients. Cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br J Psychiatry* 1990;156:73–78.

37. Janakiramaiah N, Gangadhar BN, Naga Venkatesha Murthy PJ, et al. Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: A randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *J Affect Disord* 2000;57(1-3):255-259.
38. Wood K. The promise of aromatherapy. *Provider* 2003;29(3):47-48.
39. Jones JE, Kassity N. Varieties of alternative medicine experience: Complementary care in the neonatal intensive care unit. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44(4):750-768.
40. Ernst ER, Stevinson J. Complementary therapies for depression: An overview. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1026-1032.
41. Alexander B. *The Place of Complementary Therapies in Mental Health: A User's Experiences and Views*. Nottingham, England: Nottingham Patients' Council Support Group, 1993.
42. Zand J. The natural pharmacy: Herbal medicine for depression. In: Strohecker J, Strohecker SN (ed.), *Natural Healing for Depression*. New York: Perigee, 1999.
43. Astin J. Why patients use alternative medicine: Results of a national study. *JAMA* 1998;279:1548-1553.
44. Eisenberg DM, Ettner RB, Appel SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575.
45. Wallis C. Faith and healing: Can prayer, faith and spirituality really improve your physical health? A growing and surprising body of scientific evidence say that they can. *Time* 1996;147.
46. Benor D. Survey of spiritual healing research. *Complement Med Res* 1990;4:9-33.
47. Astin J, Harkness E, Ernst E. The efficacy of «distant healing»: A systematic review of randomized trials. *Ann Intern Med* 2000;132:903-910.
48. Gibson R. The creative arts therapies. *Curr Psychiatr Therap* 1982;185-188.
49. Schubert D. Creativity and the ability to cope. *Creat Psychiatry* 1975;5.
50. Zwerling I. The creative arts therapies as «real therapies.» *Hosp Commun Psychiatry* 1979;30(12).
51. Clair A. *Therapeutic uses of Music with Older Adults*. London: Health Professions Press, 1996.
52. Lane D. Music therapy: An effective instrument in palliative care. *Palliat Matters* 1997;8:2-3.
53. Field T, Martínez A, Nawrocki T. Music shifts frontal EEG in depressed adolescents. *Adolescence*. 1998;33:109-116.
54. Zerhusen J, Boyle K, Wilson W. Out of the darkness: Group cognitive therapy for depressed elderly. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 1991;29:16-21.
55. Hanser SB, Thompson LW. Effects of a music therapy strategy on depressed older adults. *J Gerontol*. 1994;49(6):P265-P269.
56. Cotter A. Western movement therapies. *Phys Med Rehabil Clin Northern Am*. 1999;10(3):603-616.
57. Chodorow J. *Dance Therapy and Depth Psychology*. New York: Routledge & Kegan Paul, 1991.
58. Pert C. *Molecules of Emotion*. New York: Scribner, 1997.
59. Stewart N, Mc Mullin LM, Rubin LD. Movement therapy with depressed inpatients: A randomized multiple single case design. *Arch Psychiatr Nurs* 1994;8:22-29.
60. Ullrich PM, Lutgendorf SK. Journaling about stressful events: Effects of cognitive processing and emotional expression. *Ann Behav Med* 2002; 24(3):244-250.
61. McGihon N. Writing as a therapeutic modality. *J Psychosoc Nurs Mental Health Serv* 1996;34(6): 31-35.
62. Day A. The journal as a guide for the healing journey. *Nurs Clin North Am* 2001;36:131-142.
63. Petrie K, Booth RJ, Pennebaker JW, et al. Disclosure of trauma and immune response to a hepatitis B vaccination program. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:787-792.
64. Lepore S. Expressive writing moderates the relation between intrusive thoughts and depressive symptoms. *J Pers Soc Psychol* 1997;73:1030-1037.
65. Demarco A, Clarke N. An interview with Alison Demarco and Nichol Clarke: Light and colour therapy explained. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2001;7:95-103.
66. Barber C. The use of music and colour theory as a behaviour modifier. *Br J Nurs* 1999;8(7): 443-448.
67. Breiling B (ed.). *Light Years Ahead: The Illustrated Guide to Full Spectrum and Colored Light in Mindbody Healing*. Berkeley, CA: Celestial Arts, 1996.
68. Pankratov S. Meridians conduct light. *Raum und Zeit (in German)* 1991;35(88):16-18.
69. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA, et al. Mental health literacy: A survey of the public's ability to recognise mental disorders and their beliefs about the effectiveness of treatment. *Med J Aust* 1997;166(4):182-186.

70. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336(8712): 392–395.
71. Abalan F, Subra G, Picard M, et al. Incidence of vitamin B₁₂ and folic acid deficiencies on old aged psychiatric patients. *Encephale* 1984;10(1): 9–12.
72. Morris MS, Fava M, Jacques PF, et al. Depression and folate status in the US Population. *Psychother Psychosom* 2003;72(2):80–87.
73. Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154(3): 426–428.
74. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, et al. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(1):33–38.
75. Christensen L, Burrows R. Dietary treatment of depression. *Behav Ther* 1990;21:183–193.
76. Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutr* 1999;2(3A):403–409.
77. Brown SA, Schuckit MA. Changes in depression among abstinent alcoholics. *J Stud Alcohol* 1988; 49(5):412–417.
78. Brown SA, Inaba RK, Gillin JC, et al. Alcoholism and affective disorder: Clinical course of depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 1995;152(1): 45–52.
79. Power C, Rodgers B, Hope S. U-shaped relation for alcohol consumption and health in early adulthood and implications for mortality. *Lancet* 1998;352(9131):877.
80. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by Hypericum perforatum extract. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2): 108–112.
81. Neary JT, Bu Y. Hypericum LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Res* 1999;816(2):358–363.
82. Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry* 1997;30(Suppl 2):113–116.
83. Franklin M, Chi J, McGavin C, et al. Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract (LI 160) in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999;46(4):581–584.
84. Schellenberg R, Sauer S, Dimpfel W. Pharmacodynamic effects of two different hypericum extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(Suppl 1): 44–53.
85. Schule C, Baghai T, Sauer N, et al. Endocrinological effects of high-dose Hypericum perforatum extract WS 5570 in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 2004;49(2):58–63.
86. Siepmann M, Krause S, Joraschky P, et al. The effects of St John's wort extract on heart rate variability, cognitive function and quantitative EEG: A comparison with amitriptyline and placebo in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(3):277–282.
87. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: A comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(5): 239–252.
88. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: Randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *Br Med J* 1999;319(7224):1534–1538.
89. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(15): 1978–1986.
90. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(14):1807–1814.
91. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, et al. Comparison of Lavandula angustifolia Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1):123–127.
92. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: Randomised controlled trial. *Br Med J* 2000;321(7260): 536–539.
93. Bergmann RL, Forster J, Schulz J, et al. Atopic family history. Validation of instruments in a multicenter cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(3):130–135.
94. Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: A multicenter double-blind study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(Suppl 1):S24–S28.
95. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: A double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000;22(4):411–419.

96. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine* 2003;10(8):688-699.
97. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000;355(9203):548-549.
98. Henney JE. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 2000;283(13):1679.
99. Saletu B, Anderer P, Linzmayer L, et al. Pharmacodynamic studies on the central mode of action of S-adenosyl-L-methionine (SAME) infusions in elderly subjects, utilizing EEG mapping and psychometry. *J Neural Transm* 2002; 109(12): 1505-1526.
100. Mischoulon D, Fava M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: A review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5):1158S-1161S.
101. Morelli V, Zoorob RJ. Alternative therapies: Part I. Depression, diabetes, obesity. *Am Fam Physician* 2000;62(5):1051-1060.
102. Zanotti S, Mori S, Radaelli R, et al. Modifications in brain cAMP- and calcium/calmodulin-dependent protein kinases induced by treatment with S-adenosylmethionine. *Neuropharmacology* 1998; 37(8):1081-1089.
103. Pancheri P, Scapicchio P, Chiaie RD. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4):287-294.
104. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAME) in the treatment of major depression: Comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1172S-1176S.
105. Wong AH, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(11):1033-1044.
106. Lingjaerde O FA, Magnusson A. Can winter depression be prevented by ginkgo biloba extract? A placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:62-66.
107. Moret C, Briley M. The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol* 2000;404(1-2):1-12.
108. Young SN. Are SAME and 5-HTP safe and effective treatments for depression? *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(6):471.
109. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochr Database Syst Rev* 2002(1):CD003198.
110. Van Praag J, Korf J, Dols L, et al. A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacology* 1972;25: 14-21.
111. Steiner W, Fontaine R. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: Five case reports. *Biol Psychiatry* 1986;21(11):1067-1071.
112. Staufenberg EF, Tantam D. Malignant hyperpyrexia syndrome in combined treatment. *Br J Psychiatry* 1989;154:577-578.
113. Alino JJ, Gutiérrez JL, Iglesias ML. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAOI (nialamide) in the treatment of depressions. A double-blind controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 1976; 11(1):8-15.
114. Nardini M, De Stefano R, Iannucelli M, et al. Treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan combined with chlorimipramine, a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983;3(4):239-250.
115. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990;322(13):869-873.
116. Buchbauer G, Sunara A, Weiss-Greiler P, et al. Synthesis and olfactive activity of side-chain modified beta-santalol analogues. *Eur J Med Chem* 2001;36(7-8):673-683.
117. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998;351(9110):1213.
118. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):407-412.
119. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001;50(10):767-774.
120. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):646-649.
121. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;45(12):1533-1541.

122. Sabelli H, Fink P, Fawcett J, et al. Sustained antidepressant effect of PEA replacement. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):168–171.
123. Levine J, Barak Y, Gonzalves M, et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):792–794.
124. Hallett M, Epstein CM, Berardelli A, et al. Topics in transcranial magnetic stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000;53:301–311.
125. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480–491.
126. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(1):73–103.
127. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2001;50(1):22–27.
128. George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):172–180.
129. Kolbinger HH G, Hufnagel A, Moller H-J, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: A pilot study. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:305–310.
130. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101(5):412–417.
131. O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, et al. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: A neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol* 2003;16(2):118–127.
132. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1752–1756.
133. Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, et al. Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 2003;33(1):33–40.
134. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46(12):1603–1613.
135. George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):962–970.
136. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1608–1610.
137. Hans J. Electroacupuncture: An alternative to antidepressants for treating affective diseases? *Int J Neurosci* 1986;29(1–2):79–92.
138. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982;22:193–220.
139. Luo H. Progress in the treatment of depression with new electroacupuncture. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2000;20(11):806–807.
140. Roschke J, Wolf C, Muller MJ, et al. The benefit from whole body acupuncture in major depression. *J Affect Disord* 2000;57(1–3):73–81.
141. Yang X, Liu X, Luo H, et al. Clinical observation on needling extrachannel points in treating mental depression. *J Tradit Chin Med* 1994;14(1):14–18.
142. Luo H, Meng F, Jia Y, et al. Clinical research on the therapeutic effect of the electro-acupuncture treatment in patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52(Suppl): S338–S340.
143. Miles PaT, G. REIKI-review of a biofield therapy history, theory, practice and research. *Altern Ther* 2003;9(2):62–72.
144. Wardell DaE, J. Biological correlates of Reiki touch healing. *J Adv Nurs* 2001;33(4):439–445.
145. NH-PA. Therapeutic touch. Accessed at: www.therapeutic-touch.org.
146. Krieger D. *The Therapeutic Touch: How to Use Your Hands to Help or to Heal*. New York: Prentice-Hall, 1986.
147. Potter P. What are the distinctions between reiki and therapeutic touch? *Clin J Oncol Nurs* 2003;7(1):89–91.
148. Berden M, Jerman I, Skarja M. A possible physical basis for the healing touch (biotherapy) evaluated by high voltage electrophotography. *Acupunct Electrother Res*. 1997;22:127–146.

149. Hughes P, Grochowski RM, Harris CND. Therapeutic touch with adolescent psychiatric patients. *J Holistic Nurs* 1996;14(1):6–23.
150. Platania-Solazzo A, Field TM, Blank J, et al. Relaxation therapy reduces anxiety in child and adolescent psychiatric patients. *Acta Paedopsychiatr* 1992;55(2):115–120.
151. Field T, Grizzle N, Scafidi F, et al. Massage and relaxation therapies' effects on depressed adolescent mothers. *Adolescence* 1996;31(124): 903–911.
152. Partonen T, Lonnqvist J. Seasonal affective disorder. *Lancet* 1998;352(9137):1369–1374.
153. Eastman CI, Lahmeyer HW, Watell LG, et al. A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression. *J Affect Disord* 1992;26(4): 211–221.
154. Lee TM, Chan CC. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(5): 315–323.
155. Rosenthal NE. *Winter Blues: Seasonal Affective Disorder. What it is and how to Overcome it*. New York: Guilford Press, 1993.
156. Glenister D. Exercise and mental health: A review. *J R Soc Health* 1996;116(1):7–13.
157. Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: A review. *J Psychosom Res* 1993;37(6):565–574.
158. Martinsen EW. Benefits of exercise for the treatment of depression. *Sports Med* 1990;9(6):380–389.
159. Martinsen EW. Physical fitness, anxiety and depression. *Br J Hosp Med* 1990;43(3):194, 196, 199.
160. North TC, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18: 379–415.
161. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159(19): 2349–2356.

CAPÍTULO 19

Comorbilidad de los trastornos afectivos y abuso de sustancias

CHARLES P. O'BRIEN

► INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN DE COMORBILIDAD

Diagnóstico dual es un término que se suele definir como la combinación de un trastorno mental con el abuso de sustancias. Debido a que el abuso de sustancias y la adicción son también trastornos mentales, es preferible hablar de «abuso de sustancias en combinación con otros trastornos mentales». También se debe señalar que junto con la enfermedad mental puede haber otra patología médica, y que esto también puede ser concebido como otra forma de comorbilidad. La manera más eficiente de gestionar un sistema sanitario a menudo implica que las enfermedades mentales comunes como la depresión y los trastornos de ansiedad sean tratadas en consultas de medicina general junto con la diabetes, la hipertensión y el asma. Se puede solicitar consulta psiquiátrica cuando sea necesario. Otro enfoque, cuando el trastorno psiquiátrico es grave, consiste en permitir que los psiquiatras traten los problemas médicos no complicados de sus pacientes. Es frecuente que los pacientes sufran muchas enfermedades crónicas y en algunos entornos, como el sistema de salud de la Administración de Veteranos, lo ideal es un enfoque de «comprar de una sola vez». La atención médica crónica de los pacientes con diagnóstico dual con trastornos médicos, psiquiátricos y de consumo de sustancias comunes se debe reali-

zar de la manera más eficiente posible y con la mínima incomodidad para el paciente.

El resto de este capítulo se centrará en el tratamiento de los trastornos afectivos complicados con abuso de sustancias. Se deben considerar factores etiológicos. Algunos casos de abuso de sustancias o de adicción comienzan como un intento de automedicarse los síntomas de ansiedad o depresión. El paciente toma cualquier droga que esté disponible, sean marihuana, estimulantes, alcohol, opiáceos o nicotina. Esta automedicación con drogas no prescritas puede producir al principio cierto alivio de los síntomas. Sin embargo, más tarde se pierde el control sobre el consumo de drogas y el paciente tiene un problema nuevo añadido al trastorno psiquiátrico inicial. En esta secuencia, el problema psiquiátrico es lo primero y se complica después por la automedicación que conduce al abuso de sustancias o la adicción. En otros casos, lo inicial es el abuso de sustancias y el trastorno psiquiátrico es una complicación del estrés social causado por el consumo de droga y/o los efectos biológicos del consumo crónico de drogas sobre el cerebro.

► EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la existencia simultánea de trastornos de consumo de sustancias y otros

trastornos mentales en los Estados Unidos se ha estudiado a partir de dos encuestas realizadas en el transcurso de las dos últimas décadas, la Encuesta del área de captación epidemiológica (ECA, del inglés *Epidemiological catchment area*) realizada entre 1980 y 1984¹, y la Encuesta nacional de comorbilidad (NCS, del inglés *National Comorbidity Survey*), llevada a cabo entre 1990 y 1992.² En la ECA, el 47% de los individuos con esquizofrenia tenían también un trastorno de consumo de sustancias y el 61% de los individuos con trastorno bipolar tenían también un trastorno por uso de sustancias. De los casos con trastorno antisocial de la personalidad, el 84% sufría un desarreglo por uso de sustancias coexistente. Visto desde la otra dirección, las encuestas en consultas de abuso de sustancias muestran una prevalencia aún mayor de enfermedad mental grave en pacientes tratados de trastornos por uso de sustancias. La Encuesta estadounidense de hogares sobre abuso de drogas (NHSDA, del inglés *National Household Survey on Drug Abuse*) encontró una estrecha relación entre los trastornos por consumo de sustancias y otros tipos de enfermedad mental.³

Sobre la base de diversos estudios epidemiológicos, parecería que entre 7 y 10 millones de personas sufren a la vez trastornos por uso de sustancias y otros trastornos mentales y hasta el 66% de los drogadictos tienen uno o más diagnósticos psiquiátricos a lo largo de su vida.⁴ Una de cada 4 personas con depresión mayor abusa de sustancias.⁵ Las personas con trastornos afectivos tienen una probabilidad hasta 8 veces mayor de tener un problema de abuso de sustancias que la población general, y las mujeres con trastorno bipolar tienen 7 veces más probabilidad de ser alcohólicas.⁶ La relación entre la depresión y el consumo de nicotina es compleja y no se conoce bien.^{7,8} Los fumadores con antecedentes de depresión experimentan más síntomas de abstinencia⁹ y tienen tasas más bajas de abandono del hábito.¹⁰ La dependencia de nicotina definida por los criterios del DSM-III-R indicaba un riesgo triple de depresión mayor.¹¹

► COMBINACIONES DIAGNÓSTICAS COMUNES

Depresión y dependencia de nicotina

Los síntomas de depresión y ansiedad se asocian a dependencia de nicotina. Los datos disponibles sugieren que el consumo de tabaco y la dependencia de nicotina son más comunes en adolescentes que experimentan síntomas de depresión,¹² en especial en los que tienen procesos psiquiátricos más graves.¹³ Los adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad tienen mayor riesgo de consumir tabaco.¹⁴ Y las preocupaciones acerca del peso parecen promover el inicio del hábito de fumar y el estado de ser fumadoras actuales en chicas adolescentes.¹⁵

La nicotina tiene algunas propiedades útiles en cuanto a que proporciona una sensación de calma con aumento del grado de alerta y relajación muscular. En los fumadores con dependencia, una de las fuerzas de motivación que impulsan a fumar es suprimir los síntomas de abstinencia de nicotina (Tabla 19-1). Esta supresión de los efectos de abstinencia es especialmente perceptible con el primer cigarrillo de la mañana. El fumador medio de un paquete diario realiza 10 inhalaciones por cigarrillo o 200 inhalaciones por cajetilla. Cada inhalación equivale a un refuerzo diferenciado por una pequeña dosis de nicotina. La nicotina se absorbe rápidamente a través de los pulmones y alcanza la mitad izquierda del corazón a través de la circulación pulmonar, siendo expulsada después por el cayado aórtico a través de las carótidas al cerebro de una forma muy rápida. La vía pulmonar es el acceso más eficiente al cerebro, incluso más rápida que la inyección intravenosa. Por lo tanto, un fumador típico ha tenido millones de refuerzos en el momento de intentar el abandono. Esto produce un intenso paradigma de aprendizaje con ansia de nicotina asociada a gente, lugares y situaciones en los cuales el fumador ha activado el cerebro con la nicotina muchas veces

► **TABLA 19-1** SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE NICOTINA

Irritabilidad, impaciencia, hostilidad Ansiedad Estado de ánimo disfórico o deprimido Dificultad para concentrarse Intranquilidad Disminución de la frecuencia cardíaca Aumento del apetito o del peso
--

a lo largo de los años. El abandono produce síntomas de abstinencia de nicotina y las señales aprendidas provocan el ansia condicionada de cigarrillos incluso años después de la última dosis de nicotina. Durante la abstinencia de nicotina, pueden aparecer síntomas depresivos o, si se trata de una persona ya deprimida, agudizarse. Muchos pacientes mencionan los síntomas depresivos como la razón por la cual recayeron en el hábito después de un intento de dejarlo.

Tratamiento de la dependencia de nicotina complicada con depresión

La dependencia de nicotina ha sido objeto de numerosos ensayos clínicos en los últimos años, y se dispone de medicamentos eficaces, habiendo varios más en proceso de evaluación para su aprobación por la FDA. El procedimiento general implica que el paciente empiece con una medicación de prevención de la recaída a largo plazo, fijar una fecha de abandono después de que la medicación haya alcanzado niveles terapéuticos, y utilizar luego la terapia de sustitución de nicotina para tratar los síntomas de abstinencia de la misma. La terapia de sustitución de nicotina se administra en forma de parche, chicle o nebulizador nasal. La nicotina bloquea los síntomas de abstinencia y se puede disminuir gradualmente en 5-10 días. Algunos grandes fumadores tienen la sensación de que necesitan mantener la sustitución de nicotina durante varios meses debido a síntomas de abstinencia prolongados. Antes de dejar de fumar, se debería empezar con bupropion a una dosis de 150 mg 2 veces al día con

el fin de disminuir el ansia de nicotina. El bupropion se debe mantener durante al menos 3 meses. El bupropion también se emplea para tratar la depresión, por lo que puede disminuir los síntomas depresivos en fumadores con un diagnóstico dual de depresión y dependencia de nicotina. Sin embargo, el bupropion difiere de otros antidepresivos en que también disminuye el ansia de nicotina y, por lo tanto, se debe emplear incluso en fumadores no deprimidos. A menudo la depresión empeora mucho después de dejar de fumar y el paciente puede necesitar una psicoterapia intensiva además de la medicación. La psicoterapia cognitivo-conductual se ha revelado eficaz en la depresión y se puede aplicar combinada con la medicación, como se ha descrito más arriba.

La adicción a la nicotina es tan frecuente que todos los médicos deberían estar familiarizados con su tratamiento de acuerdo con las directrices mencionadas. Sin embargo, es también una de las adicciones más difíciles de tratar, de manera que un paciente que no responde al tratamiento prescrito o que recae con frecuencia debe ser derivado a un programa especializado. Incluso con las mejores combinaciones de medicación y terapia cognitivo-conductual, la tasa de éxitos (abstinencia estable al cabo de un año) se sitúa en torno al 30%. En los ensayos clínicos de asignación aleatoria, el grupo de control (placebo) tiene una tasa de éxitos inferior al 10% al año.

La dependencia de nicotina es un problema mundial y en los últimos años la industria farmacéutica se ha implicado activamente en desarrollar medicamentos novedosos para ayudar al abandono del tabaco. Uno de estos medicamentos novedosos es el rimonabant, un antagonista del receptor de canabinoide (CB-1). En los ensayos clínicos, se ha encontrado que esta medicación disminuye la recaída en fumadores además de reducir el peso en pacientes obesos. Este fármaco está en la actualidad en proceso de aprobación por la FDA y es probable su adición a la terapia de sustitución de nicotina y al bupropion para contribuir al tratamiento de la adicción a la nicotina.

Depresión con adicción a opiáceos

En los adictos a opiáceos aparece depresión en diversos escenarios. Los pacientes que sufren dolor crónico con frecuencia se deprimen y en ocasiones buscan el efecto elevador del ánimo o los efectos antidepressivos de los opiáceos prescritos, en lugar de limitarse a utilizarlos para aliviar el dolor. A pesar de que la adicción que aparece en el curso del tratamiento del dolor crónico con opiáceos es relativamente infrecuente, la asociación a depresión es una de las señales de peligro que debe buscar el médico a cargo del tratamiento. Está indicada una medicación antidepressiva apropiada.

La situación es por completo diferente en los adictos a la heroína de la calle. Con frecuencia se presentan a tratamiento cuando están en abstinencia parcial de opiáceos y se quejan de síntomas de depresión. Incluso pueden cumplir criterios de trastorno depresivo mayor. El tratamiento más frecuente de la adicción a heroína es el mantenimiento con metadona. Recientemente se ha dispuesto de otra opción de mantenimiento, la buprenorfina. Esto ha aumentado la disponibilidad del tratamiento, porque la buprenorfina puede ser prescrita por médicos autorizados en su consulta privada, en lugar de requerir un programa de tratamiento, especializado, como sucede con la metadona. Al cabo de 2-3 semanas de una dosis estable de metadona o de buprenorfina, es frecuente que desaparezcan los síntomas depresivos; en pacientes que no responden al mantenimiento con metadona o buprenorfina, se pueden combinar antidepressivos con su medicación de mantenimiento.¹⁶

Tratamiento de la adicción a opiáceos

Los medicamentos empleados para tratar la adicción a opiáceos no interfieren de ninguna manera con el mecanismo de acción de los antidepressivos o los estabilizadores del ánimo. Los propios opiáceos poseen efectos antidepressivos; por lo tanto, los pacientes que empiezan a ser tratados con un agonista de opiáceos

o un agonista parcial, como la metadona o la buprenorfina, no deben recibir antidepressivos hasta que están estabilizados con el opiáceo de mantenimiento. Si persisten los síntomas depresivos, está indicada la terapia antidepressiva estándar. Es posible tratar a los pacientes con trastorno bipolar con estabilizadores del ánimo como el litio, el ácido valproico, la carbamazepina o la lamotrigina. En general, los resultados del tratamiento han sido positivos, en tanto en cuanto se alivian los síntomas depresivos y el estado de ánimo se estabiliza; sin embargo, el tratamiento del trastorno afectivo no necesariamente supone un beneficio para el trastorno adictivo. La adicción es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo y la atención a los trastornos afectivos es importante, pero no cura la adicción.

Otra forma de tratamiento de la adicción a opiáceos se realiza con naltrexona, un antagonista de opiáceos. Esta medicación bloquea los receptores de opiáceos y hace imposible la recaída en la adicción a opiáceos mientras está presente la naltrexona. Este tratamiento requiere primero una desintoxicación y es frecuente que el adicto a heroína en abstinencia reciente tenga numerosos síntomas depresivos. La naltrexona se puede iniciar para prevenir la recaída y también se puede administrar combinada con un antidepressivo. No existe interacción adversa entre la naltrexona y los ISRS o los antidepressivos tricíclicos, y el antidepressivo ayuda al tratamiento del síndrome general de adicción a heroína. Existen publicaciones de que los niveles de antidepressivo aumentan en pacientes que reciben naltrexona, pero este incremento no suele ser de una magnitud suficiente como para requerir un ajuste de dosis. En cualquier caso, el mejor tratamiento de la adicción a opiáceos es una combinación de medicación y psicoterapia, tanto con agonistas como con antagonistas. Se han revelado eficaces diversas técnicas de psicoterapia y todas parecen combinarse bien con la medicación. Las técnicas de psicoterapia incluyen la terapia cognitivo-conductual y la psicoterapia de apoyo y expresión.

Depresión y adicción a estimulantes

Los estimulantes como la cocaína y la metanfetamina producen excitación, euforia y en general sentimientos opuestos a la depresión. Sin embargo, con la interrupción brusca, estos fármacos provocan un grave síndrome de abstinencia que se caracteriza por depresión, a veces con ideas suicidas muy intensas. Por lo tanto, el tratamiento de la adicción a la cocaína a menudo implica tratar simultáneamente la depresión. Al igual que con otras adicciones, es importante trabajar en la prevención de las recaídas. El paciente se da cuenta de que volver a la cocaína o la anfetamina aliviará los síntomas dolorosos depresivos, por lo menos de forma temporal. Esto perpetuará el ciclo de intoxicación seguida de depresión.

El empleo crónico de estimulantes, tanto cocaína como anfetamina, se asocia con el paso del tiempo al desarrollo de síntomas depresivos. Además, con el tiempo aparece tolerancia a muchos de los efectos originales que se consideraban deseables. Los efectos de excitación sexual, que al principio provocaban una potenciación de la función sexual, evolucionan gradualmente a una menor excitación sexual. No es rara la disfunción eréctil en varones consumidores crónicos.

Tratamiento de la adicción a estimulantes

Los antidepresivos ayudan en los síntomas depresivos de la adicción a la cocaína. Se dispone de estudios que demuestran los beneficios de los tricíclicos como la desipramina y de los ISRS, como la fluoxetina, pero los resultados están lejos de ser coherentes. Con el fin de disminuir la probabilidad de la recaída, es importante un programa de psicoterapia de prevención de recaídas. Se ha encontrado que es eficaz la orientación por un consejero experto en adicciones.¹⁷ Combinada con tratamiento farmacológico, la psicoterapia cognitivo-conductual se ha revelado eficaz. Hasta la fecha, no existe ningún medicamento aprobado por la FDA para tratar

la adicción a la cocaína o a las anfetaminas. Sin embargo, se utilizan varios fármacos aprobados en otras indicaciones. Recientemente, en ensayos clínicos de asignación aleatoria, se ha constatado que estos fármacos disminuyen la recaída. Es posible que estos medicamentos terminen por ser aprobados por la FDA para tratar la adicción a la cocaína, pero se necesita más investigación. Se ha descrito la eficacia en la prevención de recaídas, cuando se combinan con una orientación adecuada, de modafinil,¹⁸ topiramato,¹⁹ baclofeno²⁰ y propranolol.²¹ Respecto a la adicción a anfetaminas, se han publicado menos estudios. Hasta el momento actual ningún fármaco ha obtenido resultados prometedores.

La depresión en los adictos a cocaína ha podido surgir de manera espontánea e ir seguida del consumo de cocaína y otros estimulantes en un intento de automedicarse, o bien puede ser una complicación del uso prolongado de estimulantes. El trastorno bipolar también se asocia a menudo a abuso o adicción a la cocaína. Los estabilizadores del ánimo se deberían emplear combinados con uno de los medicamentos descritos más arriba para prevenir las recaídas.

Depresión y alcoholismo

Aunque los síntomas depresivos son muy comunes en personas con alcoholismo, no existen datos de que la depresión aumente el riesgo de desarrollar alcoholismo. En el momento en que los alcohólicos acuden a tratamiento, a menudo resulta difícil determinar cuándo comenzaron los síntomas depresivos. ¿Fueron previos al alcoholismo (depresión primaria) o surgieron más tarde en la evolución del consumo crónico de alcohol? Tal y como se ha visto en la introducción de este capítulo, a menudo no está claro si el consumo de alcohol precede a los trastornos afectivos o si el alcoholismo se desarrolló como resultado de un intento de automedicación de un trastorno afectivo. Muchos de los síntomas del alcoholismo se superponen con los síntomas de depresión y causan confusión diagnóstica. Seguir bebiendo durante una depre-

sión inducida por el alcohol es el resultado de la adicción al alcohol, no necesariamente una depresión mayor primaria.

Schuckit y cols. han demostrado que, aunque muchos alcohólicos parecen estar deprimidos al comienzo del tratamiento, estos síntomas remitirán en una elevada proporción después de la desintoxicación y de un período de abstinencia del alcohol. Por ello los autores²² recomiendan desintoxicar al paciente de alcohol y aguardar varias semanas para ver si remiten los síntomas depresivos. Desgraciadamente, en el entorno actual de atención sanitaria gestionada, en el que sólo se permite una estancia hospitalaria corta o no se ingresa al paciente, no suele haber oportunidad de esperar para determinar si los síntomas ceden. Cuando se instaura precozmente el tratamiento antidepressivo, resultará imposible saber si los síntomas hubieran desaparecido con el paso del tiempo en una situación libre de alcohol.

Riesgo de suicidio

Es bien conocido que el riesgo de suicidio está aumentado en todos los pacientes que sufren un trastorno afectivo. Cuando el trastorno afectivo se complica con abuso de sustancias, el riesgo se incrementa todavía más.²³ El intento de suicidio es a menudo un acto impulsivo sin premeditación, y puede darse durante un período de intoxicación. El médico que trata al paciente debe estar atento a este riesgo y discutir con el paciente y, en su caso, con miembros de su familia, el potencial de hacerse daño. Tampoco se deben prescribir recetas de una cantidad de medicación que podría ser letal, puesto que estos pacientes pueden consumir de manera impulsiva todo el envase.

Tratamiento del alcoholismo

El tratamiento de cuadros simultáneos de trastornos afectivos y alcoholismo requiere enfrentarse a ambos trastornos desde el comienzo. Los pacientes que alternan entre la intoxicación y la abstinencia no pueden participar eficazmente en sesiones de psicoterapia. Es fundamental el abandono de la bebida. La desintoxicación de una

persona dependiente de alcohol puede lograrse con ayuda de medicamentos como las benzodiazepinas (Tabla 19-2). Si se ha de realizar una desintoxicación ambulatoria, se recomienda benzodiazepina con un potencial de abuso relativamente bajo como el oxazepam. Se puede emplear una dosis de 15-30 mg cada 4-6 horas para suprimir los síntomas de abstinencia de alcohol. Después de la desintoxicación, se deben emprender medidas de prevención de las recaídas así como iniciar el tratamiento del trastorno afectivo. En la actualidad se dispone de tres medicamentos para prevenir las recaídas en el consumo de alcohol. Todas ellas pueden combinarse con la medicación antidepressiva.

El disulfiram bloquea el metabolismo del alcohol produciendo un producto secundario nocivo, el acetaldehído, si el paciente ingiere cualquier cantidad de alcohol. Aunque este tratamiento puede ser muy eficaz, los pacientes lo aceptan mal. Los ensayos clínicos controlados no han encontrado una ventaja significativa con esta medicación. Puede ser útil en

► **TABLA 19-2** SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA

Ansia de alcohol
Temblor, irritabilidad
Náuseas
Alteración del sueño
Taquicardia
Hipertensión
Sudor
Distorsión de la percepción
Crisis epilépticas (12-48 horas después de la última bebida)
Delirium tremens (raro en la abstinencia no complicada)
Agitación grave
Confusión
Alucinaciones visuales
Fiebre, sudoración profusa
Taquicardia
Náuseas, diarrea
Pupilas dilatadas

casos específicos en los que el cónyuge u otra persona puede observar la toma de medicación y vigilarla a diario.

Otra opción terapéutica es la naltrexona, un medicamento que bloquea los receptores de opiáceos y así priva al paciente de parte de la recompensa de beber alcohol. Los pacientes con una historia familiar de alcoholismo tienden a tener un sistema de los opioides endógenos muy sensible que se activa por el alcohol. Esto produce una urgencia por el consumo y una subida mediada por opioides endógenos. Esta subida resulta bloqueada por la naltrexona y, por lo tanto, disminuye el ansia de alcohol y el riesgo de recaídas. La mayoría de los ensayos clínicos son de asignación aleatoria, pero no todos han detectado que la naltrexona es eficaz en la prevención de las recaídas cuando se combina con orientación o psicoterapia.

Recientemente, la FDA ha probado un nuevo fármaco denominado acamprosato. Actúa sobre el sistema NMDA/glutamato disminuyendo el ansia de alcohol. La elección entre estos tres tipos de medicamentos se debe realizar en colaboración con el paciente, que también debe ser incluido en un programa de tratamiento del trastorno depresivo. Hay otros medicamentos en ensayos clínicos pero todavía no están aprobados para tratar el alcoholismo. El topiramato, un potenciador del GABA, está aprobado por la FDA para tratar las crisis epilépticas. En un ensayo clínico controlado se encontró que disminuía las recaídas en personas con dependencia de alcohol.²⁴

Trastorno bipolar y alcoholismo

La prevalencia de alcoholismo a lo largo de la vida es más alta en pacientes con trastorno bipolar que en cualquier otro diagnóstico del eje I. Más del 50% de los pacientes bipolares sufre alcoholismo.²⁵ Cuando aparece alcoholismo con trastorno bipolar, aumenta de forma notable el riesgo de suicidio.⁶ Además, resulta particularmente difícil tratar a los pacientes con esta combinación.

El tratamiento del trastorno bipolar debe seguir las mismas directrices esbozadas en el Capítulo 3 respecto a la farmacoterapia de los trastornos afectivos. La principal diferencia es que en presencia de alcoholismo se debe abordar el uso de alcohol al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con un estabilizador del ánimo. El tratamiento de prevención de las recaídas en el alcoholismo se debe instaurar como se ha descrito más arriba, basándose en medicación y psicoterapia.

Otros diagnósticos frecuentemente asociados al abuso de sustancias

Trastornos de ansiedad y alcohol

Los trastornos de ansiedad son síndromes psiquiátricos comunes que a menudo se asocian a alcoholismo. Aunque existe controversia respecto a si se trata de una verdadera asociación,²⁶ el médico clínico en general verá muchos pacientes con esta forma de comorbilidad. Más arriba se han descrito los posibles mecanismos etiológicos. Los pacientes pueden intentar aliviar sus síntomas de ansiedad empleando el alcohol como medicamento. También pueden tener mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad después de años de consumo crónico de alcohol. Aunque el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia social y la agorafobia se encuentran regularmente asociados a alcoholismo, en los últimos años ha crecido el interés por el trastorno por estrés postraumático (TEPT). Se ha descrito una importante asociación entre este trastorno de ansiedad y el alcoholismo. Alrededor del 60% de los varones y el 50% de las mujeres de los Estados Unidos han experimentado al menos un trauma grave en su vida.²⁷ El TEPT, una respuesta común al trauma, aparece en el 10-13% de las mujeres de Estados Unidos y en el 5-6% de los varones.^{28,29} En las personas que abusan de sustancias las estimaciones sobre trauma en la infancia o en la edad adulta oscilan entre el 30 y el 90%, con tasas de TEPT que se cifran entre el 30 y el 50%.³⁰ Tanto la prevalencia como la gravedad del alcoholismo

lismo están relacionadas con la gravedad del TEPT.³¹ A pesar de esta asociación establecida entre TEPT y alcoholismo, el TEPT es infra-diagnosticado en personas que abusan de sustancias que solicitan tratamiento.³⁰

Existe una relación funcional entre el consumo de alcohol y los síntomas de ansiedad en pacientes con TEPT, que afirman emplear el alcohol para reducir sus síntomas de ansiedad. El alcohol se emplea también como ayuda para conciliar el sueño y para suprimir las pesadillas relacionadas con el trauma. Durante el tratamiento, la abstinencia de alcohol puede agravar los síntomas de TEPT debido a la excitación vegetativa asociada al síndrome de abstinencia de alcohol (Tabla 19-2).

Trastorno límite de la personalidad con abuso de sustancias

Es conocido lo difícil que es tratar a los pacientes con trastorno límite de la personalidad. Experimentan alteraciones del estado de ánimo y tienden a ser impulsivos, con tendencias suicidas e impredecibles. En este grupo de pacientes es muy frecuente el abuso de sustancias. Duil y cols.³³ encontraron que el 67% de una población de pacientes con trastorno límite de la personalidad tenía un diagnóstico simultáneo de trastorno por uso de sustancias.

No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico sobre el tratamiento de abuso de sustancias en pacientes con trastorno de personalidad. Sin embargo, el manejo del problema de abuso de sustancias es a menudo el centro del tratamiento de los pacientes límite. Por supuesto, la psicoterapia es prácticamente imposible en pacientes que abusan de drogas de forma activa. Las sustancias que consumen a menudo los pacientes límite son el alcohol y la cocaína. El enfoque de tratamiento de esta combinación se debe realizar como se describe en la sección sobre tratamiento de la adicción a la cocaína y el tratamiento del alcoholismo. Es necesario controlar el abuso de drogas para que el tratamiento del trastorno límite de la personalidad tenga éxito. El abuso de sustancias se considera un indicador pronóstico desfavora-

ble en pacientes límite y se recomienda que la terapia se centre primero en los problemas de abuso de sustancias y después en la psicoterapia de la personalidad límite.³⁴

Marihuana y el «síndrome amotivacional»

El síndrome amotivacional no es un diagnóstico oficial, pero se ha asociado repetidas veces al consumo de marihuana, sobre todo en adolescentes. Estos pacientes pueden tener muchos síntomas de un trastorno afectivo y ser diagnosticados de depresión mayor. La marihuana ha sido una droga ilegal de uso frecuente en los Estados Unidos y su consumo estaba más generalizado en la década de 1970 que en la actualidad. Sin embargo existe una cantidad significativa de personas que desean abandonar el consumo de marihuana y que pueden solicitar ayuda a un médico. Es posible que sean atendidas por pediatras, médicos de familia o psiquiatras. Habitualmente los pacientes cumplen criterios de dependencia de marihuana y pueden tener un síndrome que se caracteriza por falta de motivación, baja productividad y ausencia de interés por nada que no sea «colocarse». Recientemente se han publicado ensayos clínicos sobre psicoterapias específicas para el tratamiento de la dependencia de marihuana.³⁵ La relación etiológica entre la dependencia de marihuana y la falta de motivación es objeto de controversia y ciertamente no está demostrada. Es una asociación sin un vínculo causal conocido. No se ha encontrado ningún fármaco eficaz en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de marihuana ni en la prevención de la recaída en su consumo. Se han descrito otros síndromes psiquiátricos asociados a la dependencia de marihuana, en especial depresión.³⁶

► RESUMEN

El abuso de sustancias y la adicción combinada con otros trastornos mentales son problemas clí-

nicos muy comunes. En general, la mejor forma de abordarlos es un programa de tratamiento integral en el que se tratan tanto la adicción como el trastorno mental adicional. Es fundamental atender a ambos problemas. El tratamiento del trastorno adictivo no tiene éxito si no se afronta el trastorno mental acompañante con medicamentos especiales y con una psicoterapia eficaz. De manera similar, siempre fracasará el tratamiento del trastorno mental sin abordar a la vez el abuso de sustancias. Tanto para las adicciones como para los trastornos mentales se dispone de psicoterapia y medicamentos eficaces. En el caso de los trastornos afectivos, se puede instaurar tratamiento con antidepresivos o estabilizadores del ánimo según esté indicado. No existen contraindicaciones para combinar estos tratamientos. Por supuesto, la presencia de comorbilidad aumenta la complejidad de los problemas clínicos y es un factor pronóstico negativo. Sobre todo la probabilidad de los intentos de suicidio aumenta en presencia de abuso de sustancias. Para el clínico, estos pacientes representan un problema difícil, pero son muy comunes, y todos los profesionales deben estar preparados para tratar las dos caras de la moneda: el abuso de sustancias y el trastorno afectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 264(19):2511–2518,1990.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8–19.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA). Report to Congress on the Prevention and Treatment of Co-Occurring Substance Abuse Disorders and Mental Disorders, 2002.
4. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66:17–31.
5. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol Psychiatry* 2004;56(10):730–737.
6. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):883–889.
7. Farrell M, Howes S, Bebbington P, et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity; Results of a national household survey. *Br J Psychiatry* 2001;179:432–437.
8. Fergusson DM, Goodwin RD, Horwood LF. Major depression and cigarette smoking: Results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med* 2003; 33(8):1357–1367.
9. Convey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Comprehen Psychiatry* 1990;31(4):350–354.
10. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264(12):1546–1549.
11. Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Public Health* 2000;90(7): 1122–1127.
12. Escobedo LG, Kirch DG, Anda RF. Depression and smoking initiation among us latinos. *Addiction* 1996;91(1):113–119.
13. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet* 1995; 25(2):95–101.
14. Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(10):37–44.
15. French SA, Perry CL, Leon GR, et al. Weight concerns, dieting behavior and smoking initiation among adolescents: A prospective study. *Am J Public Health* 1994;84(1):1818–1820.
16. Woody G, O'Brien CP, Rickels K. Depression and anxiety in heroin addicts. *Am J Psychiatry* 1975; 132:447–450.
17. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J, et al. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse collaborative cocaine treatment study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):493–502.
18. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:205–211.

19. Kampman KM, Pettinati HM, Volpicelli JR, et al. Cocaine dependence severity predicts outcome in outpatient detoxification from cocaine and alcohol. *Am J Addict* 2004;13(1):74–82.
20. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of bupropion for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1440–1448.
21. Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney FD, et al. Cocaine withdrawal severity and urine toxicology results from treatment entry predict outcome in medication trials for cocaine dependence. *Addict Behav* 2002;15(1):251–260.
22. Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav* 1998;23(6):933–946.
23. Goldberg JF, Singer TM, Gurno JL. Suicidality and substance abuse in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 25):35–43.
24. Johnson BA, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Dose-ranging kinetics and behavioral pharmacology of naltrexone and acamprosate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):281–293.
25. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:269–280.
26. Schuckit MA. Low level of response to alcohol. *Am J Psychiatry* 1994;151(2):184–189.
27. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(12):1048–1060.
28. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, et al. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(2):161–166.
29. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66(1):17–31.
30. Dansky BS, Brady KT, Saladin ME. Victimization and PTSD in individuals with substance use disorders: Gender and racial differences. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996;22(1):75–93.
31. Breslau N, Davis GC. Posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults: Risk factors of chronicity. *Am J Psychiatry* 1992;149(5):671–675.
32. Osher FC, Drake RE, Noordsy DL, et al. Correlates and outcomes of alcohol use disorder among rural outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(3):109–113.
33. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, et al. Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147(8):1002–1007.
34. Links PS, Heslegrave RJ, Mitton JE, et al. Borderline personality disorder and substance abuse: Consequences of comorbidity. *Can J Psychiatry* 1995;40(1):9–14.
35. Stephens RS, Babor TF, Kadden R, et al. (2002). The marijuana treatment project: Rationale, design and participant characteristics. *Addiction* 2002; 97(Suppl 1):109–124.
36. Arendt M, Munk-Jorgensen P. Heavy cannabis users seeking treatment- prevalence of psychiatric disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39(2):97–105.

CAPÍTULO 20

Orientación del tratamiento por los principios de recuperación

SUSAN R. BERGESON

«Tengo que estar loco para estar en un manicomio como éste» (McMurphy, en *Alguien voló sobre el nido del cuco*, 1975)¹

«El concepto de la recuperación se enraíza en la conciencia, simple pero profunda, de que las personas diagnosticadas de enfermedad mental son seres humanos» (Pat Deegan, Ph. D., psiquiatra, consumidor y autor, 1996).²

«El desafío... es llevar a cabo un desplazamiento fundamental en la forma de tratar las enfermedades crónicas y procesos a largo plazo —un cambio que capacitará y liberará a los pacientes para desempeñar un papel central en las decisiones respecto a su enfermedad». (*The Expert Patient —A New Approach to Chronic Disease Management* [El paciente experto— un nuevo enfoque del tratamiento de las enfermedades crónicas] Department of Health and Human Services, Septiembre 2001)³

«La recuperación trata de individuos que toman el control de sus propias vidas y que no dejan que otros determinen sus cuidados o el tratamiento. El concepto ha evolucionado para significar el proceso a través del cual un individuo acepta su discapacidad y aprende cómo afrontarla. La recuperación no implica una curación sino un viaje y un proceso que dura toda la vida» (A. Kathryn Power, M. Ed. Director,

Center for Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Department of Health and Human Services, 2004).⁴

La forma de concebir la salud mental y la manera de tratar a las personas que viven con enfermedades mentales está experimentando un giro copernicano. Desde el *nido del cuco* hasta la *President's New Freedom Commission on Mental Health* (Comisión presidencial de nueva libertad sobre salud mental); desde el mantenimiento pasivo a planes de tratamiento activos dirigidos por el paciente; las expectativas de los médicos están cambiando de manera espectacular.

En la actualidad se recomienda que los médicos orienten su ejercicio profesional hacia la recuperación. El informe del *Surgeon General's Report on Mental* (Director General de Sanidad de los Estados Unidos) sobre salud mental de 1999 indica que el tratamiento debe estar orientado a la recuperación. El informe final de la Comisión presidencial de nueva libertad sobre salud mental de 2003 afirma que el objetivo del tratamiento es la recuperación.⁶ Las Prácticas basadas en la evidencia sobre salud mental recientemente adoptadas por el *Center for Mental Health Services* (CMHS, Centro de

servicios de Salud Mental), una división de los *Substance Abuse and Mental Health Services* (SAMSHA, Servicios de Salud Mental y abuso de sustancias), identifican la recuperación como la primera práctica basada en la evidencia sobre las cuales se construyen las cinco restantes.⁷ El Institute of Medicine, en su seguimiento del informe *Crossing the Quality Chasm* (Cruzando la sima de la calidad) que supuso un hito, ha identificado el tratamiento centrado en el paciente y orientado a la recuperación como algo importante para mejorar la calidad de la salud mental en los Estados Unidos.⁸

Pero ¿qué es la recuperación y qué pueden hacer los médicos más allá de la medicación y la reducción de los síntomas en el entorno de una consulta atareada?

Desde mediados de la década de 1980, se ha escrito mucho sobre recuperación de la salud mental desde la perspectiva del paciente (consumidor), los miembros de la familia y de los profesionales sanitarios. La investigación pionera realizada por Courtney Harding (cita de 1987)⁹ y otros puso en duda la creencia de que la estabilidad sea el mejor desenlace que se puede esperar en personas con enfermedades mentales. Descubrieron que hay varios posibles desenlaces en las personas con enfermedades mentales graves y que muchas personas progresaron más allá de la mera estabilidad. Los profesionales de salud mental se inspiraron en esta investigación para formular modelos teóricos y prácticos de recuperación susceptibles de ser adaptados para su empleo en la rehabilitación psicosocial.

Mueser y cols. resumieron¹²¹ estudios de investigación centrados en la recuperación y en las habilidades de recuperación que iban desde un mayor conocimiento de la enfermedad psiquiátrica y su tratamiento, hasta las habilidades de afrontamiento y las estrategias de prevención de las recaídas.¹⁰

La recuperación alude tanto a un proceso como a un resultado. Sin embargo, los médicos pueden estar más acostumbrados a pensar en términos de desenlaces, es decir, el objetivo del tratamiento es la reducción o eliminación

de los síntomas. La recuperación va más allá de este resultado médico, abarca un proceso y una orientación en el cual «con independencia de su estado de enfermedad o de salud, las personas pueden tener esperanza, sentirse capaces de expandir sus habilidades personales, y escoger sus propias opciones».¹¹

A. Kathryn Power, M. Ed. Directora del *Center for Mental Health Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, define la recuperación como

«Los procesos a través de los cuales las personas son capaces de vivir, trabajar, aprender y participar de forma plena en sus comunidades».

- La capacidad de vivir una vida satisfactoria y productiva a pesar de una discapacidad.
- Una reducción o remisión completa de los síntomas.
- La capacidad de tomar decisiones importantes que afectan a la propia vida.¹²

Orientar el tratamiento hacia la recuperación significa que los individuos que viven con enfermedades mentales no son simplemente socios de los profesionales en la atención, sino que en última instancia controlan sus propias vidas. Esto coloca a los profesionales de la salud no en una posición de proveedores de cuidados, sino de guías que señalan opciones y que comparten conceptos desde su punto de vista, que pueden formar o no parte del proceso de recuperación elegido por la persona. En último término, la recuperación se contempla como un proceso que dura toda la vida.

La recuperación no es el regreso a la situación previa al comienzo de la enfermedad. La naturaleza de las enfermedades mentales como procesos que duran toda la vida, crónicos y recurrentes, puede significar que no existe un «antes» sano al que dirigir el viaje de retorno de un paciente. Las lecciones aprendidas a través del proceso de recuperación pueden hacer que el paciente avance a una conciencia de su estado mucho mejor que la experimen-

tada antes del inicio de la enfermedad. Por lo tanto, el objetivo de la recuperación no es el retorno. Caras escribe: «No estoy recuperado. No existe repetición, recuperación, restablecimiento, reconquista, rescate. No hubo convalecencia. No estoy completo. Lo que estoy es cambiando y creciendo e integrando y aprendiendo a ser yo mismo. Lo que existe es movimiento, menos dolor y una parte mayor del tiempo bien vivido».¹³

Jacobson y Greensly, en su trabajo de creación de un modelo de recuperación para su utilización en el *Wisconsin Mental Health System* (Sistema de Salud Mental de Wisconsin), definen la recuperación como una combinación de «condiciones internas —las actitudes, experiencias y procesos de cambio de los individuos en recuperación— y condiciones externas —las circunstancias, incluso políticas, y prácticas que pueden facilitar la recuperación».¹⁴

Las condiciones internas y externas aquí esbozadas son un marco útil en el cual los médicos pueden orientar su ejercicio profesional hacia la recuperación.

► 1.^a CONDICIÓN INTERNA: ESPERANZA

Tener esperanza es crucial para mejorar. Sin embargo, los años de vivir con enfermedad mental y/o la disfunción cognitiva que forma parte de la misma dejan a los pacientes sin esperanza. Un aspecto central de la esperanza es la creencia de que la recuperación es posible. Esta creencia se basa en reconocer y aceptar la enfermedad, involucrarse en el cambio, identificar los recursos individuales y construir sobre ellos, y no sobre las debilidades, para poner en práctica el cambio, centrarse en el futuro y no en el pasado, buscar y celebrar el cambio a pasos cortos, centrándose y reenfo-cándose en prioridades basadas en valores, y evitar hablar con uno mismo de forma negativa, a la vez que se practica el optimismo.

Al centrarse en el esfuerzo y en las posibilidades, y trabajar sobre objetivos de bienestar,

las personas con enfermedades mentales, no importa lo enfermas que estén, pueden evolucionar hacia el bienestar. Los médicos son importantes portadores de esperanza. Los pacientes y los miembros de la familia son sensibles a las creencias del médico, expresadas o no, sobre su capacidad de recuperarse. Como expresó un familiar:

«Todos nos apiñábamos alrededor de su cama del hospital. Su médico cogió aparte a mi padre y le dijo que lo más frecuente era que las personas con trastorno bipolar II terminaran por suicidarse. Miré a mi familia a medida que mi padre fue retirándose con cada uno de ellos para revelarles de forma solemne estas noticias. Observé cómo la esperanza a la que se agarraban férreamente desaparecía de sus rostros. Miré también a mi hermana, y a pesar de que nadie dijo una palabra de lo que el médico les había dicho, vi literalmente desaparecer sus ganas de luchar en esa breve media hora. Siendo la hija buena y obediente que siempre había sido, se suicidó pocas semanas más tarde». (Correo electrónico a la DBSA, 2004).

ACCIONES DEL MÉDICO

1. Transmitir la esperanza de que la recuperación es posible con independencia de la situación del paciente.
2. Ayudar al paciente y a la familia a construir sobre los recursos del paciente, como el deseo de trabajar, el amor a un hijo, un interés por la jardinería, etc., para motivar y orientar el cambio, en lugar de centrarse en los aspectos negativos de la situación actual.
3. Celebrar con el paciente los pequeños progresos de la recuperación.

► 2.^a CONDICIÓN INTERNA: CICATRIZACIÓN

Los profesionales pueden sentirse incómodos con la idea de la recuperación porque puede ser concebida como no realista o ingenua. Sin

embargo, la recuperación no es sinónimo de curación. Es posible que sea mejor concebir la recuperación en términos de cicatrización. La cicatrización, tal y como se emplea aquí, tiene dos componentes fundamentales: definir un yo aparte de la enfermedad y recuperar el control.

Estroff señala que las personas con discapacidades psiquiátricas con frecuencia encuentran que su «yo» se disuelve en el seno de la enfermedad mental.¹⁵ La cicatrización tiene lugar cuando la persona ve la enfermedad no como la definición total de sí misma sino sólo como parte de su realidad. A medida que los pacientes aprenden quiénes son aparte de la enfermedad, y construyen sobre sus esfuerzos, ganan confianza y pueden continuar expandiendo sus objetivos y sus sueños.

El segundo proceso de esta definición de cicatrización es el control. Jacobson y Greensley definen el control como reducir los síntomas de enfermedad, y la medicación es una estrategia que tiene éxito, pero también sirven las prácticas de autocuidado, como adoptar un estilo de vida saludable o utilizar técnicas de monitorización de los síntomas y respuesta.¹⁴

La otra cuestión central en el control es quién dirige el curso de la recuperación. El papel del médico es proporcionar conocimiento médico, orientación y consejo. Sin embargo, en último término es el paciente el que debe adoptar, adaptar o rechazar esta información. Como organización de defensa de los pacientes, la Alianza de apoyo a la depresión y el trastorno bipolar (DBSA, del inglés *Depression and Bipolar Support Alliance*) a menudo escucha con escepticismo cuando los médicos hablan de la falta de «cumplimiento» de los tratamientos farmacológicos. La propia palabra cumplimiento refleja una jerarquía de poder en la cual el médico decreta y el paciente cumple las órdenes. La realidad es que si el médico no ha esbozado opciones y escuchado con cuidado las preferencias del paciente, y no ha trabajado juntamente con el paciente para seleccionar una opción terapéutica que puede incluir medicación o no, entonces resulta ingenuo pensar que el paciente se adhiera al tra-

tamiento, y mucho menos «lo cumpla». Los psicofármacos, al igual que las enfermedades que tratan, encarnan un estigma generalizado. Para muchos pacientes lleva tiempo, educación, y vivir con tratamientos de base no farmacológica antes de que determinen optar por una opción farmacológica y se adhieran a ella.

ACCIONES DEL MÉDICO

4. Ver al paciente como algo más que la enfermedad, y transmitir esto con cada acción y recomendación terapéutica.
5. Reflejar en cada acción que es el paciente, y no el médico, quien tiene en última instancia el control sobre la estrategia terapéutica seleccionada.

► 3.^a CONDICIÓN INTERNA: CAPACITACIÓN

Jacobson y Greensley señalan los tres componentes de la capacitación. El primero es actuar de forma *autónoma*, que aparece cuando los consumidores construyen su base de conocimientos y su confianza en sí mismos, y por lo tanto son capaces de elegir entre opciones dotadas de sentido. El siguiente es el *coraje*, definido por una disposición a asumir riesgos y hablar de forma sincera sobre su enfermedad y sus experiencias. El tercero es la *responsabilidad*, definida por los pacientes/consumidores como el desarrollo de objetivos, trabajar con los profesionales, la familia y los amigos con el fin de hacer planes orientados a alcanzar estas metas, asumir tareas de toma de decisiones e involucrarse en el autocuidado.

Los médicos promueven la capacitación proporcionando opciones provistas de sentido y respetando el derecho de los pacientes a tomar sus propias decisiones. O como lo formula Bill Anthony de la Universidad de Boston, «los profesionales no tienen la llave de la recuperación —los consumidores sí. La tarea de los profesionales es facilitar la recuperación; la tarea de los consumidores es recuperarse».¹⁶

ACCIONES DEL MÉDICO

6. Fomentar la autonomía.
7. Apoyar los actos de valor.
8. Reforzar la necesidad y apoyar las acciones de los pacientes para crear objetivos y planes para el autocuidado.

► **4.^a CONDICIÓN INTERNA:
CONEXIÓN**

La conexión captura aquel aspecto de la recuperación que tiene que ver con reunirse con el mundo social a través de las actividades, las relaciones y/o el trabajo. Larry Fricks, destacado defensor de los consumidores, señala que año tras año, cuando realizan encuestas a consumidores en Georgia, hay tres cosas que los consumidores de salud mental desean sistemáticamente: una casa, un puesto de trabajo y una cita. (*The Nineteenth Annual Rosalynn Carter Symposium On Mental Health Policy*, conferencia, «*Recovery-Based Innovation*», 6 de noviembre de 2006; Decimonoveno simposio anual Rosalynn Carter sobre política de salud mental, conferencia «Innovación basada en la recuperación»).¹⁶ Es interesante señalar que las tres están relacionadas con la conexión. Los consumidores desean un lugar en la comunidad, un papel significativo en el seno de la misma y un potencial de tener una relación íntima. Los médicos que orientan su práctica profesional hacia la recuperación deben pensar más allá del tratamiento farmacológico y alentar a los pacientes a que establezcan y trabajen en pos de objetivos que les ayuden a restablecer las conexiones. Los médicos deben preguntar sobre estos objetivos en todas las citas posteriores. No depende de los médicos determinar estos objetivos, pero forma parte de la orientación a la recuperación discutir su importancia y el progreso hacia su consecución.

ACCIONES DEL MÉDICO

9. Alentar a los pacientes a que logren la conexión a través de un puesto de trabajo, la creación de amistades, y el desarrollo de actividades sociales.

10. Vigilar los progresos en pos de estos objetivos de la misma manera en que se vigilan los efectos secundarios y se comprueba la adherencia al tratamiento farmacológico.

Jacobson y Greensley señalan también tres condiciones externas que se pueden emplear para orientar el ejercicio profesional de un médico hacia la recuperación.

► **1.^a CONDICIÓN EXTERNA:
UNA ORIENTACIÓN GUIADA
POR LOS DERECHOS HUMANOS**

Como señala Deegan, los consumidores de salud mental son primera y fundamentalmente seres humanos.² Como tales, poseen derechos y han de ser tratados con dignidad. Esto pone en duda el empleo de la reclusión involuntaria, el tratamiento involuntario, el uso de restricciones físicas o cualquier otra forma de tratamiento forzoso. Los médicos deben discutir voluntades anticipadas con los pacientes y sus familias, de manera que puedan planificar de antemano qué es lo que ocurrirá y lo que no en caso de un suceso adverso.

ACCIONES DEL MÉDICO

11. Alentar a los pacientes y sus familias a formular voluntades anticipadas.
12. Asegurar que se respetan los derechos humanos básicos de los pacientes en cualquier situación, actuando como defensores de aquellos pacientes cuyos derechos son menoscabados.

► **2.^a CONDICIÓN EXTERNA:
UNA CULTURA POSITIVA
DE LA CICATRIZACIÓN**

En una cultura positiva de la cicatrización, los profesionales creen que todo el mundo es capaz de lograr la esperanza, la cicatrización, la capacitación y la conexión, con independencia de su

situación actual. Esta creencia hace que los médicos se centren en la persona, no en la enfermedad, y en sus recursos y objetivos. En una cultura positiva de la cicatrización, los profesionales sanitarios colaboran con los pacientes en las decisiones sobre los servicios empleados para apoyar la recuperación de los pacientes. La colaboración implica que el consumidor es un participante activo, al que se le presentan varias opciones y se le brindan oportunidades de elegir entre las mismas, y los profesionales permiten al paciente asumir algunos riesgos con las opciones que toma. Los pacientes tienen la oportunidad de adoptar decisiones distintas de las que el profesional habría tomado en su lugar.

ACCIONES DEL MÉDICO

13. Involucrar al paciente como participante activo en sus decisiones sobre el tratamiento.
14. Respetar el hecho de que es el paciente el que vive con el trastorno afectivo, y como tal tiene el derecho de adoptar decisiones sobre el tratamiento con las que el médico puede no estar plenamente de acuerdo.

► 3.^a CONDICIÓN EXTERNA: SERVICIOS ORIENTADOS A LA RECUPERACIÓN

El *Boston University Center for Psychiatric Rehabilitation* define los servicios orientados a la recuperación como aquellos dirigidos al alivio de los síntomas, la intervención en crisis, la gestión de los casos, la rehabilitación, el enriquecimiento, la protección de los derechos, el apoyo básico y la autoayuda.¹⁷ La orientación a la recuperación en estos servicios se refleja por las acciones y actitudes de todo el personal que entra en contacto con pacientes.

ACCIONES DEL MÉDICO

15. Dirigir al resto del personal exhibiendo actitudes y acciones orientadas a la recuperación.

16. Asegurarse de que todo el personal muestra actitudes y acciones orientadas a la recuperación.

Las 16 acciones esbozadas más arriba pueden ayudar a los médicos a orientar su ejercicio profesional hacia un modelo de recuperación. La mayoría son de actitud y pocas consumen mucho tiempo adicional en el seno de un ejercicio profesional habitualmente atareado y con restricciones de tiempo. Si un médico sólo tiene capacidad para empezar con uno o dos cambios, la siguiente información procedente de sus pacientes puede ayudarle a priorizar con qué acciones comenzar.

Un grupo de consumidores de Ohio desarrolló un conjunto de criterios para valorar el impacto de los profesionales de salud mental en su recuperación. Los clientes del sistema de salud mental las clasificaron de mayor a menor impacto de la siguiente manera.

1. Fomentar mi manera independiente de pensar.
2. Tratarme de una manera que ayude a mi proceso de recuperación.
3. Tratarme como un igual al planificar mis servicios.
4. Darme libertad para cometer mis propios errores.
5. Tratarme como a una persona capaz de conformar su propio futuro.
6. Escucharme y creer lo que digo.
7. Mirar e identificar mis capacidades.
8. Trabajar conmigo para buscar los recursos o servicios que necesito.
9. Estar disponible para conversar cuando necesito hablar con alguien.
10. Enseñarme acerca de los medicamentos que estoy tomando.¹⁸

Alentar a los pacientes a pensar de forma independiente es la acción más importante que los médicos deben poner en práctica para orientar su ejercicio profesional hacia la recuperación. Pero los pacientes quieren y merecen el máximo, no el mínimo que los médicos pueden ofrecer. Los pacientes desean «la atmósfera y el

clima organizativo correctos en su organización de salud mental: que sea sensible a los consumidores y valore la independencia del individuo. Permita a los consumidores asumir riesgos y fracasar. Sostenga que cada consumidor tiene derecho a los mismos placeres, pasiones y búsqueda de la felicidad que nosotros. Mire el potencial, no los déficit». ¹⁹

El reloj nunca volverá para atrás. Los pacientes no van a regresar al nido del cuco. La recuperación significa evitar la sobreprotección, la infravaloración y el fomentar de forma inadvertida la impotencia aprendida. Recuperación significa vida; con todo el dolor y los beneficios que experimenta cualquier otro.

Los médicos desean lo mejor para sus pacientes; atender a un paciente con un trastorno afectivo puede ser un desafío. Orientar su ejercicio profesional hacia la recuperación construye sobre los hallazgos del *Surgeon General*, la Comisión presidencial de Nueva Libertad y las prácticas basadas en la evidencia del *Center for Mental Health Services*. Una orientación hacia la recuperación puede ser tan sencilla como alentar a los pacientes a pensar de manera independiente o tan completa como las 16 acciones enumeradas en este capítulo. En última instancia, lo que los pacientes piden a los médicos es trabajar «con nosotros», no «para nosotros», no «en nuestro mejor interés» y no «para ayudarnos»; sino verdaderamente «con nosotros», de manera que los pacientes sean capaces de vivir unas vidas plenas y ricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kesey K. *One Flew over the Cuckoos Nest*. Viking Press, New York, NY: 1977.
2. Deegan PE. Recovery as a journey of the heart. *Psychosoc Rehabil J* 1996;19(3):91-97.
3. Department of Health. *The Expert Patient: A New Approach to Chronic Disease Management*, 2001.
4. Power AK. Achieving the promise transforming the public mental health system through technical assistance. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, 2004.
5. U.S. Department of Health and Human Services. *Mental Health: A Report of the Surgeon General—Executive Summary*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, 1999.
6. President's New Freedom Commission on Mental Health Achieving the Promise: Transforming Mental Health Care in America. Accessed August 20, 2004. Online at: <http://www.mentalhealthcommission.gov/reports/FinalReport/toc.html>
7. Evidence based practices shaping mental health services toward recovery. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services. Accessed August 20, 2004. Online at: <http://www.mentalhealthpractices.org/index.html>
8. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm A New Health System for the 21st Century Committee on Quality of Health Care in America National Academy Press, Washington, DC, 2003.
9. Harding CM, Brooks GW, Asolaga T SJ, et al. Courtney Harding. The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 1987;144:718-726.
10. Mueser, Kim T, et al. A review of the research. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1272-1284.
11. Resnick S, Rosenheck R, Lehman A. An exploratory analysis of practices of recovery. *Psychiatr Serv* 2004;55(5):540-546.
12. Power AK. Achieving the promise transforming the public mental health system through technical assistance. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, 2004.
13. Ralph RO. Review of Recovery Literature: A Synthesis of a Sample of Recovery Literature. Alexandria, VA: National Technical Assistance Center. Retrieved August 20, 2004 from http://www.nasmhpd.org/general_files/publications/ntac_pubs/reports
14. Jacobson, Greensley MSW, Diane F. What is recovery? A conceptual model and explication. *Psychiatr Serv* 2001;52(4):482-485.
15. Estroff SE. Self, identity, and subjective experiences of schizophrenia: In search of the subject. *Schizophr Bull* 1989;15:189-196.

16. Anthony W. *Psychiatr Rehabil J* 2000;24(2):159–168.
17. Anthony WA. Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990's. *Psychosoc Rehabil J* 1993;16(4): 11–23.
18. Ralph RO, Lambric TM, Steele RB. Recovery issues in a consumer developed evaluation of the mental health system. In: *Proceedings of the Fifth Annual National Conference on Mental Health Services Research and Evaluation*. Alexandria, VA: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Research Institute. Retrieved August 20, 2004 from http://www.nasmhpd.org/general_files/publications/ntac_pubs/reports/ralp_hrecovweb.pdf
19. Allott P, Loganathan A. Discovering hope for recovery from a British perspective. Retrieved August 20, 2004 from http://www.herefordshire-mentalhealth.info/recovery/recovery_lit.pdf

Índice

Los números de página seguidos de *f* o *t* indican figuras o tablas, respectivamente

A

- Abandono, tasas de, en ensayos clínicos de asignación aleatoria, 95
- Absentismo escolar, y depresión pediátrica, 107
- Abstinencia, alcohólica, síndrome de, 534, 534*t*, 535
 - síndromes de
 - de alcohol, 534, 534*t*
 - de estimulantes, 532
 - de nicotina, 530, 531*t*
- Abuso
 - antecedentes de
 - y dolor crónico, 484
 - pélvico, 491, 492
 - y síndrome de intestino irritable (SII), 489
 - infantil, y depresión, 189. *Véase también* Abuso, antecedentes de
 - de sustancias
 - adicción a opiáceos, 531-532
 - depresión acompañada de, 30
 - y depresión pediátrica, 106, 113
 - en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 129
 - marihuana, 536
 - en pacientes bipolares, 5
 - programas de tratamiento, 537
 - trastorno límite de personalidad con, 536
 - y trastornos afectivos
 - depresión y dependencia de nicotina, 530
 - epidemiología, 529-530
 - trastornos de ansiedad y alcohol asociado con, 535
 - y trastornos mentales, 529, 536
- Acamprosato, en alcoholismo, 535
- Accidente vascular cerebral. *Véase* Ictus
- Ácido(s)
 - fólico, como potenciador, 40
 - grasos omega-3, 141, 470
- Acontecimientos vitales, 74
 - y depresión postictus, 314
 - y opciones terapéuticas, 26
 - y trastornos mentales pediátricos, 111
- Activación, conductual, en terapia cognitiva, 76-77
 - neurohormonal, en la depresión ligada a enfermedad cardiovascular, 271-272, 271*t*, 291
- Acupuntores, 503
- Acupuntura, 501, 519
- Adaptación, trastorno de, 111, 111*t*
- S-Adenosil metionina (SAME), 512
 - administración oral frente a intramuscular, 515
 - justificación del empleo, 514
 - prácticas de base biológica, 515
- Adherencia, al tratamiento
 - y capacitación, 155, 160
 - en la depresión con diabetes comórbida, 174
 - e infección por VIH, 454
 - obstáculos a, 31
 - de los pacientes con cáncer, 421-423
 - de los pacientes deprimidos, 278, 280
 - problemas con, 31
 - y tratamiento potenciado, 176
- Adicciones
 - estimulantes, 533
 - nicotina, 531
 - opiáceos, 532
- Adolescentes
 - depresión ligada a la obesidad en, 190
 - diagnóstico de la depresión en, 107-115
 - dependencia de nicotina, 530
 - psiquiatras para, 140
 - trastornos
 - afectivos en, 105
 - de la conducta alimentaria en, 114-115
 - potenciación del litio con antipsicóticos en, 137
- Adversos, eventos, en ensayos clínicos de ISRS, 121*t*. *Véase también* Efectos secundarios
- Advertencia de recuadro negro, de la FDA, 118, 119
- Afasia, 305, 306

- Afectivos, síndromes
 diferenciación del trastorno depresivo mayor (TDM) de los, 110-111
 durante el periodo posparto, 233
 síntomas, en enfermedad de Alzheimer, 336
 trastornos
 y abuso de sustancias, 529, 536
 y alcoholismo, 533-535
 comprensión por los pacientes, 156
 después de ictus, 305
 detección sistemática, 157
 en enfermedad de Parkinson, 365, 378
 en entornos institucionales, 357
 estigma, 158
 fisiopatología, 221-227
 impacto, 155-156
 información sobre, 157
 interacciones mente/cuerpo en, 142
 modalidades de medicina complementaria y alternativa para, 501, 508
 en niños y adolescentes, 105
 en pacientes oncológicos, 416
 relacionados con el sistema endocrino reproductor, 242, 245
 depresión perimenopáusicas, 237-242
 disforia premenstrual, 227-233
 y trastornos afectivos primarios, 243-244
 trastornos psiquiátricos del posparto, 233-237
 tratamiento, 30
- Afrontamiento, en terapia cognitiva, 80
- Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR), 49
- Agitación, en enfermedad de Alzheimer, 335. *Véase también* Irritabilidad
- Agnosia, en enfermedad de Alzheimer, 344
- Agonistas
 de dopamina, actividad antidepresiva, 37
 serotoninérgicos, en disforia premenstrual, 231
- Agorafobia, alcoholismo asociado a, 535
- Aislamiento social, de la depresión en la enfermedad de Parkinson, 372
- Alcohol, ingestión y depresión, 511
- Alcoholismo
 depresión de riesgo de suicidio en, 533
 síntomas asociados a, 534
 y trastorno bipolar, 534
 y trastornos de ansiedad, 535
 tratamiento, 534
- Alendronato, en el tratamiento de la osteoporosis, 206
- Algoritmos, 49
- Alimentación nocturna, síndrome de, 190
- Alopregnanolona, en la disforia premenstrual, 229
- Alzheimer, enfermedad de (EA)
 depresión en
 apatía frente a, 341
 causas, 343
 condiciones que simulan, 346, 346t
 diagnóstico, 337, 345-347, 347t, 357
 criterios, 341, 342t-343t, 357
 epidemiología, 336-337, 336t
 escalas de valoración, 338, 339t
 estudios de imagen, 345
 factores psicosociales, 343
 genética, 344-345
 marcadores inflamatorios, 345
 medicamentos, 347-350, 348t-349t, 352, 351t
 neuroquímica, 344, 358
 papel de los cuidadores, 340, 341, 352, 354t, 355-356, 357
 presentación del paciente, 345
 síntomas asociados, 337, 338t, 357
 terapia(s)
 cognitiva para, 352
 conductuales para, 349t, 352
 en entornos institucionales
 tratamiento, 357
 valoración de los pacientes, 353, 357
 epidemiología, 333
 evolución clínica, 333-334
 hallazgos neurobiológicos, 334-335
 prevalencia, 333
 sin demencia, 337
 síntomas neuropsiquiátricos, 335, 357
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 107
- American Heart Association* (AHA), 305
- American Migraine Studies I and II* (AMS-I y AMS-II) (Estudios estadounidenses sobre la migraña I y II), 485
- American Psychiatric Association* (APA)
 guías de práctica clínica sobre la depresión, 49
 guías de práctica clínica sobre trastorno bipolar, 132
- Amitriptilina
 comparada con hierba de San Juan, 514
 en la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 349t
 en dolor crónico, 483
 para pacientes con cáncer con depresión, 435

- en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 377*t*
 - en pacientes epilépticas con trastorno depresivo mayor, 401
- Amotivacional, síndrome, 536
- Amoxapina, en depresión psicótica, 28
- Analgésicos, uso excesivo, 485
- Análisis
 - de componentes, investigación de, 70
 - de coste-utilidad, de la detección sistemática de la depresión, 12
 - por intención de tratar, 321*t*, 322*f*
- Ancianos
 - alteraciones estructurales, 399
 - depresión
 - y caídas asociadas a medicamentos, 204
 - y diabetes, 175
 - riesgo de fractura asociado, 198, 202
 - terapia interpersonal, 71
 - depresión vascular, 275
 - enfermedad crónica, 337
 - incidencia de ictus, 305
 - uso de la medicina complementaria y alternativa por, 503
- Andrógenos
 - en depresión perimenopáusicas, 239-241
 - en disforia premenstrual, 229
- Anfotericina B, depresión asociada, 420
- Anhedonia, criterios, y diagnóstico de depresión, 12
- Anosognosia, 306
- Ansiedad
 - y cumplimiento terapéutico, 422
 - y falta de, 421
 - en depresión intercrítica, 392
 - trastornos de
 - y alcoholismo, 535
 - en niños, 114
 - en trastorno bipolar pediátrico, 139-140
- Antecedentes familiares
 - de alcoholismo, 535
 - y cumplimiento de la detección sistemática, 422
 - y depresión postictus, 314
 - en depresión relacionada con el cáncer, 420
 - y enfermedad de Alzheimer, 334
 - manía después de ictus, 324, 324*f*
- Anticolinérgicos
 - efectos sobre los pacientes con enfermedad de Parkinson, 370
 - imitando a la depresión de la enfermedad Parkinson, 346
- Anticolinesterasa, inhibidores, en enfermos de Parkinson con psicosis, 375
- Anticonvulsivos
 - en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 350
 - en dolor pélvico crónico, 492
 - y pérdida ósea, 205
- Antidepresivos tricíclicos (ATC)
 - y caídas y fracturas, 204
 - cambio de, 35-36
 - comparación con la hierba de San Juan, 514
 - contraindicaciones, 123
 - cuestiones de dosificación, 32
 - en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 347
 - para la depresión en la enfermedad de Parkinson, 378
 - en dolor
 - crónico, 483
 - pélvico, 492
 - efectos
 - secundarios, 123
 - sobre el peso, 192*t*
 - en ensayos clínicos, 85, 86*t*-87*t*, 88-91
 - fibromialgia, 487 en manía inducida por, 139
 - mecanismo, 123
 - monitorización, 123
 - de neuropatía periférica diabética, 176
 - en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 373, 377*t*
 - para pacientes
 - deprimidos con epilepsia, 402
 - oncológicos con depresión, 435, 437
 - como potenciadores, 41
 - revisión basada en la evidencia, 123
 - para trastornos afectivos en personas infectadas por VIH, 455
 - y variabilidad de la frecuencia cardíaca, 274
- Antiepilépticos, fármacos
 - carbamazepina, 136
 - epilepsia refractaria, 397
 - interacciones con antidepresivos, 402
 - neurotoxicidad, 393
 - nuevos, 136-137
 - para trastorno bipolar, 134
 - valproato, 135
- Antiplaquetarios, tratamientos, 279
- Antipsicóticos
 - contraindicaciones, 139
 - en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 348

- efectos secundarios, 138
- en manía después de ictus, 326
- mecanismo de acción, 138
- monitorización, 138
- en pacientes con infección por VIH, 458
- como potenciadores, 40
- revisión basada en la evidencia, 137
- y síndrome
 - maligno por neurolépticos, 138, 138t
 - metabólico, 138
- Antirretrovirales, 459
- Años de vida ajustados a la discapacidad (*Disability Adjusted Life Years*), determinación, 228
- Apatía frente a depresión, 341
- Apoyo
 - psicosocial, en el plan de tratamiento, 26
 - social, y depresión ligada a enfermedad cardiovascular, 279t, 281, 291
 - terapia de, en pacientes infectados por VIH, 467
- Aprosodias, 306
- Arginina vasopresina (AVP), 223
- Aripiprazol, 137
 - efectos sobre el peso, 192t
 - en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, 375
- Aromaterapia, clínica, 508
- Arritmias ventriculares
 - en enfermedad cardiovascular, 272
 - en pacientes deprimidos con enfermedad cardiovascular, 273
- Arte, terapia por el, 501
- L-Asparaginasa, depresión asociada con, 420
- Aspirina, y función plaquetaria, 278
- Association of Dance Therapy of America*, 510
- Atención
 - experta y guías de práctica clínica, 53
 - positiva centrada en uno mismo, 81
 - primaria, entornos de
 - atención a la depresión en, 14-17
 - combinados con entornos de salud mental, 11
 - comprobaciones de la adherencia, 31
 - depresión con comorbilidad médica, 8-11
 - diagnóstico, 12
 - retraso, 6
 - epidemiología de la depresión, 4
 - gestor de los cuidados, 14
 - guías de práctica clínica, 53
 - pacientes deprimidos, 3
 - preferencia del paciente por, 17
 - presentación de la depresión, 7
 - sanitaria gestionada, 155
 - Atenolol, y estrés mental, 283
 - Aterosclerosis, depresión asociada, 272, 277
 - Atribución, nueva, 79
 - Atrofia subcortical, en la depresión postictus, 313-314
 - Autodeterminación, 164
 - Automedicación, 529
 - Autoobservación de sí mismo, habilidades de, 232
 - Autotratamiento, 165

B

 - B₁₂ déficit, en enfermedad de Parkinson, 371
 - Baclofeno, en adicción a estimulantes, 533
 - Barorreflejo, control cardíaco y síntomas depresivos, 273
 - Barthel
 - escala de las actividades de la vida diaria (AVD), 320
 - índice de (B1), 315
 - Base de datos, en entornos de atención primaria, 14-16
 - BDI. Véase Beck, inventario de depresión
 - Beck, inventario de depresión (BDI, *Beck Depression Inventory*), 85, 88t, 89t, 89, 94, 202, 290, 315, 340, 369, 373, 417, 491, 509, 522
 - II, 34
 - BEHAVE-AD (*Behavioral pathology in Alzheimer's Disease rating scale*: Escala de patología de la conducta en evaluación de la enfermedad de Alzheimer), 338
 - Benzodiazepinas
 - en alcoholismo, 534
 - imitando la depresión en la enfermedad de Alzheimer, 347
 - Betaendorfinas en disforia premenstrual, 230
 - Bienestar de los pacientes, 155
 - y capacitación, 166
 - objetivos, 165
 - Buprenorfina, para la adicción a opiáceos, 531
 - Bupropion, 37
 - cambio de ISRS a, 36
 - en la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 347, 351t
 - efectos sobre el peso, 192t
 - interacciones farmacológicas, 29
 - manía inducida por, 140
 - para pacientes
 - deprimidos con diabetes, 177
 - con enfermedad de Parkinson y depresión, 375, 377t

- infectados por VIH, 457
- oncológicos con depresión, 437
- como potenciador, 40
- Burlas, y depresión relacionada con la obesidad, 190
- Buspirona, como potenciador, 39
- Búsqueda
 - de casos
 - en entornos de atención primaria, 16
 - instrumentos de dos preguntas para, 12
 - de palabras, déficit en la enfermedad de Alzheimer, 343
- C**
- Cache County study* (Estudio del condado Cache), 341
- CADD (*Clinical assessment for depression in dementia*: evaluación clínica de la depresión en la demencia), 339t, 340
- Caídas, depresión asociada, 198, 202
- Calcio
 - y fármacos psicotropos, 204
 - y osteoporosis inducida por glucocorticoides, 206
- Calidad de vida
 - en depresión relacionada con el cáncer, 426
 - e intervención psicoterapéutica, 434
 - relacionada con la salud (CVRS) (*HRQOL: Health-related quality of life*), medición, 393
 - y síntomas depresivos, 416
 - y tratamiento con terapia cognitivo-conductual, 467
- Cambio
 - aspectos interpersonales, 82
 - de medicamentos
 - de ATC a IMAO, 36
 - entre fármacos antiguos, 36-37
 - desde ISRS, 36
 - entre ISRS, 36
 - razones para, 35-36
 - procesos teóricos, 73
 - en terapia cognitiva, 97-98
- Campos biológicos, terapias de, 519-520
- Cáncer
 - pacientes con
 - depresión, 275, 377, 438
 - y adherencia al tratamiento, 421
 - antidepresivos, 435-438, 436f
 - diagnóstico, 414-417, 415t
 - disfunción hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 423
 - escalas de valoración, 417
 - factores asociados, 418, 418t
 - factores biológicos, 426-433
 - factores psicológicos, 426, 439
 - prevalencia, 417-421
 - tipo de cáncer y, 420, 420t
 - tratamiento del cáncer para, 420, 438
 - tratamiento psicosocial, 433
 - y respuesta inmunitaria, 424
 - y efectos endocrinos sobre la progresión de la enfermedad, 423-424, 439
 - y fisiopatología de la depresión, 424
 - tratamiento farmacológico de la depresión en, 436f
 - vulnerabilidad a la depresión, 419-420, 438
 - síntomas depresivos en supervivientes, 421
- Capacitación de los pacientes, 156
 - a través del apoyo por los compañeros, 162-163
 - a través de la comunicación, 160-162
 - a través de la conciencia cultural, 160
 - a través del desarrollo de habilidades para la vida, 163-165
 - a través de la educación, 156
 - a través de la esperanza, 166
 - a través de la fijación de objetivos, 165
 - e implicación de la familia, 162
 - a través de la participación, 158-160
 - a través del proceso de recuperación, 543
 - a través del reconocimiento de los síntomas, 157-158
- Carbamazepina (CBZ), 136
 - en adicción a opiáceos, 532
 - contraindicaciones, 136
 - efectos secundarios, 136
 - efectos sobre el peso, 192t
 - y fármacos antirretrovirales, 458-459
 - en manía después de ictus, 326
 - mecanismo de acción, 136
 - en modelos animales de epilepsia, 395
 - monitorización, 136
 - y pérdida ósea, 205
 - revisión basada la evidencia, 136
- Carcinoide, síndrome en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127t
- CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*: Riesgo de desarrollo de enfermedad arterial coronaria en adultos jóvenes), estudio, 278, 285
- Cardiopatía isquémica en pacientes deprimidos, 8, 272
- Cardiovascular Health Study* (Estudio de salud cardiovascular), 203, 335

- Catecolaminas
 en la depresión, 271
 en orina, en la depresión, 271
 en personas infectadas por VIH, 469
- CD4, recuento de células, en infección por VIH, 11
- CED-S (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*: Escala del centro de estudios epidemiológicos de la depresión), 188, 237
- Cefaleas
 crónica diaria (CCD), 485-486
 crónica de tipo tensional (CCTT), 487
 definición, 485
 epidemiología, 486
 tratamiento, 487
 como dolor crónico, 485
 y enfermedad psiquiátrica comórbida, 486, 487
 epidemiología, 483-484
 factores de riesgo, 485
 primaria, 484-485
 secundaria, 485
 terciaria, 485
 tratamiento, 487
- Células
 NK (citolíticas naturales)
 y depresión relacionada con el cáncer, 424
 y progresión del VIH, 461
 T, en la progresión del VIH, 466
- Center for Mental Health Services* (CMHS, Centro de servicios de salud mental),
 prácticas basadas en la evidencia del, 539
- Centers for Disease Control and Prevention*, 2002
National Health Interview Survey (Encuesta nacional de salud del 2002 de los Centros de control y prevención de enfermedades), 503
- CERAD (*Consortium to establish a register for Alzheimer's disease*: Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer), 338
- Cicatrización (*healing*)
 cultura positiva de, 543
 definición, 541
 en la recuperación, 542
- Ciclo
 menstrual
 dinámica, 216
 y exacerbación de los síntomas, 245
 negativo, en disfunción interpersonal, 75
- Cicloserina, depresión asociada, 420
- CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*: Entrevista diagnóstica internacional compuesta), 4
- Circuitos cerebrales en trastorno bipolar, 129-130
- Circunstancias negativas, modificación, 81
- Cirugía
 depresión asociada, 421
 para el dolor de espalda crónico, 483
 de la epilepsia, depresión después de, 400
 oncológica, 421
- Citalopram
 cambio de, 36-37
 en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 348, 351t
 en depresión postictus, 322
 efectos sobre el peso, 192t
 en ensayos clínicos, 120t-121t
 en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 376t
- Citocinas
 y conducta de enfermedad, 427
 y depresión, 273, 274-275
 en el estrés mental, 283
 en la pérdida ósea relacionada con trastorno depresivo mayor, 197
 proinflamatorias, 276, 389
- Clasificación internacional de las cefaleas, 485
- Clomipramina, en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 348t
- Clopidogrel, y función plaquetaria, 278
- Clozapina, en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, 375
 introducción de, 137
- Coagulación, impacto de la depresión sobre, 9.
Véase también Hipercoagulabilidad
- Cocaína
 abuso, trastorno bipolar asociado a, 533
 depresión en los adictos a, 533
- Cochrane, revisión sistemática de bases de datos (*Cochrane Database Systemic Review*), 493
- Cognitiva
 función
 modificación de, 78
 en pacientes con ictus, 10
 teoría, pruebas, 97-98
- Colaboración
 atención de, 53
 enfoques de
 en entornos de atención primaria, 3, 17
 para psicoterapia, 82
 relación de, 74
 en evaluación psiquiátrica de niños, 109
 entre el terapeuta y el paciente, 77
- Colesterol, niveles y depresión, 285

- Color, terapia del, 511
 combinados con psicoterapia, 44-45
- Comorbilidad
 controversia en torno a, 113
 definición, 529
 entre diabetes y depresión, 171
 en epidemiología psiquiátrica, 112
 en niños, 126
- Compañero especialista titulado (*Certified Peer Specialist*), 163-165
- Compañeros especialistas, 163-164
- “Comportamiento adaptativo”, depresión en el, 69
- Comunicación
 capacitación a través de, 160-161
 y capacitación del paciente, 166-167
 insatisfacción con el tratamiento, 158, 159t
- Conceptualización alternativa, 79
- Condicionamiento, en pacientes con cáncer, 424-425. *Véase también* Sistema inmunitario
- Conducta de enfermedad, 427
 concepto, 432
 y planificación del tratamiento, 435
- Conexión en el proceso de recuperación, 541
- Consulta
 en entornos de atención primaria, 16
 externa, tratamiento en, 23
- Consultor de salud mental, en entornos de atención primaria, 17
- Consumidores
 de drogas intravenosas, trastornos afectivos, 451, 469
 de servicios de salud mental, 544-545
- Contenido autorreferencial negativo, 78
- Control glucémico, y depresión, 172
- Copenhague, estudio de abandono infantil, 188-189
- Coping in Health and Illness Project* (CHIP:
 Proyecto sobre afrontamiento en la salud y la enfermedad), 461, 463, 465, 468
- Coronary Drug Project Research Group* (Grupo de investigación del proyecto de fármacos para la cardiopatía isquémica), 280
- Corteza
 orbitofrontal (COF), en trastorno bipolar, 130
 prefrontal dorsolateral (CPFDL), en trastorno bipolar, 130
- Corticotropina (ACTH)
 en la conducta de enfermedad, 427
 en la depresión, 271
 mayor, 431
 posparto, 234
 en el desarrollo fetal, 217
 en la disforia premenstrual, 230
 en pacientes deprimidos infectados por VIH, 468
- Cortisol
 y depresión
 mayor, 431
 en pacientes infectados por VIH, 467-468, 469
 posparto, 234
 premenstrual, 230
 y función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 423
 y progresión del cáncer, 423
 en la progresión del VIH, 466
- Costes
 de la atención médica en pacientes con diabetes, 171
 de la enfermedad de Alzheimer, 333
 del trastorno bipolar, 5
- Creatividad artística, terapias, 508-509
 llevar un diario, 510
 musicoterapia, 509
 terapia de la danza, 509-510
 terapia del color, 511
- CREB (*cAMP response element-binding protein*: proteína fijadora del elemento de respuesta al AMP cíclico), en la fisiopatología de los trastornos afectivos, 222
- Crisis
 epilépticas
 en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127t
 exacerbadas por antidepresivos, 401
 vitales, 163
- Criterios afectivos, y diagnóstico de depresión, 12
- Crítica, y depresión, 71
- CSDD (*Cornell Scale for Depression in Dementia*: Escala de Cornell de la depresión en la demencia), 339, 340t, 347, 357
- Cuestionario(s)
 autoevaluados, 417
 detección sistemática, 12
 desarrollo, 13
 de trastornos afectivos (MDQ: *Mood disorders questionnaire*), 6, 13
- Cuidadores
 en el diagnóstico de depresión de la enfermedad de Alzheimer, 345
 en enfermedad de Alzheimer, 338, 341
 para pacientes con depresión y enfermedad de Alzheimer, 349L 352, 354t, 323-324
- Cultura
 y capacitación del paciente, 160

papel en la psicopatología, 504
 Cumplimiento, terapéutico. *Véase también*
 Adherencia al tratamiento
 y depresión en la enfermedad de Parkinson,
 372
 en depresión relacionada con enfermedad
 cardiovascular, 279-281, 279t, 291
 Curva de tolerancia a la glucosa (CTG), 173
 Cushing, síndrome de, pérdida ósea en, 205, 207
 CHIP, estudio. *Véase Coping in Health and Illness*
Project (Proyecto sobre afrontamiento en la
 salud y la enfermedad)

D

Danza/movimiento, terapia, 510
 DBSA (*Depression and bipolar support alliance*:
 Alianza de apoyo a la depresión y el trastorno
 bipolar), 542
 encuesta de, 156-157, 160-161
 sobre satisfacción con el tratamiento, 158, 159t,
 160
 de nueva generación, 456-457, 469
 decisión de suspender, 358
 Declive funcional, en enfermedad de Alzheimer,
 343
 Déficit de atención con hiperactividad, trastorno de
 (TDAH), en el diagnóstico diferencial del
 trastorno bipolar pediátrico, 127
 tratamiento con estimulantes, 139
 Dehidroepiandrosterona (DHEA), 217, 218f, 471
 y depresión en pacientes infectados por VIH, 467
 y depresión perimenopáusica, 240
 en individuos infectados por VIH, 457
 sulfato (DHEA-S), en la progresión de VIH, 466
 Delavirdina, 459
 Delirium, 305
 Demencia, 305
 detección sistemática, 371
 en pacientes con enfermedad de Parkinson, 366,
 371
 prevalencia de depresión en, 336t
 Densidad mineral ósea (DMO)
 en individuos deprimidos, 197, 198
 en tratamiento con glucocorticoides, 207
 y TSH, 205
 Densitometría dual de rayos X (DEXA), medición
 de la densidad mineral ósea por, 198, 202, 215
 Dependencia. *Véase también* Nicotina,
 dependencia
 en la enfermedad de Alzheimer, 344
 en psicoterapia, 84

Depresión
 con características sintomáticas atípicas, 29
 como factor de riesgo, 290
 y comorbilidad médica, 5, 8-11
 complejidad metodológica de los ensayos
 clínicos en, 291
 costes para la sociedad, 5
 diferenciación entre unipolar y bipolar, 7
 durante la activación inmunitaria, 429-430
 efectos sobre el sistema inmunitario, 424, 425
 y embarazo, 119
 de la enfermedad de Alzheimer, 341, 357. *Véase*
también Alzheimer enfermedad de
 criterios diagnósticos, 341, 357
 criterios operativos, 342t-343t
 epilepsia como factor de riesgo de, 393
 falta de cumplimiento terapéutico, 421 y
 guías de práctica clínica, 49
 incumplimiento terapéutico, 422
 inducida por esteroides gonadales, 233
 manifestaciones físicas, 270, 271t
 medicina complementaria y alternativa,
 140-141
 en pacientes
 con cáncer, 413-414, 438
 con enfermedad cardiovascular
 diagnóstico, 285, 290
 tratamiento, 287-292
 con enfermedad de Parkinson, 368
 con patología médica, 417
 como parámetro de predicción de la progresión
 del cáncer, 421
 patología médica simultánea, 30
 pediátrica, 106
 características diagnósticas, 109-112
 diagnóstico diferencial, 112-115, 113t
 fisiopatología, 115-117
 procesos que causan, 115
 y suicidio, 107
 trastorno de ansiedad comórbido, 114
 trastornos de la conducta alimentaria
 asociados, 114-115
 perimenopáusica, 237-242
 comorbilidad, 242
 diagnóstico, 238
 diferencial, 240
 fisiopatología, 238
 prevalencia, 237-238
 pronóstico de, 242
 síntomas, 238
 tratamiento, 241-242

- posparto (DPP), 233
 - comorbilidad, 241-242
 - dinámica, 216, 219
 - pronóstico, 237
 - recaída, 236
 - y trastornos afectivos primarios, 243-244
 - tratamiento, 235
 - tristeza posparto (trastorno de adaptación con ánimo deprimido), 233
- postictus
 - y actividades de la vida diaria, 314f, 314-316, 326
 - deterioro cognitivo asociado, 315-317, 317f, 318f, 326
 - diagnóstico, 306, 309, 310t, 311
 - duración, 309, 310f, 311
 - factores de riesgo premórbidos, 313-314
 - formas, 326-327
 - localización de la lesión y, 313, 325
 - mortalidad asociada, 317-319, 319f, 326
 - prevalencia, 306, 307t-308t, 326
 - prevención, 323
 - tratamiento, 320, 321t, 322f, 322-323
- prepuberal, 105
- presentación, 7
- prevalencia, 4, 197
- como proceso yatrógeno, 400
- y progresión de enfermedad por VIH, 460-463, 462f
- pronóstico de salud desfavorable, 433
- y riesgo de enfermedad cardiovascular, 265, 266
- teorías conductuales, 69
- terapia cognitiva, 86t-87t. *Véase también* Terapia cognitiva
- terapia interpersonal para la depresión crónica, 70
- tratamiento
 - antidepresivos tricíclicos, 123
 - farmacoterapia, 118
 - ISRS, 118-122
 - psicoterapia, 124
- unipolar
 - detección sistemática, 13
 - epidemiología, 4-5
- vascular, 276
- Depresivo(s)
 - síndrome en pacientes con cáncer, 418. *Véase también* Cáncer, pacientes con
- trastornos (TD)
 - asociados a epilepsia, 389
 - marcadores predictivos, 432
- Derechos humanos, orientación hacia, en el proceso de recuperación, 543
- Desfibrilador automático implantable (DAI), efecto de los trastornos afectivos sobre, 273
- Desipramina
 - en individuos infectados por VIH deprimidos, 457
 - para pacientes oncológicos con depresión, 435
 - y parámetros neurohormonales, 272
 - como potenciador, 41
 - en trastorno depresivo mayor, 437
- Detección sistemática
 - para consumo de sustancias, 114
 - cumplimiento, 422
 - en el diagnóstico de depresión, 12
 - para trastornos afectivos, 158
- Deterioro cognitivo
 - en depresión postictus, 315-317, 317f, 318f, 326
 - en enfermedad de Alzheimer, 343-344
 - y síntomas maníacos relacionados con VIH, 453
- Determinismo recíproco, concepto, 75
- Dexametasona, test de supresión, 271
- Dextroanfetamina
 - en individuos infectados por VIH deprimidos, 457
 - como potenciador, 39
- DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona
- Diabetes
 - complicaciones, 171
 - cumplimiento terapéutico de los pacientes, 280
 - depresión en pacientes con, 10, 178
 - diagnóstico, 175
 - epidemiología, 171-172
 - tratamiento, 175-176
 - y desarrollo de depresión
 - atención clínica en, 175-178
 - carga de la enfermedad en, 172
 - factores biológicos específicos de la enfermedad, 174
 - factores sociales implicados en, 173
 - efectos de la depresión sobre, 174
 - intervenciones psicosociales, 178
 - opciones de tratamiento farmacológico, 177-178
 - en el tratamiento combinado, 178
 - factores de riesgo, 175
 - cardiovascular, 285
 - prevalencia, 171
 - trastornos afectivos y de personalidad en, 396
- Diagnostic Interview Schedule* (Programa de entrevista diagnóstica), 86t, 90

- Diagnóstico
 búsqueda de casos en, 11-12
 capacitación, 157-158
 desvelado posteriormente, 7
 dual, 529
 en entornos de atención primaria, 3
 obstáculos, 7
 y pacientes diagnosticados erróneamente, 5-6
 y presentación del paciente, 11
 retrasado, 6
- Diario, uso terapéutico de llevar un, 510
- Dieta, cumplimiento, 278
- Dinamarca
 estudio de
 abandono infantil, 189
 la depresión, 174
- Discapacidad(es)
 desarrollo, depresión asociada, 112
 discapacidad, en pacientes con trastorno bipolar I frente a bipolar II, 6
- Disforia premenstrual (DPM)
 comorbilidad, 242
 diagnóstico, 228
 fisiopatología, 229-232
 prevalencia, 227-228
 pronóstico, 233
 síntomas, 229, 230
 y trastorno(s) afectivo(s)
 estacional, 242-244
 primarios, 242-243
 tratamiento, 232-233
- Disfórico intercrítico, trastorno, 392
- Disfunción(es)
 interpersonales, modificación de, 75-76
 en pacientes con trastorno bipolar I frente a bipolar II, 25, 110t
- DISH (*Depression interview and structured Hamilton*: Entrevista de depresión y Hamilton estructurado), instrumento, 287
- Disulfiram, en el alcoholismo, 534
- Divorcio, y trastorno bipolar, 7
- DMAS (*Dementia mood assessment scale*: Escala de valoración del estado de ánimo en la demencia), 339t, 340
- DMO. Véase Densidad mineral ósea
- Dolor crónico
 de espalda
 depresión comórbida con, epidemiología, 483
 tratamiento, 484
- pélvico
 definiciones operativas, 492-493
 epidemiología, 491-492
 historia y abuso, 492-493
 presentación clínica, 491-492
 tratamiento, 493
- síndrome, 481
 antidepressivos, 483
 cefalea, 485-487
 depresión comórbida, 481-482, 492
 fibromialgia, 487-488 de
 modelo biopsicosocial, 490f
 modelos del impacto de la depresión sobre, 482-483
 síndrome de intestino irritable, 488-491
- Dopamina (DA)
 en la conducta de enfermedad, 428
 efectos en pacientes con enfermedad de Parkinson, 370
 en la fisiopatología de trastorno depresivo y la epilepsia, 395
 en trastorno depresivo mayor, 437
- Dosis de antidepressivos, 32
- Dosis-respuesta, cuantificación de la relación, 291
- Doxepina, y variabilidad de la frecuencia cardíaca, 274
- DPI. Véase Depresión postictus
- DPM. Véase Disforia premenstrual
- DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), 103, 390, 392, 522
- criterios
 codificados, 107
 diagnósticos del trastorno bipolar, 125
 de episodio depresivo mayor, 109
- crítica al, 107, 370
- en depresión relacionada con ictus, 306, 309
- sobre el diagnóstico de depresión, 6
- sobre enfermedad de Alzheimer, 337
- síndromes relacionados con la cultura en, 505
- síntomas depresivos enumerados en, 414, 415t
- trastorno depresivo mayor pediátrico en, 110-111
- sobre el parto, 233
- Duelo
 y depresión relacionada con VIH, 463-464
 intervención de grupos de apoyo en, 467
- Duloxetina
 para la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 351t
 efectos sobre el peso, 192t
 en fibromialgia, 487

en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 374, 378
 para pacientes deprimidos con diabetes, 176
 en trastorno depresivo mayor, 437

E

EA. *Véase* Alzheimer, enfermedad de
 ECA (*Epidemiologic Catchment Area*: Área de captación epidemiológica), estudio, 285, 530
 ECV. *Véase* Enfermedad cardiovascular
 Edad
 y depresión perimenopáusica, 240
 y efectos sobre los esteroides reproductivos, 225
 fértil, 239t
 en la obesidad comórbida con la depresión, 189
 EDM. *Véase* Episodio depresivo mayor
 Educación
 y capacitación, 160
 de los pacientes a través de la, 156
 de las familias, 162
 del paciente, y guías de práctica clínica, 53.
 Véase también Guías de práctica clínica
 en terapia cognitiva, 72
 Educador, el terapeuta como, 83
 Efavirenz, en pacientes infectados por VIH, 457
 efecto anticonvulsivo, 395
 Efectos secundarios, 31
 de los antidepresivos, 29
 de los antipsicóticos atípicos, 40
 y cambio de medicamentos, 35
 y capacitación del paciente, 161, 161f
 del tratamiento farmacológico, 31
 sobre la respuesta a un estímulo inmunitario, 328-429, 429f
 Efedra, 141
 Eficacia, 27-28
 establecida, 25
 Eje
 GH/IGF-1 (hormona del crecimiento/factor de crecimiento afín a la insulina-1), y formación de hueso, 207
 hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS)
 y depresión en pacientes infectados por VIH, 467
 en la depresión ligada a estrés, 191
 en depresión posparto, 235
 en disforia premenstrual, 230
 y disfunción inmunitaria, 424
 en dolor crónico, 482
 en la fisiopatología de los trastornos afectivos, 223

en el hipercortisolismo, 207, 208f
 impacto de la depresión sobre, 9
 y la inmunosupresión relacionada con la depresión, 424
 mortalidad asociada, 319
 en poblaciones de deprimidos, 271, 273, 423
 regulación por los esteroides reproductivos, 226
 de la respuesta al estrés, 282
 Ejercicio físico, 501
 en carga de depresión y trastorno bipolar, 142
 en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 352
 en depresión ligada con obesidad, 189
 en disforia menstrual, 230
 efectos secundarios potenciales, 141
 entrenamiento aeróbico, 521
 papel del, 141-142
 tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar, 141-142
 cumplimiento, 279
 como potenciador, 42
 Electroacupuntura, 519
 Electroencefalografía (EEG), en pacientes con enfermedad de Parkinson, 373
 Embarazo. *Véase también* Depresión posparto
 dinámica, 216-220
 función de la corteza suprarrenal, 227
 implicaciones terapéuticas, 119
 trastorno afectivo asociado, 244
 y tratamiento farmacológico, 48
 Emoción expresada, y recaída, 71-72
 Empirismo de colaboración en terapia cognitiva, 78
 Empleo y trastorno bipolar, 7
 en adicción a opiáceos, 532
 en pacientes con diabetes, 172
 en la depresión postictus, 315
 en disforia premenstrual, 229
 en dolor pélvico crónico, 492
 en enfermos de Parkinson con depresión, 373, 374 376t-377t, 378
 en la fibromialgia, 487
 en infarto de miocardio no mortal, 290
 en pacientes infectados por VIH, 449
 en síndromes de dolor crónico, 483
 Enfermedad
 cardiovascular (ECV)
 complejidad metodológica de los ensayos clínicos, 290-292
 depresión en pacientes con, 9, 265-270, 266t, 268t, 291

- agrupación de factores de riesgo, 283-286, 284t
- diagnóstico, 286, 290
- factores fisiopatológicos, 270, 271t
- factores psicosociales, 279-283, 279t,
- prevalencia, 265, 266t
- pronóstico, 267, 270
- relación de mecanismo, 267, 270f
- tratamiento, 287-292
- impacto de la depresión sobre, 268t
- crónica, y depresión, 425
- mental
 - información, 157
 - recuperación, 540
- de Parkinson (EP)
 - depresión en
 - déficit de B₁₂ asociado a, 371
 - déficit de testosterona asociado a, 372
 - epidemiología, 365-367
 - escalas de valoración, 373
 - etiologías, 367-368
 - evolución, 366
 - factores de riesgo, 366
 - hipotiroidismo asociado a, 371
 - homocisteinemia asociada a, 371-372
 - impacto de los trastornos afectivos
 - comórbidos sobre, 366-367
 - naturaleza reactiva de, 367
 - neurodegenerativa, 367
 - trastornos bipolares de, 366
 - tratamiento, 373-380, 376t-377t
 - psicosis asociada a, 375
 - psicoterapia, 378
 - trastornos afectivos
 - criterios diagnósticos, 368-369
 - diagnóstico, 368, 372, 378
 - fármacos antidepressivos, 373-375, 376t-377t, 378
 - con patología médica comórbida, 371, 378
 - presentación, 367-368
 - tratamiento
 - cirugía de ablación para, 370
 - efectos sobre el estado de ánimo y la conducta, 369-370, 378
 - estimulación cerebral profunda, 370
 - medicamentos, 370
- ENRICHD (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*): potenciación de la recuperación en cardiopatía isquémica, 287, 290
- Ensayos clínicos de asignación aleatoria de cambio de medicación, 37
 - comparación entre terapia cognitiva y farmacoterapia, 84-85, 86t-87t
 - controlados con placebo, litio en, 38
 - escalas empleadas, 86t-87t, 88, 89
 - intervención psicológico-educativa, 96
 - proceso de terapia cognitiva, 97
 - de la terapia interpersonal, 124
 - de la terapia psicodinámica breve, 43
 - ISRS en, 118, 120t-121t, 122
- Entornos
 - psiquiátricos, estudios en, guías de práctica clínica, 54
 - de salud mental, pacientes deprimidos en, 3
- Envejecimiento, 289f
- Eosinofilia-mialgia, síndrome de, 516
- EP. Véase Enfermedad de Parkinson
- Epidemiología
 - abuso de sustancias comórbido con trastornos afectivos, 529-530 del
 - de la depresión
 - en atención primaria, 4
 - en la enfermedad de Alzheimer, 336, 336t
 - de la diabetes asociada a depresión, 171
 - de la enfermedad cardiovascular y depresión, 265
 - genética, 189
- Epilepsia
 - antecedentes de depresión, 394
 - depresión en
 - alteraciones en la amígdala en, 398
 - anomalías del lóbulo frontal, 399-400
 - antidepressivos para, 402-404
 - aspectos epidemiológicos, 389-390
 - y atrofia del hipocampo, 396-398
 - y calidad de vida, 393, 404
 - causas psicosociales, 400-401
 - clasificación, 390
 - disfunción de los neurotransmisores en, 395-396
 - estructuras neuroanatómicas, 396
 - predisposición genética, 399
 - presentaciones clínicas, 390-394
 - relación bidireccional, 393-394, 414
 - síntomas
 - en la crisis, 390-391
 - intercríticos, 392
 - poscríticos, 391-392
 - precríticos, 390
 - totalidad del foco epileptógeno en, 400
 - tratamiento, 401-404
 - en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127t

- mioclónica juvenil, trastornos afectivos y de personalidad en, 396
- síntomas depresivos asociados a, 393
- temporal, 393, 396, 397, 398
 - anomalías del lóbulo frontal, 398
 - atrofia del hipocampo, 396-398
 - trastornos afectivos y de personalidad, 396
- Episodio
 - afectivo, duración, 125-126
 - depresivo mayor (EDM), 47, 103
 - pediátrico, examen del estado mental, 113
 - síntomas, 112
 - maníaco
 - criterios diagnósticos, 104t
 - definición según DSM, 125
- Epstein-Barr, virus (VEB), 424
- ERK-MAP (*Extracellular signal-regulated kinase/mitogen activated protein kinase*: proteincinasa regulada por señales extracelulares/proteincinasa activada por mitógenos), en la fisiopatología de los trastornos afectivos, 222
- Escala
 - de ajuste social, 228
 - de autovaloración, 394
- Escitalopram
 - cuestiones de dosificación, 32
 - para la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 351t
 - en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 375
- Esclerosis múltiple, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127t
- Escribir, como terapia, 510
- Especialista en el tratamiento de la depresión, 54
- Esperanza
 - definición, 541
 - como principio de recuperación, 541
- Esquemas
 - compensadores, 80
 - reactivación, 79-80
 - disfuncionales, 98
 - hipervalentes, 78
 - del contenido, 79
 - desactivación, 78
 - modificación, 98
 - propiedades, 78
- Estabilizadores del ánimo, 131
 - en adicción a opiáceos, 532
 - durante el embarazo, 244
 - en pacientes infectados por VIH, 458-459
- Estado
 - de ánimo, alteraciones en la enfermedad de Alzheimer, 343
 - de ánimo/ansiedad/cognición, síndrome de, 430-431
- Estatinas, cumplimiento del tratamiento con, 280
- Esteroides ováricos, y flujo sanguíneo cerebral, 225
- Esteroides
 - gonadales, 220, 220f, 221
 - en la depresión posparto, 233, 234
 - en la disforia premenstrual, 231
 - y fisiopatología de los trastornos afectivos, 224-227
 - manía causada por, 128
 - sexuales, y trastorno depresivo mayor, 98. *Véase también* Esteroides gonadales
 - uso crónico, 207
- Estigmatización, 7
 - de la obesidad, 189-190
 - que rodea a los fármacos psiquiátricos, 156
 - de los trastornos afectivos, 158
- Estilo de vida
 - saludable, opciones, 279
 - sedentario, 9
- Estimulación
 - cerebral profunda, en el tratamiento de la enfermedad Parkinson, 371
 - magnética transcraneal (TMS: *transcranial magnetic stimulation*), 501
 - repetitiva (rTMS: *Repetitive transcranial magnetic stimulation*), 55, 378
 - seguridad, 519
 - tratamiento con, 518
 - del nervio vago, 55
- Estimulantes. *Véase también* Psicoestimulantes
 - adicción a
 - depresión y
 - síntomas asociados, 532
 - tratamiento, 533
 - como potenciador, 39
 - tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) con, 139
- Estradiol
 - en depresión
 - perimenopáusica, 240
 - posparto, 233, 236
 - en disforia premenstrual, 229
 - durante el período posparto, 219
 - proceso neuroregulador, 225
 - transportador de serotonina inhibido por, 224

- Estrategias, algoritmos, 49
- Estrés
- asociado a osteoporosis, 203
 - “crónico”, paradigma del, 401
 - definición biológica, 281-282
 - y depresión
 - en la epilepsia, 400
 - ligada a la obesidad, 190
 - y enfermedad cardiovascular ligada a depresión, 279*t*, 281-283
 - en pacientes oncológicos, 425
 - postraumático, trastorno por (TEPT), 481
 - alcoholismo asociado, 535
 - y antecedentes de abuso, 484
 - fibromialgia, 488 y
 - y progresión del VIH, 464
 - y progresión del VIH, 463-466
- Estrógenos
- y actividad de CREB, 225
 - para la depresión perimenopáusicas, 239-242
 - en disforia premenstrual, 231
 - papel en el embarazo, 219
 - como potenciadores, 40
- Estudio MacArthur del envejecimiento con éxito, 203
- Etanercept, 438
- Ética, problemas en los ensayos clínicos sobre depresión, 291
- etiquetado, 118
 - efectos adversos asociados, 118-119
- Evolución
- ensayos clínicos, 291
 - controlados de asignación aleatoria, 95
 - medición, 33
 - recuperación, 540
- Éxito, en la terapia cognitiva, 80
- Expectativas, y capacitación del paciente, 167
- Experiencia consciente, monitorización activa, 74
- F**
- Factor(es)
- VIIc, en individuos deprimidos, 278
 - VIII, actividad, 279
 - de confusión médicos, en entornos institucionales, 353, 357
 - liberador de corticotropina (CRF: *corticotropin-releasing factor*), en pacientes deprimidos, 271
 - de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), y conducta de enfermedad, 426
 - y depresión, 274-275
 - neurotrófico derivado del cerebro (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*), en la fisiopatología de los trastornos afectivos, 222
- Familia y paciente, implicación, 162
- fármacos adyuvantes combinados, 31-32
- Fármacos antiepilépticos. *Véase* Antiepilépticos, fármacos
- Farmacoterapia. *Véase también* Medicación; medicamentos específicos
- frente a psicoterapia, 84
 - para la depresión
 - efectos sobre el peso, 191-192, 192*t*
 - en pacientes con enfermedad cardiovascular, 288
 - y síntomas depresivos, 287
- Fase
- luteínica, en disforia premenstrual, 228
 - de mantenimiento, del tratamiento, 23*f*, 24, 48
 - eficacia, 47-48
 - indicaciones, 47
- Fatiga
- crónica, síndrome de, 487
 - mediada por citocinas, 438
- FDA (*Food and Drug Administration*): Administración de alimentos y fármacos)
- y etiquetado de antidepresivos, 118
 - medicación aprobada por, 132
- Feighner, criterios diagnósticos de, 95
- Fenelzina, 37
- Feniletilamina (PEA), 517
- Fenitoína, y pérdida ósea, 204
- Feto, producción de esteroides hormonales en, 217
- Fibrinógeno, y depresión, 276, 277
- Fibrinólisis, en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, 278
- Fibromialgia
- criterios diagnósticos, 487
 - etiología, 487
 - síntomas, 488
 - y trastornos afectivos comórbidos, 487
 - tratamiento, 488
- Fluidez verbal, en enfermedad de Alzheimer, 344
- Fluoxetina
- y aprobación por la FDA, 132
 - cuestiones de dosificación, 32
 - en depresión
 - de la enfermedad de Alzheimer, 347, 349*t*, 350
 - postictus, 320, 322
 - efectos sobre el peso, 192*t*

la respuesta a un estímulo inmunitario, 428-429, 429f

en ensayos clínicos, 120t-121t,
controlados de asignación aleatoria, 118

en fibromialgia, 487

impacto sobre los niveles de glucosa, 177

interacciones farmacológicas, 29

en mujeres, 285

en pacientes
deprimidos con diabetes, 176
con enfermedad de Parkinson y depresión, 376t
infectados por VIH, 454-457, 469
oncológicos con depresión, 434, 437
como potenciador, 41
y variabilidad de la frecuencia cardíaca, 274

Fluvoxamina
efectos sobre el peso, 192t
en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión, 376t

Fobia social, alcoholismo asociado, 535

Folato, suplementos, 280

Formulación de caso, en terapia cognitiva, 72, 76

Formulario de valoración diaria (*Daily Rating Form*), para pacientes con disforia premenstrual, 232

Fosfolípidos, 208

Fototerapia, 521

Fracturas osteoporóticas, 198

Francia, trastorno bipolar, 5

Frecuencia cardíaca, impacto de la depresión sobre, 9. Véase también Enfermedad cardiovascular

Fumar, 8. Véase también Nicotina, dependencia y riesgo cardiovascular, 283, 284t
depresión asociada a, 270

Función plaquetaria
impacto de la depresión sobre, 9, 277
mortalidad asociada, 319
en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, 278

Funcionamiento ejecutivo en enfermedad de Alzheimer, 337

G

GABA, ácido gammaaminobutírico
en disforia premenstrual, 229, 230
en la fisiopatología del trastorno depresivo y la epilepsia, 395

Gabapentina, como antiepiléptico nuevo, 136

Gage, Phineas, 130

Gastroenterología
estrategias de tratamiento psicológico, 490-491
síndrome de intestino irritable, 490
trastorno funcional, 489

GDS (*Geriatric depression scale*: Escala de depresión geriátrica), 339t, 340, 357, 369, 373

Gemelos, estudios
de depresión y apoyo social, 281
de obesidad, 185
de la pérdida ósea, 206
sobre estrés y depresión, 282

Género, diferencias de. Véase también Hombres; Mujeres
depresión relacionada con el cáncer en, 420
en obesidad comórbida con depresión, 187, 187t, 188, 188f, 285
en la pérdida ósea, 202
en prevalencia de depresión, 197

Genes-ambiente, interacciones, en obesidad comórbida con depresión, 189, 189f

Genética
de la depresión y la epilepsia, 399
del trastorno bipolar, 151

Gestión
de casos, en entornos de atención primaria, 3
de enfermedad crónica, modelo de, 14, 49

Gestor de los cuidados
en entornos de atención primaria, 15
función, 16

GHQ (*General Health Questionnaire*: Cuestionario general de salud), 203, 288

Gingko biloba, para síntomas de depresión, 516

Glándula suprarrenal, en la depresión, 271

Glucocorticoides
depresión asociada, 420
en pacientes infectados por VIH, 468
pérdida ósea asociada, 205
y progresión del cáncer, 423

Glucosa, niveles, efecto de los antidepresivos sobre, 176

Gonadotropina
coriónica humana (hCG: *human chorionic gonadotrophin*), 216, 231
niveles, en la depresión perimenopáusica, 240

Grasa corporal, distribución, 188

Grupos de apoyo, por compañeros, 162-163

GSK-3-beta, actividad y estrógeno, 225

Guías de práctica clínica
definición, 49
eficacia, 53-54
puesta en práctica, 52-53

H

- Habilidades, desarrollo de, 169
vital, 163-164
- Hamilton, escala de depresión, 88, 89, 95, 290, 314, 322*f*, 369, 461, 462, 463
puntuación del cambio, 288, 320, 337, 340, 339*t*, 357, 416, 417, 474
- Heterogéneo, trastorno depresivo mayor como síndrome, 55
- HHS. *Véase* Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), en disforia premenstrual, 230
- Hidrocortisona, y depresión en pacientes infectados por VIH, 468
- 5-Hidroxitriptófano (5-HTP), como terapia de la depresión, 516. *Véase también* Triptófano
- Hierba(s)
medicinales, terapia con, 460, 501, 511
de San Juan, 502, 512-514
compuestos activos identificados, 513
efectos clínicos, 513-514
efectos neuroendocrinos, 513
interacciones con fármacos, 514
en pacientes con infección por VIH, 459
- Hipercoagulabilidad, en depresión ligada a la enfermedad cardiovascular, 271*t*, 278, 291
- Hipercolesterolemia, como factor de riesgo cardiovascular, 285
- Hipercortisolemia, en pacientes deprimidos, 271
- Hipercortisolismo, 198
metabolismo del calcio afectado por, 206
pérdida ósea inducida por, 206
en pérdida ósea ligada a trastorno depresivo mayor, 197
- Hiperparatiroidismo, asociado a depresión, 203
- Hipersensibilidad retardada, respuestas de pruebas cutáneas, 425
- Hipertensión
y cumplimiento terapéutico, 278
depresión asociada, 270, 272
como factor de riesgo cardiovascular, 284
- Hipertiroidismo, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
- Hipnóticos, caídas y fracturas asociadas, 204
- Hipocampo, atrofia en epilepsia con depresión, 396-397
- Hipófisis, en la depresión, 271
- Hipófiso-ovárica, función, en la depresión perimenopáusica, 240
- Hipogonadismo, 198
- Hipótesis
de la depresión y el dolor crónico
antecedente, 482
de la cicatriz, 482
de la consecuencia, 482
independiente, 482
enseñanza de la puesta a prueba de, 97
- Hipotiroidismo, en enfermedad de Parkinson, 371
- Hispanos, uso de la medicina complementaria y alternativa por, 504
- Historia paralela, en el diagnóstico de depresión, 109, 110
- Holanda
estudio de depresión, 172
estudio epidemiológico psiquiátrico, 4
MIND-IT en, 289
- Holter, monitorización con, 282
- Hombres, enfermedad cardiovascular, 267. *Véase también* Diferencias de género; Mujeres
- Homeopatía, 502
- Homocisteína
en enfermedad de Parkinson, 371
como factor de riesgo cardiovascular, 286
- Homosexuales, varones, trastornos afectivos en, 450, 469
- Homovánico, ácido, en disforia premenstrual, 230
- Hormona(s). *Véase también* Esteroides gonadales
de crecimiento (GH)
déficit, 198
en depresión posparto, 233
en la depresión perimenopáusica, 240
esteroideas. *Véase también* Esteroides gonadales
acción, 220
producción fetal, 217, 218*f*,
vías de síntesis, 218*f*
- estrógenos, 40
foliculoestimulante (FSH), 215, 216
en la depresión perimenopáusica, 240
en la disforia premenstrual, 229
liberadora de corticotropina (CRH), 424
en conducta de enfermedad, 427
depresión mayor, 432 y
hiperactividad de la depresión mayor, 430
e hipercortisolismo, 207, 208*f*
en pérdida ósea relacionada con trastorno depresivo mayor, 197
placentaria, 219
liberadora de gonadotropinas (GnRH), 215
luteinizante (LH), 215, 216, 228
tiroideas, como potenciadores, 38

I

- IAM. *Véase* Infarto de miocardio
- Ictus. *Véase también* Depresión postictus
y apoyo social, 281
depresión después del, 10
en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar
pediátrico, 127*t*
efectos de la depresión sobre el pronóstico de,
319-320
incidencia, 305
localización de la lesión, 313, 327
manía después del, 323-326
- Imagen nuclear, en pacientes con enfermedad de
Parkinson, 373
- Imaginería guiada, 507
- IMAO. *Véase* Inhibidores de la monoamino oxidasa
- IMC. *Véase* Índice de masa corporal
- Imipramina, 37
comparada
con hierba de San Juan, 514
con SAMe, 514
en la depresión de la enfermedad de Alzheimer,
348*t*, 349*t*
en ensayos clínicos, 84, 85-91, 86*t*-87*t*
para pacientes oncológicos con depresión, 435
en personas infectadas por VIH, 454, 467
y prevención de recaídas, 92
y tratamiento de segunda línea, 36
- IMPACT (*Improving Mood-Promoting Access to
Collaborative Treatment*: Mejoría del acceso al
tratamiento en colaboración para promover el
estado de ánimo), 54
- «Impotencia aprendida», fenómenos de, 69
- Inactividad, como factor de riesgo, 174
- Incumplimiento terapéutico. *Véase también*
Adherencia; Cumplimiento
de los pacientes con cáncer, 421
el problema de, 9
riesgo, 280
- Índice de masa corporal (IMC), 185
y depresión, 187, 187*f*
y experiencias adversas en la infancia, 188-189
y neuroticismo, 187
- Indinavir, en pacientes infectados por VIH, 457,
458, 460
- Indios
navajos, uso de la medicina complementaria y
alternativa por, 505
norteamericanos/nativos de Alaska, uso de la
medicina complementaria y alternativa por,
505
- Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), 430
en conducta de enfermedad, 428
y depresión mayor, 431
- Industria farmacéutica, y ensayos clínicos
controlados de asignación aleatoria, 119
- Infarto de miocardio (IAM)
y apoyo social, 281
y depresión, 267, 276
y problemas de cumplimiento, 279-280
- Inflamación
en depresión ligada a enfermedad cardiovascular,
271*t*, 274-277, 291
impacto de la depresión sobre, 9
- Infliximab, 438
- Informes autorreferidos, 34
- Infradosificación, 32
- Ingresos económicos, y trastorno bipolar, 7
- Inhibidores
de acetilcolinesterasa, tratamiento de la
enfermedad de Alzheimer, 334
de monoamino oxidasa (IMAO), 24
contraindicaciones, 122
eficacia, 37
manía inducida por, 140
de la recaptación de serotonina-noradrenalina
(IRSN), 28
en dolor crónico, 483
en fibromialgia, 487
selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS),
28
y caídas y fracturas, 204-205
cambio
entre, 36
de las sustancias antiguas a, 37
contraindicaciones, 123
cuestiones de dosificación, 32
decisión de suspender, 357-358
en depresión
de la enfermedad de Alzheimer, 350
de la enfermedad de Parkinson, 378
posparto, 236
en disforia premenstrual, 231-233
dolor crónico, 483 en
efectos secundarios, 122
extrapiramidales, 374
sobre el peso, 192*t*
ensayos clínicos, 120*t*-121*t*
controlados de asignación aleatoria, 118
en fibromialgia, 487
y función plaquetaria, 277
manía causada por, 128, 139

- mecanismo, 122
 - monitorización, 122
 - y niveles de glucosa plasmática, 173
 - para pacientes
 - deprimidos con diabetes, 176, 177, 178
 - deprimidos con epilepsia, 403
 - con enfermedad de Parkinson y depresión, 373, 376*t*-377*t*, 374
 - infectados por VIH, 449, 455-456, 469
 - revisión basada la evidencia, 119, 120*t*-121*t*, 122
 - el síndrome de intestino irritable, 491
 - en trastorno
 - bipolar pediátrico, 140
 - depresivo mayor, 117
 - y variabilidad de la frecuencia cardíaca, 274
 - Inmigrantes coreanos, uso de la medicina complementaria y alternativa por, 505
 - Inmunoterapia, 275
 - Inositol, 517
 - fosfato, vía, 131, 133
 - Insuficiencia hepática, asociada con valproato, 135
 - Insulinorresistencia, estado de, en trastorno depresivo mayor, 173
 - Interacciones mente/cuerpo, en trastornos afectivos, 142
 - Interferón-alfa (IFN-alfa), 431
 - depresión asociada con, 420, 433
 - y depresión mayor, 431
 - efectos secundarios neuropsiquiátricos, 428
 - Interleucina
 - 1(IL-1)
 - y conducta de enfermedad, 426
 - y depresión, 274
 - 2 (IL-2)
 - depresión asociada, 420
 - y síntomas depresivos, 426
 - 6 (IL-6)
 - y conducta de enfermedad, 426
 - depresión asociada a, 207, 421
 - Intestino irritable, síndrome de (SII)
 - enfoque biopsicosocial del tratamiento, 489-491
 - epidemiología, 488-489
 - etiología, 446
 - y patología psiquiátrica comórbida, 489
 - como síndrome de dolor crónico, 490, 490*f*
 - tratamiento psicofarmacológico, 491
 - Investigación
 - empírica, 73
 - de enfermería, 520
 - neuropsiquiátrica, en trastorno bipolar, 129
 - Irritabilidad
 - de la depresión
 - en enfermedad de Parkinson, 372
 - intercrítica, 392
 - pediátrica, 111
 - diagnóstico, 125
 - diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 128
 - relacionada con el ciclo menstrual, 231
 - Isoenzimas P450, sistema de, inhibición por los antidepresivos, 29
 - Isquemia miocárdica, y estrés mental, 282
 - ISRS. *Véase* Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- J**
- Japoneses, y síntomas de depresión, 505
 - JHFI (*Johns Hopkins functioning inventory*: Inventario funcional de Johns Hopkins), 314*f*
- K**
- Kava kava, 517
 - Ketoconazol, en el tratamiento de la osteoporosis, 206
 - Klein-Levin, síndrome de, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
 - Klinefelter, síndrome de, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
- L**
- Lamotrigina (LTG)
 - en adicción a opiáceos, 532
 - como antidepresivo, 42
 - y aprobación por la FDA, 132
 - efectos sobre el peso, 192*t*
 - en modelos animales de epilepsia, 396
 - como nuevo antiepiléptico, 136
 - Lavendula, 517
 - Leptina, inhibición del tejido óseo por, 208
 - Lesión cerebral,
 - depresión asociada, 311
 - depresión después de, 305. *Véase también* Depresión postictus
 - Leucocitos, recuento, y depresión relacionada con el cáncer, 424
 - Leuprorelina, depresión asociada, 420
 - Levodopa, efectos sobre los pacientes con enfermedad de Parkinson, 370
 - Linfocitos T, y progresión del VIH, 460

Lista de control de los cuidados de soporte

(*Supportive care checklist*),

para el cuidador, 355*t*

para el paciente, 356*t*

Litio

en adicción a opiáceos, 533

y aprobación por la FDA, 132

contraindicaciones, 134

efecto(s)

intracelular, 131

secundarios, 133-134

sobre el peso, 192*t*

en estudio controlado con placebo, 96

hiperparatiroidismo asociado, 204

en manía después del ictus, 326

mecanismo de acción, 133

monitorización, 133

niveles terapéuticos, 134

en pacientes

con epilepsia, 403

con infección por VIH, 458

como potenciador, 38, 137

revisión basada en la evidencia, 133

Lobectomía anterotemporal, trastorno depresivo

después de, 400

Lóbulo

frontal, estructuras, en trastorno bipolar, 129, 130

temporal, estructuras, en el trastorno bipolar, 130

Lumbalgia. *Véase* Dolor de espalda crónico

Luminoterapia, para el trastorno afectivo estacional, 521

Lupus eritematoso sistémico en el diagnóstico

diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*

M

MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*: Estudio multicéntrico de cohortes de SIDA), 461

MADRS (*Montgomery-Asberg depression rating scale*: Escala de depresión de Montgomery-Asberg), 339*t*, 340, 369, 417

Maestría, en terapia cognitiva, 80-81

Manejo clínico, 43

Manía

alteraciones del sueño características de, 131

después de ictus

correlaciones anatómicas, 324-325, 325*f*

duración, 326

factores de riesgo, 325

mecanismo, 325

prevalencia, 323-324

síntomas, 325, 326*f*

tratamiento, 326

diagnosticada en niños, 124

inducida por medicación, 139

e inmunodeficiencia, 458

irritabilidad, 111

en personas infectadas por VIH, 453

procesos que causan, 127-128

Maníaco, síndrome, secundario a infección por VIH, 453

Mantenimiento preventivo, 158

Maprotilina, comparada con hierba de San Juan, 514

Marcadores inflamatorios, y depresión de la

enfermedad de Alzheimer, 345

Marihuana, dependencia de, 536

Marisco, 517

Masaje

terapéutico, 473

terapia, 501, 503, 520

MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*). *Véase*

Cuestionario de trastornos afectivos, 6, 13

Medicación. *Véase también medicación específica*

adyuvante, 31

combinada con psicoterapia

eficacia, 45

indicaciones, 44-45

tratamiento secundario después de, 46

duración, 33

efectos secundarios, 31

en ensayos únicos controlados de asignación

aleatoria, 21

fase

de continuación

eficacia, 46

indicaciones, 46

y prevención de recaídas, 92

suspensión, 47

de mantenimiento

eficacia, 47-48

indicaciones, 47

problemas de tratamiento con, 48

suspensión de la medicación, 48

medición del resultado de, 33-34

potenciación

de la adherencia, 31

frente a cambio, 35

opciones, 37-43

práctica, 30, 33

problemas de dosificación, 32

respuesta insatisfactoria, 30-31

síntomas de manía causados por, 128

tratamientos secundarios, 34-35

- Medicina
 ayurvédica, 502, 520
 complementaria y alternativa (MCA), 140-141, 422, 501
 definición, 502
 para la depresión, 522
 acupuntura, 519
 aromaterapia, 508
 DHEA, 517
 efecto placebo en, 505-506
 entrenamiento con ejercicio aeróbico, 521
 epidemiología, 502-504
 estimulación magnética transcraneal (TMS), 518
 ginkgo biloba, 515-516
 5-hidroxitriptófano, 516
 hierba de San Juan, 512-514
 imaginiería guiada, 507
 kava kava, 517
 lavendula, 517
 meditación, 506-507
 oración, 508
 en poblaciones
 ancianas, 503
 étnicas, 504-505
 Reiki, 519
 restricciones dietéticas, 512
 SAME (S-adenosil metionina), 514-515
 suplementos dietéticos, 517
 tacto terapéutico, 519-520
 terapia(s)
 artísticas creativas, 508
 con hierbas medicinales, 502, 512
 de masaje, 520
 de relajación, 507
 con vitaminas, 511-512
 yoga, 507-508
 modalidades diversas, 502
 pacientes que buscan, 422
 tradicional china, 502, 520
- Médicos
 de atención primaria, 3, 33
 y capacitación del paciente, 166
 «Medio hospitalario», 88
 Meditación, como medicina complementaria y alternativa, 506
 Menopáusicas, terapia hormonal sustitutiva en mujeres, 225
 MES (*Melancholia scale*: Escala de melancolía), 320
 Metabólico, síndrome, 138
 Metadona, mantenimiento, para adicción a opiáceos, 532
- Metilfenidato
 para la depresión
 de la enfermedad de Alzheimer, 351t
 postictus, 322
 en individuos infectados por VIH y deprimidos, 457-458
 como potenciador, 39
- Método científico, y activación conductual, 76
- Mexicano-norteamericanos
 efectos de la depresión sobre la diabetes en, 174
 uso de la medicina complementaria y alternativa por, 504
- M-HART (*Montreal Heart Attack Readjustment Trial*: Ensayo de readaptación al ataque cardíaco de Montreal), 289
- Mianserina
 en pacientes
 epilépticas con trastorno depresivo mayor, 402
 oncológicos con depresión, 435
- Midazolam, en disforia premenstrual, 229
- Midtown Manhattan Study* (estudio del centro de Manhattan) de obesidad y depresión, 188f
- Miedo, y adherencia tratamiento, 422
- Mifepristona, en disforia premenstrual, 230
- Migrañas, 485, 486. Véase también Cefaleas
- Milnacipran, en trastorno depresivo mayor, 437
- MIND-IT (*Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial*: Ensayo clínico de intervención de infarto de miocardio y depresión), 289
- Mini-examen del estado mental (MMSE: *Mini-mental status examination*), 371, 373
- Mirtazapina
 cambio de ISRS a, 36-37
 en depresión
 de la enfermedad de Alzheimer, 350, 351t
 de la enfermedad de Parkinson, 378
 efectos sobre el peso, 192t
 eficacia, 37
 para pacientes
 con cáncer y depresión, 435, 437
 deprimidos con diabetes, 176
 con enfermedad Parkinson y depresión, 374
 infectados por VIH, 456
 como potenciador, 41
- Moclobemida, en la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 348t
- Modafinil
 adicción a estimulantes, 534 en
 como potenciador, 40
- «Modelo de retroacción circular», 70

- Monoaminas, en la conducta de enfermedad, 428
- Monoaminérgica, actividad, en la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 344
- Mortalidad, asociada a depresión, 317, 326
- Motores, síntomas, e ISRS, 374, 375
- MSE (*Mental status examination*: Examen del estado mental), 108t
- Mujeres. *Véase también* Diferencias de género; Sistema endocrino reproductor
- antecedentes de abuso, 484
 - caídas en deprimidas, 202
 - con depresión
 - mayor, 207
 - relacionada con el cáncer, 420
 - con diabetes, 173
 - enfermedad cardiovascular, 267
 - infectadas por VIH, 451, 456
 - depresión, 10-11, 43
 - progresión de la enfermedad, 463
 - latinoamericanas, uso de la medicina complementaria y alternativa por, 505
 - de raza negra, uso de la medicina complementaria y alternativa por, 504
 - síntomas depresivos, 4
 - y trastornos afectivos relacionados con el sistema endocrino reproductor, 243
- N**
- Naltrexona
 - en adicción a opiáceos, 532
 - en alcoholismo, 535
- National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM: Centro estadounidense de medicina complementaria y alternativa), 140, 141, 502, 514
- National Health Epidemiologic Follow-up Study* (Estudio de seguimiento epidemiológico estadounidense de salud), 188
- National Health Interview Survey* (Encuesta de la entrevista estadounidense de salud), 171
- National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI: Instituto estadounidense del corazón, el pulmón y la sangre), 290
- National Institute of Mental Health* (NIMH: Instituto estadounidense de salud mental), 119, 265, 514
- National Institutes of Health* (NIH: Institutos estadounidenses de la salud), 502
- National Institutes of Health Clinical Center* (NIHCC: Centro clínico de los institutos estadounidenses de la salud), 203
- Naturópatas, médicos, 503
- Naturopatía, 502, 520
- NCS (*National Comorbidity Survey*: Encuesta estadounidense de comorbilidad), 4, 243, 530
- Nefazodona
 - para pacientes
 - deprimidos con diabetes, 177
 - con enfermedad de Parkinson y depresión, 375, 377t
 - infectados por VIH, 456
- Neoplasias, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127t. *Véase también* Pacientes oncológicos
- Neurodegenerativo, proceso, de la enfermedad de Parkinson, 367
- Neuroimagen
 - en depresión
 - de la enfermedad de Alzheimer, 345
 - de pacientes con enfermedad de Parkinson, 373
 - técnicas, 129
- Neurolepticos, en pacientes infectados por VIH, 458
- Neuroticismo, rasgo de personalidad, y depresión postictus, 314
- Neurotransmisores
 - en modelos animales de epilepsia, 395
 - receptores de hormonas esteroideas activados por, 222
 - terapia del color, 511 en
 - y trastornos afectivos, 222
- NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*: Encuesta estadounidense de salud y nutrición), 174, 186, 188, 284
- Nicotina,
 - dependencia
 - depresión con
 - fisiopatología, 530-531
 - prevalencia, 530
 - tratamiento, 531
 - síndrome de abstinencia, 530, 531t
 - terapia sustitutiva, 530
- Nifedipino, y estrés mental, 283
- NIMH *Collaborative study* (Estudio de colaboración de NIMH), 85. *Véase también* *National Institute of Mental Health*
- NIMH-TDCRP (*Treatment of Depression Collaborative Research Project*: Proyecto de investigación en colaboración sobre el tratamiento de la depresión), 85, 99
- Niños. *Véase también* Trastorno bipolar pediátrico
- diagnóstico de la depresión en, 107-115
- episodio depresivo mayor, 109

- trastornos
 - afectivos, 105
 - de conducta alimentaria, 114
 - valoración
 - en consulta, 107, 108*t*
 - psiquiátrica, 114
 - Nivel socioeconómico, y obesidad comórbida con depresión, 188, 188*f*
 - Noradrenalina (NA), 437
 - en acupuntura, 519
 - en conducta de enfermedad, 428
 - en depresión, 272
 - de la enfermedad de Alzheimer, 345
 - en disforia premenstrual, 230
 - en la fisiopatología del trastorno depresivo y la epilepsia, 394
 - en pacientes con fibromialgia, 487
 - en seres humanos con epilepsia, 396
 - y sistema de la sustancia gris periacueductal, 482, 483
 - Normalización forzada, fenómeno de, 400
 - Nortriptilina
 - para depresión
 - de la enfermedad de Alzheimer, 351*t*
 - postictus, 315, 320
 - disfunción plaquetaria, 278
 - en pacientes
 - con diabetes, 176
 - con enfermedad de Parkinson y depresión, 377*t*
 - para síntomas depresivos, 176
 - NPI (*Neuropsychiatric Inventory*: Inventario neuropsiquiátrico), 335, 340
 - NRS (*Neurotoxicity rating scale*: Escala de valoración de la neurotoxicidad), 417
 - Nueva York, ciudad, encuesta de salud a los residentes de, 172
- O**
- Obesidad
 - definición, 185
 - como factor de riesgo, 175
 - cardiovascular, 285
 - ligada a la depresión, 185-186, 193
 - actividad física, 190
 - por las burlas, 190
 - conducta alimentaria desordenada y, 190
 - edad, 188
 - estrés como mediador, 191
 - y experiencias adversas en la infancia, 189
 - género, 187, 187*t*, 188, 188*f*
 - y gravedad
 - de la depresión, 186
 - de la obesidad, 186
 - impacto del nivel socioeconómico, 188
 - interacciones entre genes y ambiente, 189, 189*f*
 - tratamiento, 191-192, 192*t*
 - variables
 - mediadoras, 186*t*, 190
 - moderadoras, 186-189, 186*t*
 - patogenia, 185
 - tratamiento, 191-192, 192*t*
 - Objetivos
 - capacitación a través de la fijación de, 165
 - del tratamiento, en terapia cognitiva, 72
 - Obsesivo-compulsivo, trastorno (TOC), depresión acompañada por, 29
 - Olanzapina, 137
 - aprobación por la FDA, 132 y
 - efectos sobre el peso, 192*t*
 - en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, 378
 - como potenciador, 40
 - Ooforectomía, en la disforia premenstrual, 233
 - Opciones terapéuticas, estratégicas, 21, 22*f*
 - Opiáceos, adicción
 - depresión con
 - prevalencia, 531
 - tratamiento, 532
 - Opioides, imitando a la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 347
 - Oración
 - para la curación, 508
 - con fines de salud, 503
 - Organización Mundial de la Salud (OMS), 171, 451
 - modelo de carga de enfermedad de, 228
 - sobre trastorno bipolar, 6
 - Orientación
 - en adicción a estimulantes, 533
 - en pacientes deprimidos con epilepsia, 404
 - Osteoporosis
 - depresión y, 197-198, 199*t*, -201*t*, 209
 - fármacos psicotropos, 204
 - fracturas asociadas, 198, 203-204
 - papel de los fosfolípidos, 206
 - diagnóstico, 197
 - factores de riesgo, 209-210
 - inducida por glucocorticoides, 205
 - prevalencia, 209-210
 - prevención, 197

Ovillos neurofibrilares, en enfermedad de Alzheimer, 334
 Oxazepam, en el alcoholismo, 534

P

Pacientes

capacitación, 156
 diabéticos, 10
 diagnosticados erróneamente, 5
 «difíciles», 11
 necesidades de recuperación, 544
 pediátricos, valoración psiquiátrica de, 107. *Véase también* Niños
 presentaciones de los bipolares, 7
 que continúan bien, 93*t*
 satisfacción con el tratamiento, 158
 suspensión del tratamiento por los, 17
 sustrato cultural, 160
 Palidotomía, 366, 370
 Pancreatitis, asociada con valproato, 135
 Pánico, trastorno de (crisis de angustia), durante el embarazo, 244
 para la depresión
 en enfermedad de Alzheimer, 347, 348*t*-349*t*, 351*t*
 en la epilepsia, 401
 relacionada con el cáncer, 435-438, 436*f*
 para dolor crónico, 483
 para pacientes pediátricos, 105
 Paradigma de depleción de triptófano, y trastorno depresivo mayor, 117
 Paroxetina
 en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 349*t*, 350, 351*t*
 disfunción plaquetaria, 277-278
 efectos
 sobre el estímulo inmunitario, 428-429, 429*f*
 sobre el peso, 192*t*
 en ensayos clínicos, 120*t*-121*t*
 controlados de asignación aleatoria, 118
 interacciones farmacológicas, 29
 en pacientes
 con enfermedad de Parkinson y depresión, 376*t*
 oncológicos con depresión, 435, 437
 en personas infectadas por VIH, 455, 456
 en síndrome del intestino irritable, 491
 Participación, capacitación a través de, 158-160
 Patología médica
 crónica, y depresión, 8

general
 depresión asociada, 22
 y selección de tratamiento, 25
 Pemolina, como potenciador, 39
 Pensamiento abstracto, en enfermedad de Alzheimer, 337
 Pérdida
 celular, en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 344
 ósea
 y depresión, 203
 mecanismos endocrinos, 208*f*
 mecanismos potenciales, 207-209
 fracturas causadas por, 209
 en síndrome de Cushing endógeno, 206
 Pergolida, como potenciador, 41
 Perimenopausia
 definición, 219
 sistema endocrino durante, 219
 y trastorno bipolar, 245
 Personal sanitario, y capacitación del paciente, 166
 Personalidad, trastorno límite de la, 536
 y medicación, 157
 y plan de tratamiento, 26
 y selección del tratamiento, 25
 Peso, aumento
 y farmacoterapia del trastorno bipolar, 191, 192*t*
 y medicamentos psicotropos, 178
 variación durante la depresión unipolar, 187
 PHQ (*Patient Health Questionnaire*: Cuestionario de salud del paciente), 54
 PHQ-9, cuestionario, 13
 Pindolol, como potenciador, 39
 Placebo, efecto, 405-406
 Plan
 de cuidados, en entornos de atención primaria, 17. *Véase también* Guías de práctica clínica de tratamiento, fases, 23-24, 23*f*
 Planificación de actividades en terapia cognitiva, 74
 Poblaciones étnicas, uso de la medicina complementaria y alternativa por, 504-505
 Porfiria, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
 Posmenopausia, sistema endocrino durante, 219
 Potenciadores, tratamientos, 35. *Véase también medicamentos específicos*
 Pramipexol
 actividad antidepresiva, 42
 efectos en pacientes con enfermedad de Parkinson, 370
 Predicciones negativas, refutación, 80

- Predisposición genética
 en la depresión
 de la enfermedad de Alzheimer, 344
 postictus, 314
- Preescolares, trastorno depresivo mayor, 112
- Preferencia del paciente
 con antidepresivos, 30
 en el plan de tratamiento, 27
- Pregnanolona, en disforia premenstrual, 229
- President's New Freedom Commission on Mental Health Care* (Comisión presidencial de Nueva Libertad en atención de Salud Mental), 539, 545
- PRIME MD (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders*: Evaluación de los trastornos mentales en atención primaria), 237
- «Problema del archivador», 209
- Procarbazina, depresión asociada, 420
- Procesamiento cognitivo negativo, 78
- Profilaxis
 de futuros episodios depresivos, 71
 con terapia cognitiva, 92
- Progesterona
 y actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 227
 en depresión posparto, 233, 234
 en disforia premenstrual, 229, 231
 papel en el embarazo, 217, 219
 producción, 117
- Programa de acontecimientos placenteros (*Pleasant Events Schedule*), 352
- Programación, en terapia cognitiva, 74, 80
- Prolactina, en el embarazo, 219
- Pronóstico, impacto de la depresión, 9
- Proopiomelanocortina (POMC), genes de, 424
- Propranolol, en adicción a estimulantes, 533
- Proteína C-reactiva C (PCR), y depresión, 276
- Protocolos
 de manejo de enfermedad, 48
 de práctica clínica, en entorno de atención primaria, 17
- Prueba de tolerancia a la insulina, 173
- PSE (*Present state examination*: Examen del estado actual), 314
- Psicobiología, del trastorno depresivo mayor, 116-117
- Psicoeducación, procedimientos de, e índice de recaída, 97
- Psicoestimulantes
 para la depresión de la enfermedad de Alzheimer, 351-352
 manía causada por, 127
 en pacientes infectados por VIH, 457
- Psicofarmacología, en el VIH, 459-460
- Psicopatología
 del desarrollo, 107
 papel de la cultura en, 504
- Psicosis
 en enfermedad de Parkinson, 375
 puerperal, 233
- Psicosociales, intervenciones para pacientes deprimidos con enfermedad cardiovascular, 289
- Psicoterapia
 y abuso de sustancias, 535
 en adicción a estimulantes, 533
 centrada en la depresión, 69, 124
 componentes, 434
 dependencia, 83
 para la depresión en la enfermedad de Parkinson, 378
 efecto preventivo, 98
 eficacia, 44
 estrategias generales, 75-82
 formal, 43
 frente a farmacoterapia, 84
 conclusiones, 91
 en ensayos clínicos de asignación aleatoria, 85-90
 tasas de recuperación, 90
 validez ecológica, 84
 de grupo, en pacientes infectados por VIH con depresión mayor, 456
 indicaciones, 43
 medicación combinada con
 eficacia, 45-46
 indicaciones, 45
 tratamiento secundario después de, 46
 en pacientes deprimidos con epilepsia, 404
 con enfermedad de Parkinson, 378
 con VIH y depresión mayor, 456
 en pacientes infectados por VIH, 467
 como potenciación de la medicación, 42
 prevención de recaídas por, 96-97
 respuesta satisfactoria, 44
 selección del tipo, 43
 del trastorno bipolar, 140
 como tratamiento de mantenimiento, 47
 tratamiento secundario después de, 44
- Psicotropos, fármacos. *Véanse también compuestos específicos*
 interacciones con tratamientos antirretrovirales, 455

para pacientes pediátricos, 105
 y tasa de fracturas, 205
 Psiquiatras infantiles, 139
 Puntuación(es)
 clínicas, 33
 de depresión geriátrica (*Geriatric Depression Score*), 199t
 de memoria, en lesión del hipocampo, 397

Q

QIDS-SR16 (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*, Inventario rápido autoaplicado de sintomatología depresiva), 34, 50-52
 QOLIE-89 (*Quality of life in epilepsy inventory-89*: Inventario de calidad de vida en la epilepsia-89), 393
 Quejas, de depresión, 7
 Quetiapina
 y aprobación por la FDA, 132
 efectos sobre el peso, 192t
 Quiroprácticos, 503

R

Reaparición de los síntomas, y manejo de la medicación, 48
 Recaída(s)
 definición, 92, 94
 y emoción expresada, 71
 prevención, 92, 93t, 95-96
 psicoterapia de prevención de, en adicción a estimulantes, 533
 tratamiento de prevención, en el alcoholismo, 535
 Recambio óseo
 depresión asociada, 207
 marcadores, 198
 Reconocimiento de los síntomas, capacitación a través del, 156
 Recuerdo, terapia de, en depresión de la enfermedad de Alzheimer, 352-353
 Recuperación
 y acciones del médico, 542, 543
 y capacitación del paciente, 167
 concepto, 539
 condiciones
 externas, 543-544
 internas, 541-543
 definición, 539
 como desenlace, 541
 impacto
 de la depresión, 9

de los profesionales de salud mental, 544
 orientación de tratamiento, 540
 realidad, 166
 tasas
 con terapia cognitiva, 90
 con farmacoterapia, 90
 Recursos de derivación, para médicos de atención primaria, 6-7
 Reducción de estrés, e inflamación, 276
 Reembolso, por atención de salud mental, 6-7
 Refuerzo, en teoría de la conducta, 70
 Rehabilitación
 cardíaca, pacientes deprimidos en programas de, 278
 impacto de la depresión, 9
 Reiki, 509, 519
 Relación terapéutica, 82, 83
 Relajación, terapia de, 501, 507
 Relaxina, en el embarazo, 219
 Remisión, logro, 55
 Residencias asistidas, pacientes con depresión de la enfermedad de Alzheimer en, 353
 Resistencia al tratamiento
 estadios, 33f
 ligera a grave, 35
 Resonancia magnética, imagen (RM). *Véase también* Neuroimagen
 en pacientes con enfermedad de Parkinson, 373
 en trastorno bipolar pediátrico, 129
 Restricciones dietéticas, en la terapia de la depresión, 512
 Revelación emocional, para pacientes infectados por VIH, 467
 Rimonabant, 531
 Risperidona, 137
 y aprobación por la FDA, 132
 efectos sobre el peso, 192t
 en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, 375
 como potenciador, 40
 Ritmos circadianos
 de cortisol, 425
 en disforia premenstrual, 230
 y síndrome de alimentación nocturna, 190
 Ritonavir, 459
 Rumiaciones, de la depresión en la enfermedad de Parkinson, 372

S

SADHART (*Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial*: Ensayo clínico del antidepresivo sertralina en el ataque cardíaco), 288-289, 290

- Salud mental
 y actividad física, 42
 concepto cambiante, 539
- SAME. *Véase* S-Adenosil metionina
- SAMSHA (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration*: Administración de abuso de sustancias y Servicios de Salud Mental), 540
- San Francisco Men's Health Study* (Estudio de salud masculina de San Francisco), 460
- Saquinavir, en pacientes infectados por VIH, 457
- Satisfacción con el tratamiento, 158, 159*f*, 160
- Sedantes, y caídas y fracturas, 204-205
 seguridad, 28
- Seguridad, de los antidepresivos, 28-29
 selección, 27, 28
 y comodidad de dosificación, 29
 y comorbilidad
 médica, 30
 psiquiátrica, 30
 eficacia, 27-28
 interacciones farmacológicas, 29
 y preferencia del paciente, 30
 y problemas de efectos secundarios, 28-29
 respuestas previas al tratamiento con, 28
 y síntomas de presentación, 28
- Selegilina
 efectos sobre los pacientes con enfermedad de Parkinson, 370
 con fármacos antidepresivos, 374
- Serotonina (5-HT)
 en acupuntura, 519
 en conducta de enfermedad, 428
 y control glucémico, 173
 efecto de los esteroides gonadales sobre el sistema de la, 224
 en la fisiopatología de los trastornos depresivos y la epilepsia, 395
 y niveles de colesterol, 285
 en pacientes con fibromialgia, 487
 en seres humanos con epilepsia, 396
 y sistema de la sustancia gris periacueductal, 482, 483
 en trastorno depresivo mayor, 117
- Serotoninérgico, síndrome, 122, 122*t*, 343
- Sertralina
 en cardiopatía isquémica, 290
 en depresión
 de la enfermedad de Alzheimer, 349*t*, 351*t*
 en la epilepsia, 402
 en la población con enfermedad cardiovascular, 288
 posparto, 236
 postictus, 223
 dolor pélvico crónico, 492 en
 efectos sobre el peso, 192*t*
 en ensayos clínicos, 120*t*-121*t*
 y función plaquetaria, 277
 en pacientes
 con enfermedad de Parkinson y depresión, 376*t*-377*t*
 postinfarto de miocardio deprimidos, 274
 y parámetros neurohormonales, 272
 en personas infectadas por VIH, 456
 y tratamiento de segunda fase, 36
- Servicios
 médicos, grandes consumidores de, 4
 orientados a la recuperación, 544
- Sesgo de publicación, 209
- SIDA. *Véase* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Significado personal, construcciones de, 82
- SII. *Véase* Intestino irritable, síndrome de
- Síndrome(s)
 conductual de serotonina, 224
 del enfermo eutiroideo, y citocinas proinflamatorias, 428
 de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 10-11.
Véase también Virus de la inmunodeficiencia humana, infección por
 en el diagnóstico diferencial del TB pediátrico, 127*t*
 progresión a, 460
 funcionales somáticos, 481, 492
 antecedentes de abuso en, 484
 cefaleas, 487
 y dolor de espalda crónico, 483
 dolor pélvico crónico, 491
 fibromialgia, 487
 síndrome del intestino irritable, 488-491
 y trastorno por estrés postraumático (TEPT), 484
 maligno por neurolépticos, 138, 138*t*
 neurovegetativo/somático, síndrome, 430
 serotoninérgico, en pacientes infectados por VIH, 456
 síndromes psiquiátricos, y selección de tratamiento, 25
- Síntoma(s)
 de depresión, 8
 en la enfermedad de Parkinson, 472
 postictus, 308*t*, 309
 vegetativos, 309, 310*t*

- medición, 33
 - neurovegetativos, síntomas
 - en cáncer, 414, 415t
 - en depresión intercrítica, 392
 - inducidos por citocinas, 432
 - en pacientes deprimidos con epilepsia, 391
 - relacionados con depresión, 417
 - psicóticos, en enfermedad de Alzheimer, 335-536
 - Sistema(s)
 - endocrino reproductor
 - ciclo menstrual en, 216
 - eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 215
 - embarazo, 216, 219
 - y fisiopatología de los trastornos afectivos, alteraciones regionales morfológicas cerebrales, 223
 - eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, 223-224
 - esteroides gonadales en, 224-227
 - neurotransmisores en, 222
 - vía de señalización celular, 222
 - hormonas esteroideas gonadales, 220f, 220-221
 - perimenopausia, 219
 - posmenopausia, 219
 - posparto, 216, 219
 - trastornos afectivos relacionados
 - depresión perimenopáusica, 237-242
 - disforia premenstrual, 227-233
 - trastornos psiquiátricos del posparto, 233-237
 - de información, y guías de práctica clínica, 53
 - inmunitario
 - como contribuyente a los síntomas depresivos, 426
 - en diabetes con depresión, 173
 - impacto de la depresión, 9, 449
 - en pacientes oncológicos deprimidos, 425
 - médicos globales, 520
 - nervioso
 - simpático (SNS)
 - en depresión, 272
 - impacto de la depresión, 449
 - e inmunosupresión relacionada con la depresión, 424
 - en trastornos afectivos en pacientes infectados por VIH, 429, 469, 470
 - vegetativo, actividad en pacientes infectados por VIH, 469
 - neuroendocrino, impacto de la depresión, 449
 - de salud mental de Wisconsin, 541
 - Sobrepeso, definición, 185
 - Sofocos, efecto del estrógeno sobre, 241
 - SPECT (*Single photon emission computed tomography*: tomografía computarizada por emisión de fotón único), en pacientes con enfermedad de Parkinson, 373. *Véase también* Neuroimagen
 - STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*: Alternativas de tratamiento secuencial para aliviar la depresión), 53
 - STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*: Grupo de trabajo sobre el envejecimiento reproductivo), 239f
 - Sueño
 - y depresión posparto, 236
 - y trastorno bipolar, 131
 - Suicida, ideación
 - después de crisis epiléptica, 391
 - en pacientes deprimidos con enfermedad de Parkinson, 368, 372
 - Suicidio
 - y epilepsia, 390
 - de pacientes pediátricos, 107
 - riesgo de, 155
 - en el alcoholismo, 534
 - y depresión prepuberal, 105
 - en el trastorno bipolar con alcoholismo, 535
 - Supervivencia, tiempo e intervención
 - psicoterapéutica, 434
 - Supresión ovárica, en la disforia premenstrual, 232-233
 - Surgeon General* (Director general de Sanidad de los Estados Unidos), 142
 - Surgeon General's Report on Mental Health* (Informe sobre salud mental del Director general de Sanidad de los Estados Unidos), 539, 545
 - Sustancia
 - gris periacueductal (SGPA), en el sistema de modulación del dolor, 482
 - P, en la modulación de la infección por VIH, 469
 - SWAN *Study of Women's Health Across the Nation* (Estudio estadounidense de salud femenina), 237
- T**
- Tácticas, 21
 - algoritmo de, 49
 - definición, 30
 - en el tratamiento farmacológico, 30-34
 - Tacto
 - curativo, 520
 - terapéutico, 508, 519-520

- TAE. *Véase* Trastorno afectivo estacional
- Talamotomía, 370
- Tamoxifeno, depresión asociada a, 420
- Tareas para casa
 asignación gradual, 74, 80
 capacitación del paciente con, 82
 en terapia cognitiva, 73, 74, 80
- Task Force on Promotion and Dissemination of Psychological Procedures* (Grupo de trabajo de promoción y difusión de procedimientos psicológicos), 91
- TC. *Véase* Terapia cognitiva
- TCC. *Véase* Terapia cognitivo-conductual
- TD. *Véase* Trastornos depresivos
- TDM. *Véase* Trastorno depresivo mayor
- Teorías conductuales, 69-71
- TEPT. *Véase* Estrés postraumático, trastorno por
- Terapeutas
 en ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria, 95
 en el contenido de colaboración, 83
 como educadores, 83
 en terapia cognitiva, 98
- Terapia
 antirretroviral de gran actividad (TARGA), 452, 465, 469
 cognitiva, 43, 69. *Véase también* Terapia cognitivo-conductual
 activación conductual en, 76-77
 aspectos
 conductuales de, 73-74
 educativos, 99
 comparada con terapia interpersonal, 99
 elementos básicos, 72-73
 ensayos clínicos, 85, 86t-87t
 frente a musicoterapia, 509
 fundamento teórico, 71-72
 para pacientes con cáncer, 433
 prevención de recaídas, 92, 93t, 95-97
 procesos de cambio, 73
 técnicas, 79
 cognitivo-conductual (TCC), 26, 124
Véase también Terapia cognitiva
 en dependencia de la nicotina, 531
 en depresión postictus, 322
 en adicción a estimulantes, 533
 en fibromialgia, 487-488
 e inflamación, 276
 para pacientes
 con cáncer, 434
 deprimidos con diabetes, 177
 con enfermedad de Parkinson, 375
 infectados por VIH, 465, 466, 467, 469
 y variabilidad de la frecuencia cardíaca, 274
 de conducta, 43, 69-70, 357. *Véase también* Terapia cognitiva; Terapia interpersonal
 como potenciación de la medicación, 42
 electroconvulsiva (TEC), 24, 55, 225
 para la depresión
 de la enfermedad de Alzheimer, 352
 postictus, 322
 psicótica, 28
 en pacientes
 con enfermedad de Parkinson, 375, 378
 con epilepsia, 404
 de familia, 124, 140
 hormonal sustitutiva, y flujo sanguíneo cerebral, 226
 interpersonal (TIP), 44, 69, 124
 comparada con terapia cognitiva, 99
 para la depresión
 crónica, 70-71
 posparto, 236
 forma de mantenimiento, 71
 para pacientes
 con enfermedad de Parkinson, 375
 infectados por VIH, 467
 oncológicos, 434
 para poblaciones ancianas, 71
 teoría que la fundamenta, 70
 modificadora del humor, y efecto placebo, 461
 de resolución de problemas, 54
- Test de ordenación de cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sort Test*), 399
- Testosterona
 déficit, en la enfermedad de Parkinson, 372
 en la depresión perimenopáusicas, 239
 en personas deprimidas infectadas por VIH, 458
- TIP. *Véase* Terapia interpersonal
- Tiroideas, disfunción y depresión posparto, 234
- TMAP (*Texas Medication Algorithm Project*: Proyecto de algoritmo de medicación de Texas), 54
- Tomografía
 computarizada (TC), en pacientes con enfermedad de Parkinson, 373. *Véase también* Neuroimagen
 de emisión de positrones (PET: *Positron emission tomography*), 129. *Véase también* Neuroimagen
- Topiramato
 en adicción a estimulantes, 533

- efectos sobre el peso, 192*t*
- como nuevo antiepiléptico, 136-137
- politerapia, 400
- potenciador, 136
- Transiciones de rol, y terapia interpersonal, 71
- Trastorno(s)
 - afectivo estacional (TAE)
 - fototerapia, 521
 - y trastorno psiquiátrico primario, 243
 - afectivos primarios y endocrinología de la reproducción, 244
 - bipolar (TB)
 - y alcoholismo, 535
 - conceptos erróneos sobre, 6-7
 - costes, 5
 - criterios diagnósticos, 105*t*
 - definición, 5
 - desenmascaramiento de la manía en TB no diagnosticado, 5
 - diagnóstico, 103, 104*t*, 105*t*, 106-107
 - embarazo y, 119
 - epidemiología, 4-5
 - medicina complementaria y alternativa, 140-141
 - psicoterapia, 140
 - bipolar II, en pacientes infectados por VIH, 454
 - bipolar pediátrico, 105
 - diagnóstico, 124-126
 - diferencial, 127-128, 127*t*
 - fisiopatología, 129
 - genética, 131
 - y procesos comórbidos, 139-140
 - y suicidio, 107
 - tratamiento, 132
 - de conducta alimentaria, 190
 - depresión asociada a, 114
 - en depresión relacionada con obesidad, 190
 - depresivo mayor (TDM), 116, 522
 - acupuntura, 519
 - atrofia del hipocampo, 396-398
 - cefaleas asociadas, 485
 - comorbilidad con enfermedad de Parkinson, 366
 - y densidad mineral ósea, 204
 - depresión
 - intercomicial, 392-393
 - de triptófano, 430
 - después de ictus, 309, 312*f*, 313
 - DHEA, 517
 - diagnóstico, 103, 104*t*, 109, 110
 - en diferentes tipos de cáncer, 420, 420*t*
 - dolor crónico, 481
 - durante la perimenopausia, 238
 - efecto del ejercicio aeróbico, 42
 - entrenamiento con ejercicio aeróbico, 521
 - epidemiología, 106
 - estudios de genética molecular, 116
 - y fibromialgia, 487
 - fisiopatología, 115, 116
 - ISRS, 117
 - medicina de cuerpo-mente
 - aromaterapia, 508
 - imagería guiada, 507
 - meditación, 506
 - oración, 508
 - terapia creativas artísticas, 508-510
 - terapias de relajación, 507
 - yoga, 507-508
 - migraña asociada, 486
 - modalidades de medicina complementaria y alternativa, 501
 - no psicótico, 21
 - en pacientes
 - con ictus, 306
 - infectados por VIH, 455 x
 - pediátricos, 111
 - plan de tratamiento, 22
 - para práctica de base biológica
 - gingko biloba, 515-516
 - 5-hidroxitriptófano, 516
 - hierba de San Juan, 512-514
 - kava kava, 517
 - lavendula, 517
 - restricciones dietéticas, 512
 - SAMe, 514-515
 - suplementos dietéticos, 517
 - tratamientos con hierbas medicinales, 512
 - vitaminas, 511-512
 - prevalencia, 265, 266*t*
 - pruebas neuropsicológicas, 317*f*
 - psicobiología, 117
 - Reiki, 519
 - y resistencia al tratamiento, 34
 - como síndrome heterogéneo, 55
 - terapia(s)
 - energéticas, 518-519
 - de masaje, 520
 - tacto terapéutico, 472-473
 - como trastorno familiar, 115
 - tratamiento con interferón alfa en, 430
 - psiquiátricos del posparto
 - diagnóstico, 233-234

- fisiopatología, 234-235
- prevalencia, 233
- síntomas, 233-234
- del ritmo en la depresión ligada a enfermedad cardiovascular 271*f*, 273, 291. *Véase también* Ritmos circadianos
- Tratamiento
 - y acontecimientos vitales, 26
 - y apoyo psicosocial, 26
 - combinado, 24
 - indicaciones, 44-45. *Véase también* Medicación, psicoterapia
 - decisiones implicadas en, 22, 22*f*
 - dividido, 123
 - para el dolor de espalda crónico, 483
 - elección del entorno, 23
 - y evolución de la enfermedad, 25
 - fase
 - de continuación, 46
 - de mantenimiento, 47-49
 - y gravedad de los síntomas, 26
 - inadecuado, 6
 - manualizado, 70
 - medicación, 30-33
 - de mantenimiento, 25
 - en múltiples pasos, 21-22
 - objetivos, 24
 - preferencia del paciente, 27
 - psicoterapia, 43-45
 - resistencia al, 27
 - selección, 24-27
 - somático, 55
 - en trastornos de personalidad, 26
- Trauma
 - en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
 - y dolor pélvico crónico, 491, 492
- Triptófano (TRP), 430, 516
 - en conducta de enfermedad, 428
 - y depresión mayor, 431
- Triyodotironina como potenciador, 39
- TRP. *Véase* Triptófano
- Turnos de noche, y diagnóstico de cáncer, 423

U

- Unidad feto-placentaria-materna, producción hormonal por, 216-217
- USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*: Grupo de trabajo de los servicios de prevención de los Estados Unidos), 12, 13

V

- VA *health-care system* (Sistema de salud de la administración de veteranos de los Estados Unidos), 529
- Valproato. *Véase también* Valproico, ácido y aprobación por la FDA, 132
 - contraindicaciones, 135
 - en demencia de la enfermedad de Alzheimer, 350
 - efecto(s), 135
 - intracelular, 131
 - sobre el peso, 192*t*
 - en manía después de ictus, 326
 - mecanismo de acción, 135
 - monitorización, 135
 - revisión basada en la evidencia, 135
- Valproico, ácido. *Véase también* Valproato
 - en adicción a opiáceos, 532
 - en modelos animales de epilepsia, 396
 - en pacientes infectados por VIH, 458
- Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), en pacientes deprimidos, 272
- Variaciones estacionales, de niveles de leptina, 208
- Velocidad ocular sacádica, en disforia premenstrual, 229
- Venlafaxina, 37
 - curvas dosis-respuesta, 32
 - en depresión
 - de la enfermedad de Alzheimer, 347, 351*t*
 - en la enfermedad de Parkinson, 378
 - efectos sobre el peso, 192*t*
 - ensayos clínicos, 120*t*-121*t*
 - en fibromialgia, 487
 - manía inducida por, 140
 - para pacientes deprimidos
 - con diabetes, 176
 - con enfermedad de Parkinson, 375
 - con epilepsia, 403
 - oncológicos, 347
 - en pacientes infectados por VIH, 457
 - en trastorno depresivo mayor, 437
- Venlafaxina, para pacientes deprimidos con epilepsia, 403
- Ventriculografía isotópica, 282
- Veterans Aging Cohort Study* (Estudio del envejecimiento en cohortes de veteranos), 451
- VFC. *Véase* Variabilidad de la frecuencia cardíaca
- Vías clínicas, 49
- VIH. *Véase* Virus de inmunodeficiencia humana
- Vinblastina, depresión asociada, 420
- Vincristina, depresión asociada, 420

- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 infección por, 449
 depresión y, 10-11, 452
 en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
 en progresión de la enfermedad
 y acontecimientos vitales estresantes, 464-465
 duelo y, 463-464
 y estrés experimental, 465
 psicofarmacología, 459-460
 como trastorno crónico, 453
 y trastornos afectivos, 449
 antidepressivos de nueva generación, 456-457
 antipsicóticos, 459
 depresión, 10-11, 452-453
 diagnóstico, 451
 estabilizadores del ánimo, 458-459
 estrés, 463-466
 intervenciones psicológicas, 466-467
 manía, 453-454
 mecanismos mediadores potenciales, 467-470
 prevalencia, 452-454
 psicoestimulantes, 457-458
 riesgo, 451, 469
 y sustancia P, 469
 tratamiento farmacológico, 454-460, 469
 y variación de la enfermedad, 463
 vía
 neuroendocrina, 467-469, 470
 del sistema nervioso simpático, 469, 470
 y progresión de la enfermedad, 460-463, 462*f*
- Visión del mundo, en psicoterapia, 82
- Vitamina(s)
 D, y osteoporosis inducida por glucocorticoides, 206-207
 deficiencia, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
- Vitaminoterapia, 511
- Von Willebrand, factor, 278
- W**
- Wilson, enfermedad de, en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar pediátrico, 127*t*
 caídas y fracturas, 204
 y depresión postictus, 314-315, 314*f*, 326
 y pacientes con ictus, 10
 y síntomas relacionados con la enfermedad, 418
- Y**
- Yoga, 501, 508
- Z**
- ZDS (*Zung self-rating depression scale*: Escala de autovaloración de la depresión de Zung), 314, 339*t*, 340, 417
- Ziprasidona, 40, 137
 efectos sobre el peso, 192*t*
 en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis, 375
- Zonisamida (ZNS), en modelos animales de epilepsia, 396
- Zung, escala. Véase ZDS

UNA GUÍA DE ORIENTACIÓN CLÍNICA Y PRESCRIPCIÓN PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR LOS TRASTORNOS AFECTIVOS

La depresión es muy frecuente en la patología médica crónica, y actúa entorpeciendo la recuperación, aumentando el deterioro funcional, contribuyendo a los costes terapéuticos y agravando el pronóstico. Además, no es raro que los síntomas depresivos sean indistinguibles de las manifestaciones de la enfermedad concomitante. Es imprescindible que el médico clínico adquiera un conocimiento exacto de cómo la depresión afecta a la evolución de otras enfermedades crónicas, y viceversa, y de la influencia mutua de sus respectivos tratamientos.

Este libro describe la epidemiología, la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la comorbilidad entre depresión o trastorno bipolar y ciertas enfermedades de elevada prevalencia. Informa al médico de las necesidades concretas del paciente en cuanto a resultados, y aporta ideas prácticas para facilitarle la comunicación con los pacientes brindándoles cierta esperanza.

El texto contiene información práctica de aplicación inmediata para tratar los trastornos afectivos comórbidos con trastornos físicos, desde una perspectiva de simultaneidad a largo plazo y de prevención de recaídas.

**DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO
Y LA GESTIÓN DE CASOS:
UNA GUÍA SOBRE DEPRESIÓN Y TRASTORNOS
BIPOLARES ÚNICA PARA EL MÉDICO**

Primera guía detallada sobre trastornos afectivos, diseñada específicamente para el médico:

- Ayuda a detectar, diagnosticar y tratar la depresión y los trastornos bipolares de una forma sucinta, orientada a resultados. Facilita además la comprensión de ciertos temas e inquietudes del paciente por parte del facultativo, para una asistencia más eficaz y centrada en los pacientes.
- Aporta un método rigurosamente clínico para vincular de forma rápida y precisa los síntomas con su correspondiente trastorno.
- Ofrece información clara y actualizada sobre fármacos psicotropos, con instrucciones concretas sobre el empleo de antidepresivos y estabilizadores del ánimo en el tratamiento de cada enfermedad, incluyendo directrices posológicas.
- Aborda los trastornos del estado de ánimo como enfermedades esenciales.
- Resalta cómo los trastornos afectivos afectan al diagnóstico, el tratamiento y la evolución de ciertas enfermedades orgánicas.

Cubierta: diseño de Pehrsson

