

# Actualización clínica de los trastornos depresivos

M.A. Álvarez-Mon<sup>a,\*</sup>, C. Vidal<sup>a</sup>, M. Llaveró-Valero<sup>b</sup> y F. Ortuño<sup>a</sup>

Departamentos de <sup>a</sup>Psiquiatría y Psicología Médica y <sup>b</sup>Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

## Palabras Clave:

- Depresión
- Exploración psicopatológica
- Entrevista psiquiátrica
- Diagnóstico

## Keywords:

- Depression
- Psychopathological examination
- Psychiatric interview
- Diagnosis

## Resumen

Los trastornos del humor son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la población general. Suponen un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia, el elevado impacto sociolaboral que producen y el perjuicio que causan en la salud física y psíquica de las personas que los sufren. Afectan especialmente a cuatro áreas: humor, actividad psicomotriz, cognitiva y somática. Las tasas actuales de remisión son altas, pero también lo son las tasas de recurrencia. El diagnóstico es clínico. Es preciso realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades psiquiátricas y médicas.

## Abstract

### Clinical update of depressive disorders

In the general population, the most frequent psychiatric disorders are the mood disorders. Due to their high prevalence rate and labor and social impact, as well as the physical and mental impairment of the patients, they are an important public health problem. Four are the most frequently affected domains: mood, psychomotor activity, cognitive and somatic. Remission rates are high, but relapse ones are also high. Diagnosis is clinical. Differential diagnosis from other psychiatric and non-psychiatric diseases is required.

## Definición y concepto

La depresión es una enfermedad de la afectividad, cuya característica central es la tristeza patológica. Es decir, una tristeza que se distingue de la tristeza normal que se experimenta comprensiblemente ante un problema o una adversidad importante. En la depresión, la persona está triste incluso sin que detecte causas externas, o bien la tristeza es desproporcionada en intensidad y/o duración con relación al motivo que la desencadena. Esta tristeza patológica se acompaña en mayor o menor medida de otros sentimientos relacionados. En muchas ocasiones, los pacientes experimentan la sensación de «pérdida de sentimientos». Echan de menos la capacidad de siempre para ilusionarse, para disfrutar de las cosas, para interesarse por los demás y relacionarse. También aparecen ideas de tinte negativo respecto a sí mismo, su entorno, su pasado o su futuro.

\*Correspondencia

Correo electrónico: maalvarezdemon@icloud.com

A lo largo de la historia, se han propuesto distintas formas de clasificar los trastornos afectivos. La primera referencia conceptual y clínica de la melancolía corresponde a Hipócrates (siglo V a. de C). En su libro «Las epidemias» describe con gran precisión un caso de melancolía, que atribuyó a una alteración de uno de los cuatro humores corporales (la bilis negra), entendiendo que su exceso o un cambio cualitativo alteraba el equilibrio armónico entre ellos. En el renacimiento, R. Burton (1577-1640) postuló una etiología multifactorial de la depresión en su libro «Anatomía de la melancolía» (1621). La primera distinción moderna basada en la etiología corresponde a Griesinger (1817-1868), quien consideraba la melancolía básicamente como un trastorno funcional del cerebro, aunque reconocía la importancia de los factores psicológicos como precipitantes. Kraepelin se fijó en el curso longitudinal de los trastornos para poder llevar a cabo el diagnóstico clínico (1899), y enunció el concepto de «locura maniaco-depresiva» como entidad nosológica independiente para referirse a lo que hoy se denomina trastorno bipolar. K. Schneider (1963) apoyándose en la psicopatología de Jaspers

con su noción de «reacción psíquica» y las aportaciones de Max Scheler diferencia entre una «depresión endógena inmotivada» que asienta sobre los sentimientos vitales y nos da noticia del modo como nos encontramos, y la «depresión reactiva» que sí es motivada y asienta sobre sentimientos anímicos que se modifican con la experiencia. Fue el psiquiatra alemán K. Leonhard (1957) el primero en separar los trastornos afectivos en «bipolares» y «monopolar», superando así el bajo concepto genérico de «maníaco-depresivo». Actualmente se clasifican los trastornos afectivos según su forma (unipolares, bipolares), intensidad y número de episodios.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud mental como «un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y es capaz de hacer una contribución a su comunidad». Se estima que este estado de bienestar mental se pierde, al menos de forma temporal, en un 25% de la población mundial<sup>1</sup>.

Las enfermedades mentales generan un deterioro de la calidad de vida del paciente y de sus familiares y elevados costes sociales y económicos<sup>2</sup>. Las personas que sufren estas enfermedades, además, son especialmente diana de exclusión social. Constituyen un área médica de especial interés social<sup>3</sup> y suponen una de las principales causas de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad en la región europea de la OMS<sup>4</sup>. Además, presentan elevadas comorbilidades con enfermedades físicas crónicas, lo que empeora el pronóstico de ambas condiciones<sup>5</sup>. Por tanto, la patología mental es uno de los grandes retos de la medicina del siglo XXI; de los clínicos en general y de los psiquiatras en particular<sup>6</sup>.

## Características clínicas

Como ya se ha mencionado previamente, el síntoma más característico de la depresión es la tristeza, aunque puede no estar presente o no ser evidente. Los pacientes se encuentran desesperanzados, inútiles y con un dolor emocional que es una agonía. En los pacientes deprimidos, es común la visión negativa del mundo y de sí mismos. Unos dos tercios de los pacientes deprimidos se plantean el suicidio y entre un 10-15% llegan a cometerlo. Otros síntomas característicos son la apatía, la anhedonia, la anergia y la astenia. Junto a estos síntomas pueden estar presentes numerosas alteraciones a nivel del pensamiento, la atención y la memoria, los impulsos, los hábitos básicos y los ritmos circadianos, otras áreas de la afectividad, la psicomotricidad y aspectos somáticos.

Los síntomas somáticos están presentes con gran frecuencia como alteración psicomotriz o múltiples manifestaciones inespecíficas. La expresión en la motricidad incluye tanto la inhibición completa como la agitación grave, de cierto entrecimiento a la inquietud psicomotriz, y la torpeza motora y el retardo psicomotor o de la marcha. Los síntomas somáticos son múltiples en distintos órganos y aparatos. Incluyen las cefaleas, visión borrosa, sequedad de boca, mareo, acúfenos, opresión precordial, sensación de nudo

en la garganta o en el estómago, molestias abdominales inespecíficas como dispepsia y estreñimiento, diarrea, falta de fuerza en los miembros, alteración de la libido, astenia, falta de energía general, dolores inespecíficos y migratorios, etc. Pueden predominar en el cuadro clínico o incluso no expresarse los síntomas afectivos o enmascararlos, lo que puede dificultar su correcta identificación, reconocimiento y diagnóstico<sup>7</sup>. De hecho, se ha venido etiquetando de depresión enmascarada o larvada a la depresión que se manifiesta casi exclusivamente por la presencia de síntomas físicos.

Debido a la elevada prevalencia de estos trastornos, es recomendable que en el ámbito de la Atención Primaria se pregunte de manera sistemática por la presencia de estos síntomas, mediante cuestiones sencillas, por ejemplo: si en el último mes se ha sentido con frecuencia desanimado, deprimido o sin esperanza, o si en el último mes se ha sentido molesto por tener poco interés o disfrutar menos al hacer cosas cotidianas que normalmente le gustaban<sup>8</sup>. La USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) señaló que la detección sistemática de depresión con estas dos preguntas puede ser tan razonable como cuestionarios más largos de 20 o más ítems que requieren más tiempo para ser completados<sup>9</sup>.

## Criterios diagnósticos

En la actualidad, los sistemas de clasificación más empleados son el DSM (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) propuesto por la APA (*American Psychiatric Association*) y la CIE (Clasificación Internacional de las Enfermedades) impulsada por la OMS. En el capítulo de trastornos depresivos del DSM-5 (que es la última versión, publicada en 2013) se distinguen diferentes entidades clínicas: a) trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo; b) trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor); c) trastorno depresivo persistente (distimia); d) trastorno disfórico premenstrual; e) trastorno inducido por una sustancia o medicamento; f) trastorno depresivo debido a otra afección médica; g) otro trastorno depresivo especificado y h) trastorno depresivo no especificado<sup>10</sup>. No se incluyen otras condiciones con características depresivas como el trastorno bipolar.

El trastorno de depresión mayor es la más relevante de estas entidades, y una de las enfermedades psiquiátricas más comúnmente diagnosticadas. La depresión mayor representa una condición de patocronía variable con predominio del patrón recurrente, asociada a un deterioro de la calidad de vida, altos costes sanitarios y farmacológicos, una gran carga de sufrimiento personal y familiar, frecuentes comorbilidades, mayor riesgo de suicidio y una elevada tasa de mortalidad.

La prevalencia anual de depresión mayor se sitúa en torno al 6%, variable según los países<sup>11</sup>; y una prevalencia a lo largo de la vida del 15-18%, lo que supone que cerca del 20% de la población sufrirá al menos un episodio depresivo mayor en algún momento de su vida. En España, se ha estimado que esta prevalencia es del 10,6%, situándose entre los

países de Europa con menores tasas de depresión<sup>12</sup>. En el sur de Europa, se han descrito menores tasas de depresión y suicidio que en otras regiones europeas. Esto se ha atribuido a un posible efecto protector de la dieta y a la cultura mediterránea, de carácter más tradicional y donde existe un apoyo social más fuerte debido, sobre todo, a la mayor cohesión familiar, algunas redes sociales más estables o mayor práctica religiosa que en otras regiones europeas.

Para establecer el diagnóstico se requiere que los síntomas estén presentes al menos durante dos semanas. A continuación se presentan los criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor según los criterios del DSM-5:

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes que deben estar presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer. No se deben incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (por ejemplo, se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno espe-

cificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la depresión implica diferenciarla de síndromes orgánicos, otros trastornos mentales y los distintos trastornos del estado de ánimo (fig. 1).

La sintomatología depresiva puede aparecer en distintos trastornos o afecciones orgánicas. En la tabla 1 aparecen algunas patologías médicas que pueden cursar con cuadros afectivos, y que deberán ser descartadas para hacer un diagnóstico de trastorno depresivo.

Asimismo, la sintomatología depresiva es muy frecuente en otros trastornos mentales (sin incluir el grupo de trastornos afectivos), por lo que deberemos hacer un diagnóstico diferencial de las patologías psiquiátricas recogidas en la tabla 2.

Finalmente, una vez descartada una patología orgánica subyacente y otro trastorno psiquiátrico que pudiera explicar la sintomatología, debemos, ante la presencia de síntomas depresivos, clasificarlos dentro del grupo de trastornos afectivos (fig. 2).

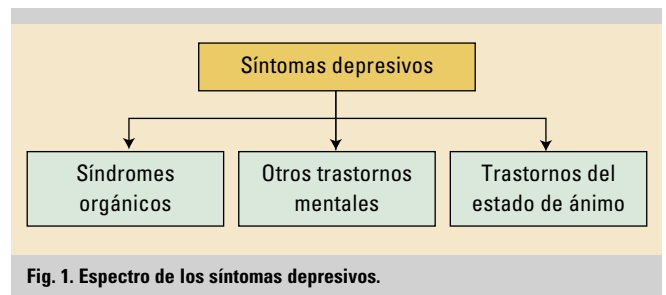


Fig. 1. Espectro de los síntomas depresivos.

TABLA 1  
Trastornos orgánicos con manifestaciones depresivas

Endocrino/metabólicas	Patología tiroidea
	Diabetes
	Anemia grave
	Enfermedad de Cushing
	Enfermedad de Addison
Infecciosas	Porfiria
	Tuberculosis
	Infección por el virus Epstein-Barr
	VIH
Neurológicas	Sífilis terciarias
	Enfermedad de Alzheimer
	Esclerosis múltiple
	Enfermedad de Parkinson
	Ictus
Neoplasias	Epilepsia
	Carcinomatosis
Otros	Cáncer de páncreas
	Lúes
	Dolor crónico

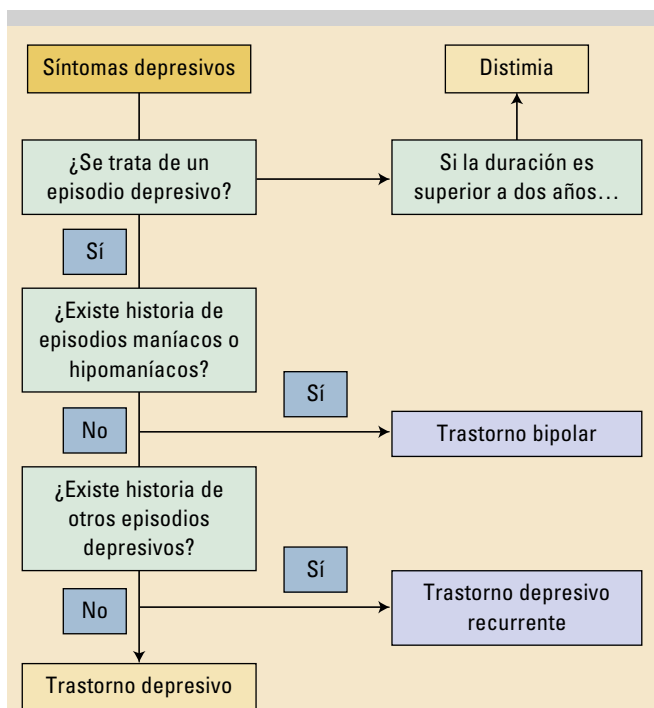
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
\*Extraído de la Guía de práctica clínica para la depresión en el adulto.

**TABLA 2**  
**Enfermedades psiquiátricas con manifestaciones depresivas**

Trastornos de ansiedad	Cuando la ansiedad es primaria, no suele aparecer anhedonia ni pensamientos de muerte  La ansiedad subjetiva coexiste con la depresión en un 70-80% de los casos
Trastornos adaptativos	Se diagnostica un cuadro adaptativo cuando se considera que la sintomatología está directamente relacionada con un estresor identificable, y su remisión se relaciona con la finalización de dicho estresor
Trastornos del sueño	Aunque la fatiga es un síntoma común, los pacientes deprimidos no suelen tener somnolencia diurna ni ataques repentinos de sueño
Trastornos del espectro psicótico (especialmente trastorno esquizoafectivo)	Los trastornos formales del pensamiento (del discurso y lenguaje) son menos frecuentes en la depresión  En las depresiones con síntomas psicóticos, los delirios y alucinaciones suelen ser congruentes con el estado de ánimo
Trastornos somatomorfos	En cuadros depresivos pueden aparecer quejas somáticas vagas; sin embargo en los trastornos somatomorfos existe una gran preocupación por una enfermedad u órgano concreto  En los trastornos somatomorfos existe una actitud recelosa ante el diagnóstico psiquiátrico

**TABLA 3**  
**Exploración psicopatológica**

Datos de filiación	Sexo Edad Lugar de origen y residencia actual Estado civil Composición familiar (hermanos e hijos)
Motivo de consulta	¿Qué le ha motivado a acudir a consulta? ¿En qué podemos ayudarle?
Historia de la enfermedad	¿Desde cuándo...? ¿En qué situaciones...? ¿Desencadenantes...? ¿Empeoramientos y mejorías...? ¿Existe repercusión funcional...? (ocio, familia, trabajo, etc.) ¿Qué explicación le da a los síntomas...?
Antecedentes personales	Médicos Psiquiátricos Alergias-intolerancias
Hábitos higiénico-dietéticos	Consumo actual y pasado de alcohol Consumo actual y pasado de tabaco Consumo actual y pasado de otros tóxicos Ejercicio físico
Antecedentes familiares	Psiquiátricos
Exploración física	
Exploración psicopatológica	*Ver apartado correspondiente



**Fig. 2. Algoritmo diagnóstico ante la presencia de síntomas depresivos.**

## Historia clínica psiquiátrica

En la tabla 3 se expone un esquema orientativo de la anamnesis psiquiátrica y los datos que deberían ser recogidos para una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica.

## Exploración psicopatológica en la depresión

La exploración psicopatológica es la herramienta clave para el diagnóstico de los trastornos mentales. Cuando aparece la

sospecha de un cuadro depresivo, es recomendable realizar una exploración psicopatológica de las áreas que aparecen más afectadas en estos cuadros.

Primeramente es imprescindible explorar las alteraciones en la esfera afectiva. La afectividad es el conjunto de experiencias que definen y delimitan la vida emocional del individuo. Por tanto, la afectividad representa el conjunto de estados del ánimo que el individuo vive de forma personal y subjetiva y que, por lo general, se distribuye entre dos polos opuestos y extremos. Las principales alteraciones en el plano afectivo son las enumeradas a continuación.

### Anhedonia

Disminución (hipohedonia) o pérdida de capacidad para obtener placer en circunstancias que con anterioridad sí lo producían. Es uno de los síntomas más característicos de la depresión. Para identificarla es recomendable preguntar al paciente si disfruta de las actividades de ocio, recreo, descanso, etc.

### Ansiedad

Distinguimos entre:

1. Ansiedad estado: presencia de síntomas de ansiedad en un momento concreto y definido.
2. Ansiedad rasgo: tendencia a enfrentarse o interactuar con el entorno con un excesivo grado de ansiedad.
3. Ansiedad flotante: emoción ansiosa persistente y mantenida sin causa aparente, que se pone de manifiesto ante distintos acontecimientos y eventos.
4. Ansiedad situacional: solo se presenta en relación con determinadas situaciones u objetos.

### Disforia

Sensación de malestar que predomina en algunos cuadros afectivos. Es un humor displacentero que engloba distintas

emociones o sentimientos como ansiedad, mal humor, sentimiento angustioso e irritabilidad.

### **Inadecuación afectiva o paratimia**

Cuando las emociones del sujeto no se adecúan de un modo natural con sus vivencias. Ejemplo: un paciente relata cómo le están maltratando de diversas formas y, al mismo tiempo que lo explica, se ríe de forma incontrolada. Suele identificarse a través del relato del paciente.

### **Labilidad afectiva**

Rápidos cambios en el estado emocional, generalmente independiente de estímulos causales externos. Podemos explorarla directamente durante la entrevista con el paciente (ver si su estado emocional cambia) o bien preguntar por si se encuentra más sensible o emocional.

### **Incontinencia afectiva**

Falta de control afectivo, existiendo estados afectivos o emocionales que surgen exageradamente rápido, que alcanzan una intensidad excesiva y que no pueden ser dominados. Se manifiesta principalmente en la mímica y la gesticulación.

### **Ambivalente o ambitimia**

Coexistencia de sentimientos positivos y negativos con respecto a un mismo objeto, contenido vivencial o representación.

### **Alexitimia**

Incapacidad para percibir sentimientos o expresar e identificar los propios.

### **Rigidez afectiva**

Pérdida de la capacidad de modulación afectiva. El individuo tiene sentimientos y emociones fijos y persistentes que no se modulan o varían según las circunstancias externas.

### **Frialdad o indiferencia afectiva**

Carencia o pérdida de la capacidad de presentar respuestas afectivas.

### **Apatía**

Indiferencia patológica. Es decir, falta de interés y motivación. El paciente suele expresar una disminución de las ganas de estar activo, de acudir al trabajo o de realizar actividades de ocio.

### **Abulia**

Incapacidad para hacer obrar la voluntad, tomar una decisión o cumplir un acto deseado y reconocido como necesario por el sujeto.

Las alteraciones de las funciones fisiológicas suelen estar presentes, por lo que es importante explorar el sueño, el apetito y la libido.

### **Sueño**

Habrá que explorar la presencia de disomnias, es decir, aquellos trastornos primarios del sueño que afectan tanto a su calidad como a su cantidad y al ritmo circadiano.

**Insomnio.** Reducción de la capacidad para dormir. Distinguimos:

1. Insomnio de conciliación: dificultad para conciliar el sueño, se cuantifica como tardar más de 30 minutos en quedarse dormido.

2. Insomnio de mantenimiento: dificultad para mantener el sueño, produciéndose despertares durante la noche de más de 30 minutos.

3. Despertar precoz: consiste en despertarse entre una y tres horas antes de la hora habitual, además de tener dificultad para volver a conciliar el sueño.

**Hipersomnia.** Patrón de sueño excesivo o prolongado que en ocasiones puede estar asociado a dificultades para despertar.

### **Apetito**

Las alteraciones presentes pueden ir acompañadas o no de variaciones en el peso del paciente: hiporexia, caracterizada por la disminución significativa del deseo de ingerir alimentos e hiperfagia, apetito aumentado, con incremento de la ingesta de manera sostenida.

### **Libido**

En cuadros depresivos pueden aparecer disfunciones sexuales, es decir, trastornos en la participación o la satisfacción en las actividades sexuales.

1. Deseo sexual hipoactivo: ausencia o disminución de las fantasías sexuales y del deseo de mantener una actividad sexual con la pareja correspondiente.

2. Impotencia: fallo total o parcial en mantener la erección hasta el final de la actividad sexual o bien falta de sensaciones subjetivas de excitación y placer durante la actividad sexual.

3. Anorgasmia: refiere la ausencia o retraso del orgasmo tras una adecuada fase de excitación sexual, durante una actividad sexual que se considera adecuada en cuanto al tipo de estimulación, duración e intensidad.

### **Ideación suicida**

En la exploración psicopatológica no nos podemos olvidar de explorar la ideación suicida. Es recomendable explorarla mediante preguntas directas, orientadas a evaluar la presencia de estos pensamientos, así como sus características (incluyendo la voluntariedad y el grado de estructuración), su frecuencia y su intensidad.

**Pensamientos de muerte pasivos.** El paciente expresa deseos de morir, pero no incluyen intención autolítica, es decir, la idea de que él mismo pudiera hacer algo para precipitarla. Suelen expresar deseos de enfermar, de tener un ataque de corazón o bien de dormirse y no volver a despertar.

**Pensamientos de muerte activos.** El paciente expresa deseos de morir y existe intención autolítica al manifestar que podría hacer algo para precipitarla. Aquí diferenciamos la ideación autolítica:

1. No estructurada: existe intención, sin embargo, el paciente no tiene pensada ni planificada una forma de terminar con su vida.

2. Semiestructurada: existe intención y una idea general de cómo podría precipitar su muerte. Es frecuente que los pacientes busquen información sobre formas de terminar con su vida. Suelen expresar de forma inespecífica un método o varios que han considerado (p. ej. un paciente expresa deseos de terminar con su vida mediante sobreingesta medicamentosa; sin embargo, no tiene planificado exactamente qué tipo de medicación, dosis, etc.)

3. Estructurada: existe una clara intención automática y un plan detallado sobre cómo y cuándo llevarlo a cabo.

Se recomienda empezar preguntando por la presencia de deseos de morir y, en caso afirmativo, seguir preguntando por la voluntariedad de estos deseos y el grado de estructuración de los mismos. También es imprescindible evaluar la capacidad que tiene el paciente para controlar estos pensamientos, así como de pedir ayuda en caso de intensificación de los mismos.

Otras alteraciones psicopatológicas que debemos tener en cuenta en la exploración de un cuadro depresivo son enumeradas a continuación.

### Atención

El paciente puede expresar quejas subjetivas de la capacidad para atender y concentrarse (hipoprosexia).

### Forma del pensamiento

El discurso del paciente deprimido puede caracterizarse por un lenguaje vago y poco informativo, con una latencia de respuesta aumentada.

### Contenido del pensamiento

En casos graves puede aparecer ideación delirante. Las ideas delirantes o delirios son creencias anómalas, de contenido extraño, improbable o absurdo y no compartidas por los otros miembros del grupo social de referencia, a pesar de lo cual se mantienen con una gran convicción. Las más frecuentes son las de tipo nihilista (idea en torno a la no existencia del yo, o de alguna de sus partes, de los demás y del mundo) y de ruina o pobreza (el sujeto mantiene la convicción de que ha perdido o perderá todas sus posesiones materiales).

### Psicomotricidad

El enlentecimiento motor puede aparecer en trastornos depresivos. En cuadros muy graves puede aparecer la denominada catatonía, un síndrome psicomotor que incluye varios síntomas: catalepsia, rigidez muscular, negativismo, estupor, mutismo, estereotipias y ecosíntomas.

La evaluación de los síntomas de un episodio depresivo mayor es especialmente difícil cuando ocurren en un paciente que, además, tiene una afección médica general (p. ej., cáncer, infarto cerebral, infarto de miocardio, diabetes, embarazo). Algunos de los signos y síntomas de los criterios del episodio depresivo mayor son idénticos a los de esas afecciones médicas generales (p. ej., la pérdida de peso en la diabetes sin tratar, la fatiga en el cáncer, la hipersomnia al comienzo del embarazo, el insomnio en el embarazo avanzado o en el posparto). Tales síntomas cuentan para el diagnóstico del episodio depresivo mayor, excepto cuando son clara y total-

mente atribuibles a la afección médica general. En esos casos, se deberían evaluar con especial cuidado los síntomas no vegetativos de disforia, anhedonia, culpa o inutilidad, la alteración de la concentración o la indecisión y los pensamientos de suicidio.

## Instrumentos de evaluación para los trastornos depresivos

Existen escalas, generales y específicas, que evalúan los síntomas presentes con el objetivo de orientar el diagnóstico<sup>13</sup>. Un instrumento de evaluación general es, por ejemplo, la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, que es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración (15 minutos de media), que explora los principales trastornos psiquiátricos<sup>14</sup>. Entre las escalas específicas para la evaluación de sintomatología depresiva, las dos probablemente más utilizadas en la actualidad son la Escala Hamilton para la depresión, que evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo, y la Escala de depresión de Montgomery-Asberg, que presenta la ventaja frente a la Escala Hamilton de no estar contaminada por ítems que evalúan la ansiedad, aunque sigue manteniendo varios ítems somáticos o vegetativos que dificultan su administración en pacientes con enfermedades físicas. Ambas escalas son heteroaplicadas, es decir, deben ser administradas por un clínico. Entre las escalas autoaplicadas, la más extendida es el Inventario de depresión de Beck, que evalúa fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. De todas las escalas mencionadas existen varias versiones de diferentes extensiones. En pacientes hospitalizados por enfermedad no psiquiátrica, en los que se sospeche sintomatología ansiosa o depresiva, es recomendable el empleo de la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión y, en el caso de que puntúe como positivo, debe complementarse con las escalas específicas mencionadas anteriormente.

También existen escalas para evaluar sintomatología depresiva en situaciones clínicas específicas. Algunos ejemplos son: para la detección de probables casos de depresión en el puerperio puede ser recomendable emplear la Escala de depresión posnatal de Edimburgo; la Escala de depresión geriátrica es específica para detectar la posible existencia de depresión en ancianos y, cuando existe deterioro cognitivo, el instrumento más específico para evaluar la sintomatología depresiva es la Escala de Cornell para la depresión en la demencia.

## Curso de la enfermedad

La edad media de aparición del trastorno depresivo mayor tiene un primer pico en la segunda década de la vida y un segundo pico en la quinta década de la vida. Además, los períodos de la vida en los que se producen cambios vitales potencialmente estresantes son considerados de potencial riesgo, como por ejemplo la adolescencia o vejez. El curso del trastorno depresivo mayor es bastante variable, de modo que

algunos pacientes apenas presentan remisiones (periodos de 2 o más meses sin síntomas o con solo uno o dos síntomas leves), si es que las presentan, mientras que otros permanecen durante muchos años con pocos o ningún síntoma entre los episodios. Es importante distinguir a los pacientes que acuden en busca de tratamiento durante una exacerbación de una enfermedad depresiva crónica, de aquellos cuyos síntomas han aparecido recientemente. La cronicidad de los síntomas depresivos aumenta sustancialmente la probabilidad de que existan trastornos subyacentes de personalidad, ansiedad y consumo de sustancias, y disminuye la probabilidad de que se siga el tratamiento hasta la remisión completa. Resulta útil, por tanto, pedir a los pacientes que acuden con síntomas depresivos que identifiquen el último período de al menos dos meses durante el cual estuvieron completamente libres de síntomas depresivos.

La recuperación se inicia normalmente dentro de los tres meses siguientes al comienzo en dos de cada cinco pacientes con depresión mayor, y en el plazo de un año en cuatro de cada cinco enfermos. El carácter reciente del inicio es un determinante fuerte de la probabilidad de recuperación a corto plazo, y se puede esperar que muchos pacientes que solo han estado deprimidos durante varios meses se recuperen de modo espontáneo. Las características que se asocian a tasas de recuperación menores, además de la duración del episodio actual, son los rasgos psicóticos, la ansiedad intensa, los trastornos de personalidad y la gravedad de los síntomas<sup>15</sup>.

El riesgo de recurrencia es progresivamente menor conforme aumenta la duración de la remisión. Tienen mayor riesgo de recurrencia los pacientes con un episodio previo grave, los sujetos jóvenes o aquellos que hayan presentado múltiples episodios. La persistencia de síntomas depresivos durante la remisión, aunque sean leves, es un factor que predice claramente la recurrencia.

Muchas enfermedades bipolares comienzan con uno o más episodios depresivos y, en una proporción considerable, en algunos pacientes que inicialmente parecen tener un trastorno depresivo mayor se acaba probando, con el tiempo, que en realidad padecen un trastorno bipolar. Esto es más probable en los pacientes en los que la enfermedad se inicia en la adolescencia, en aquellos que tienen rasgos psicóticos y en los que tienen antecedentes familiares de trastorno bipolar. La presencia del especificador «con rasgos mixtos» también aumenta el riesgo de un futuro diagnóstico de manía o hipomanía. El trastorno bipolar, en particular con rasgos psicóticos, puede convertirse también en esquizofrenia, siendo este cambio mucho más frecuente que el contrario.

## Etiopatogenia

Anteriormente hemos descrito cómo, durante muchos años, se ha distinguido entre depresión endógena y reactiva, atendiendo a la supuesta etiología de la depresión. De esta forma, las depresiones endógenas tendrían un origen más biológico (genético o adquirido), mientras que las formas reactivas serían de etiología exógena, lo que generaría la respuesta alterada del paciente que le lleva al episodio depresivo, es decir, el acontecimiento vital tendría un valor etiológico. Sin em-

bargo, en la actualidad se conoce que la depresión es un trastorno multifactorial en el que la visión freudiana (causas psicológicas o ambientales) y la kraepeliniana (causas biológicas) tienen cabida. Existe un cierto consenso en que los trastornos afectivos parecen ser el resultado de la interacción entre vulnerabilidad o predisposición (factores genéticos, experiencias vividas en edades tempranas y determinadas características de la personalidad), factores precipitantes y factores de protección del individuo.

Los determinantes de su inicio o recurrencia son de tipo neurobiológico primario o secundario a alteraciones sistémicas, genéticas, psicológicas, ambientales, socioeconómicas o culturales. Dichos factores se distribuyen desigualmente en la sociedad y predisponen a las personas de formas muy diversas.

## Factores genéticos

Existen datos suficientes que avalan una participación genética en los trastornos afectivos, aunque quedan cuestiones por dilucidar como el modelo de transmisión y relevancia patogénica. El patrón de herencia es multigénico, y se piensa que la magnitud del efecto de cada gen en la etiopatogenia de la enfermedad es pequeño. Los estudios de asociación del genoma humano (GWAS *-genome-wide association studies-*) han identificado múltiples genes implicados que interactúan entre sí y con el ambiente; en ocasiones, el efecto de los factores genéticos depende de los factores ambientales<sup>16</sup>. Por ejemplo, el gen que codifica el promotor del transportador de serotonina (SERT) se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de depresión y con el grado de respuesta al tratamiento con los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS); sin embargo, esta predisposición solo se manifiesta en presencia de factores estresantes. Este es un ejemplo de la interacción gen-ambiente, mediada por mecanismo epigenéticos. Los factores genéticos pueden influir directamente (sobre el cerebro u otro sistema) o indirectamente (por ejemplo, sobre la personalidad). Los estudios de familiares, de gemelos y de adopción han demostrado la heredabilidad de los trastornos del humor. Los familiares de primer grado de pacientes con trastorno depresivo mayor presentan con mayor frecuencia depresión, hasta tres veces más de riesgo, que individuos que no tienen estos antecedentes familiares.

## Factores demográficos, socioeconómicos y culturales

La prevalencia de depresión en las mujeres es aproximadamente el doble que en los varones. Las épocas de mayor frecuencia en las mujeres son el posparto y el período premenstrual; sin embargo, los factores hormonales no explican por sí mismos esta diferencia entre ambos sexos. La mayor susceptibilidad femenina se explica también por factores de tipo psicológico y socioeconómicos, incluyendo los papeles culturales de género que pueden favorecer la discriminación o diversas formas de violencia contra la mujer.

Tanto el bajo nivel educativo como socioeconómico se han asociado consistentemente con un mayor riesgo de depresión con un patrón gradual dosis-respuesta. Pero estos factores podrían tener mayor influencia en la persistencia de la depresión que en su desarrollo. Este fenómeno se puede explicar, al menos parcialmente, porque, precisamente por enfermar, los pacientes con depresión ven reducidas sus oportunidades de trabajo, desarrollo y prosperidad, creándose un círculo vicioso conocido como círculo de Horwitz. Existe evidencia de la relación entre pobreza y enfermedad<sup>17</sup>.

La exclusión social y el aislamiento favorecen el desarrollo de trastornos mentales y, en especial, de la depresión. Cada vez se está dando mayor importancia a la calidad de las relaciones sociales y familiares, y su relación con la salud. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado que un mayor capital social, donde se incluye la participación en la comunidad, el sentido de pertenencia a una sociedad y la solidez, confianza y fortaleza de los vínculos familiares, laborales y también religiosos se asocian a menor riesgo de depresión<sup>18-21</sup>. Diversos mecanismos pueden explicarlo, como la influencia sobre conductas relacionadas con la salud, la participación en actividades sociales, el intercambio y transferencia de apoyo social o el acceso a recursos materiales. El estado civil casado se asocia con una menor prevalencia de la depresión, frente a separados, divorciados o viudos.

## Factores psicológicos

Múltiples orientaciones psicológicas han identificado modelos y factores que explican la aparición y mantenimiento de un cuadro depresivo. Desde el modelo cognitivo de Beck, la depresión se caracteriza por un procesamiento negativamente distorsionado de la realidad. En estos pacientes, está presente una visión negativa del Yo, del mundo y del futuro, denominada tríada cognitiva. Todo esto sería responsable del mantenimiento y la exacerbación de la sintomatología depresiva.

Los factores que interfieren en el normal desarrollo y maduración psicológica de los niños y adolescentes, la presencia de morbilidad psiquiátrica, el suicidio o el divorcio de los padres y el número de cambios en la estructura familiar se han asociado con efectos adversos a largo plazo e incrementan el riesgo de depresión en la edad adulta. Entre los factores de personalidad, el neuroticismo, la tendencia a la ansiedad o la baja autoestima se han asociado a un mayor riesgo de depresión.

## Factores relacionados con el estilo de vida

El tabaquismo tiene una conocida relación con el riesgo de depresión. Un metaanálisis en adolescentes encontró un riesgo relativo (RR) de 1,73 para la depresión predicha por el consumo previo de tabaco, y un RR de 1,41 para el tabaquismo predicho por la depresión previa<sup>22</sup>. La depresión se ha asociado consistentemente al uso problemático de alcohol, aunque se han planteado dudas sobre la direccionalidad de la asociación. Un estudio epidemiológico español, la co-

horto SUN, encontró una relación en J (bajo riesgo con bajo consumo y alto riesgo para consumo excesivo) para la asociación entre consumo de alcohol y riesgo de desarrollar depresión, obteniendo el menor riesgo en participantes con consumos de 5-15 g/día<sup>23</sup>. Respecto al cannabis, se ha demostrado en múltiples estudios su efecto adverso sobre el riesgo de depresión. Un reciente metaanálisis demuestra que el consumo de cannabis en la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de sufrir depresión en la edad adulta y con un mayor riesgo de suicidio<sup>24</sup>. A pesar de que el tamaño del efecto es pequeño, es relevante tener en consideración esta asociación, debido a lo extendido que está el consumo de cannabis.

Numerosos estudios han encontrado un efecto preventivo de la actividad física frente al desarrollo de depresión o síntomas depresivos. Un estudio recientemente publicado en una de las revistas más prestigiosas ha confirmado nuevamente este efecto beneficioso del ejercicio físico<sup>25</sup>. Los investigadores han analizado datos de más de un millón de individuos de EE. UU., comparando a los participantes según el nivel de actividad física, y han encontrado que los participantes que realizaban actividad física regular tenían mejores niveles de bienestar mental que los que se declaraban sedentarios. El papel de la dieta en la prevención y el tratamiento de la enfermedad mental, en general, y de la depresión, en particular, constituyen uno de los temas emergentes en epidemiología. Parece que la depresión, la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo<sup>26</sup>.

## Factores neuroendocrinos

Hasta principios del siglo XX se mantuvo la idea de que la coordinación y regulación de las funciones de diferentes partes del organismo dependía exclusivamente del sistema nervioso. Con el nacimiento, al inicio del siglo pasado, de la endocrinología se empezó a conocer que las hormonas están implicadas en la regulación de las funciones fisiológicas (metabolismo energético, nutrición, desarrollo, crecimiento, etc.) y se comenzaron a estudiar los mecanismos, por lo que las hormonas afectan a la conducta y a los procesos psicológicos, dando origen a una nueva disciplina, la Psiconeuroendocrinología. Se considera a Frank A. Beach (1911-1988), autor del libro *Hormones and Behavior* (1984), como uno de los pioneros de esta disciplina. Las investigaciones de Beach se centraban en los efectos que producían las lesiones cerebrales sobre la conducta reproductora de las ratas. Tras la lesión, en algunas ratas se mantenía la conducta sexual normal, mientras que en otras se alteraba por completo. A partir de estos datos, planteó la hipótesis de que las lesiones podrían alterar de alguna manera el sistema endocrino, así que administró aquellas hormonas cuya producción supuso que podía estar afectada en las ratas que tras la lesión no se apareaban. El tratamiento fue eficaz para restaurar la conducta.

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) ha sido objeto de múltiples estudios<sup>27</sup>. Uno de los hallazgos más replicados ha sido el aumento de cortisol plasmático en la depresión severa con rasgos melancólicos, atribuido a un exce-



so de producción y una alteración en los mecanismos inhibitorios del eje mediados por los receptores de glucocorticoides. La persistencia de las alteraciones del eje HHA, después del tratamiento antidepresivo, se han asociado a una peor respuesta clínica y a un mayor riesgo de recaída. Sin embargo, no se ha logrado encontrar ninguna opción terapéutica que actúe a través de este eje. Los ensayos realizados, como por ejemplo antagonistas de receptores de glucocorticoides, han fracasado.

Sabemos que los estrógenos y las demás hormonas sexuales tienen efectos sobre el humor y las emociones. Se ha sugerido una implicación etiopatogénica de los estrógenos y la progesterona en la depresión, que podría explicar (al menos parcialmente) por qué la depresión es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, hallazgo descrito en diversas poblaciones de culturas y regiones diferentes. Un reciente estudio de cohorte prospectivo realizado en Dinamarca, en el que participó más de un millón de mujeres, encontró que las usuarias de anticonceptivos orales tenían mayor riesgo de ser diagnosticadas de depresión que las no usuarias y un RR mayor de uso de antidepresivos, RR de 1,23 (IC 95%: 1,22-1,25). Los análisis estratificados por edad hallaron que las mujeres adolescentes (15-19 años) eran especialmente vulnerables, y que el riesgo disminuía en mujeres de más edad<sup>28</sup>. Otro estudio de características similares, realizado también en Dinamarca, con la participación de casi medio millón de mujeres con un seguimiento medio de 8,3 años, estudió la posible asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de suicidio, y encontró que las mujeres usuarias de anticonceptivos orales tenían más riesgo de realizar un intento de suicidio (RR de 1,97; IC 95%: 1,85-2,10) y de suicidio consumado (RR de 3,08; IC 95%: 1,34-7,08) que las mujeres no usuarias de este tipo de medicamentos<sup>29</sup>. Al estratificar por edad, nuevamente el riesgo era mayor en la adolescencia.

En los varones se ha sugerido que niveles bajos de testosterona se asocian a síntomas depresivos, al menos en algunos subgrupos o subtipos de depresión. Algunos estudios han encontrado en varones con depresión niveles de testosterona más bajos que en los varones de características similares sin depresión. En un metaanálisis reciente se estudiaron 27 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, y se encontró un alivio de sintomatología depresiva al potenciar el tratamiento habitual con testosterona<sup>30</sup>.

La relación entre la depresión y la obesidad es conocida, y la gravedad de la depresión modula la relación con la obesidad y viceversa. Existen muchas variables moderadoras como el nivel socioeconómico, la edad, el sexo o el estrés, pero las más conocidas son la alimentación y el ejercicio físico. Esta relación tiene implicaciones terapéuticas, ya que se ha sugerido que el índice de masa corporal (IMC) tiene influencia en la respuesta al tratamiento antidepresivo. En un ensayo clínico reciente con 665 participantes, se halló que pacientes deprimidos con un IMC menor de 25 kg/m<sup>2</sup> (normopeso) respondían mejor al tratamiento con ISRS en monoterapia o a la combinación de mirtazapina y venlafaxina, mientras que pacientes con un IMC mayor de 35 (obesidad) respondían mejor a la combinación de un ISRS y bupropión<sup>31</sup>. Es de interés conocer la relación entre obesidad y

depresión y viceversa, ya que ambas están aumentando en los últimos años. En Europa, la obesidad se ha multiplicado por tres en los últimos 20 años, y España se encuentra entre los países europeos con mayor prevalencia de obesidad infantil. El estudio ALADINO realizado en 2015, con una muestra representativa de niños y niñas españoles, halló que el 41,3% sufrían sobrepeso u obesidad.

## Factores neuroquímicos

Los estudios bioquímicos con estos pacientes demuestran que presentan alteraciones en los neurotransmisores cerebrales, en los segundos mensajeros, en las neuroquinas y en los factores de transcripción genética. En la década de 1960 se postuló la hipótesis monoaminérgica que atribuía los síntomas afectivos a las alteraciones en tres neurotransmisores: serotonina y noradrenalina, sobre todo, y también dopamina. Según esta hipótesis, la alteración del sistema monoaminérgico se encuentra en la concentración de estos neurotransmisores en sangre y líquido cefalorraquídeo, en su velocidad de recaptación o en sus receptores (en el número o en su sensibilidad). Esta hipótesis se refuerza con la observación de que muchos antidepresivos producen un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica y/o dopaminérgica.

## Factores inmunológicos

Hasta la década de los 50 del pasado siglo XX, el sistema inmune era considerado como un sistema de defensa, en cierta forma autónomo, que se autorregulaba, y cuyo funcionamiento era independiente del sistema nervioso. Sin embargo, este punto de vista fue insuficiente a la hora de explicar los cambios en la actividad del sistema inmune observados en sujetos expuestos a situaciones de estrés, tanto humanos como animales de experimentación. El descubrimiento de que un individuo expuesto a diversas situaciones estresantes presentaba una mayor susceptibilidad a las infecciones cambió este enfoque tradicional, concediéndose desde entonces un importante papel a los factores psicológicos y, en definitiva, a la conducta, en la regulación de este sistema. Este cambio de planteamiento desencadenó, a finales de los años 70, el nacimiento de un nuevo campo de estudio interdisciplinar, la Psiconeuroinmunología, término empleado por primera vez por el psicólogo Robert Arder en 1980, una figura clave en el nacimiento de esta disciplina.

Las investigaciones realizadas en esta área en los últimos 30 años han puesto de manifiesto las complejas interacciones bidireccionales existentes entre el sistema nervioso, el sistema endocrino, el sistema inmune y la conducta<sup>32</sup>. Desde hace varias décadas, se ha descrito un aumento en los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias en pacientes con depresión. Estas observaciones motivaron la hipótesis de que existe un vínculo entre los macrófagos y la depresión y, en el año 1991, Smith postuló la «*macrophage theory of depression*». Esta hipótesis incluía a los linfocitos T por su función inmunomoduladora. Los resultados obtenidos por distintos gru-

pos de investigación, tanto a nivel clínico como experimental, refuerzan la hipótesis de que el sistema inmune, en su conjunto, está implicado en la fisiopatología de la depresión. Los ensayos clínicos realizados hasta el momento únicamente han logrado una mejoría clínica pequeña y en grupos específicos de pacientes. A día de hoy, los ensayos realizados se han hecho en grupos pequeños de pacientes resistentes al tratamiento habitual, y se ha comparado el efecto de complementar el tratamiento antidepressivo con placebo o con un inmunomodulador<sup>33,34</sup>.

Se ha sugerido que algunos parámetros inflamatorios pueden ser de utilidad para predecir la respuesta a una determinada opción terapéutica. Recientemente, en un ensayo clínico, se halló que el nivel de proteína C reactiva (PCR) basal puede predecir la respuesta al tratamiento. En este ensayo clínico participaron 106 individuos con depresión, a los que se asignó aleatoriamente a recibir tratamiento con escitalopram más placebo (ISRS en monoterapia) o escitalopram más bupropión (combinación). Niveles basales de PCR por debajo de 1 mg/l se asociaron a una mejor respuesta a la monoterapia, mientras que los pacientes con niveles basales de PCR por encima de 1 mg/l experimentaron mayor mejoría clínica (es decir, mejor respuesta al tratamiento) con la combinación ISRS-bupropión<sup>35</sup>. Estudios previos habían descrito resultados parecidos que parecen indicar que, cuando existe elevación de los niveles de marcadores inflamatorios, la respuesta al tratamiento habitual es peor, como por ejemplo ISRS o psicoterapia.

El grupo celular probablemente más estudiado en la depresión son los monocitos. Se han descrito alteraciones tanto en el número (relativo y total) como en la funcionalidad. Algunos estudios han encontrado un aumento de la producción de citoquinas monocitarias proinflamatorias (IL-1B, IL-6 y TNF) y un aumento de la producción de radicales libres<sup>36</sup>. Sin embargo, estos resultados no han sido replicados por otros grupos. La heterogeneidad observada en los diferentes estudios puede ser debida, al menos parcialmente, a diferencias en los diseños experimentales. Además de las diferencias a nivel experimental en el laboratorio, influyen las diferencias de estilo de vida y otras variables de salud existentes entre los distintos grupos de pacientes. Se sabe que factores como la ingesta de alcohol, el tabaquismo, el IMC o la existencia de comorbilidad médica influyen en los niveles basales de citoquinas y en la capacidad funcional de las células del sistema inmune innato<sup>37</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. ● Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):476-93.
2. ● Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8.
3. ● Álvarez-Mon MA, Asunsolo del Barco A, Lahera G, Quintero J, Ferre F, Pereira-Sanchez V, et al. Increasing interest of mass communication media and the general public in the distribution of tweets about mental disorders: observational study. *J Med Internet Res*. 2018;20(5):e205.
4. ● Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
5. ● Lotfaliany M, Bowe SJ, Kowal P, Orellana L, Berk M, Mohebbi M. Depression and chronic diseases: Co-occurrence and communality of risk factors. *J Affect Disord*. 2018;241(4):461-8.
6. Manzanera R, Lahera G, Álvarez-Mon M, Ángel, Álvarez-Mon M. Maintained effect of a training program on attitudes towards depression in family physicians. *Fam Pract [Internet]*. 2018;35(1):61-6.
7. ● Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9690):609-19.
8. Park LT, Zarate CA. Depression in the primary care setting. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2019;380(6):559-68.
9. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for depression in adults. *JAMA*. 2016;315(4):380.
10. American Psychiatric Association (APA). 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed).
11. ● Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34(1):119-38.
12. ● Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):76-85.
13. García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M BJ, et al. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. 2011.
14. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59Suppl2:22-33.
15. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
16. Ormel J, Hartman CA, Snieder H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2019;9(1):114.
17. ● Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2468-81.
18. ● Teo AR, Choi H, Valenstein M. Social relationships and depression: ten-year follow-up from a nationally representative study. *Coyne J*, editor. *PLoS One*. 2013;8(4):e62396.
19. ● Teo AR, Choi H, Andrea SB, Valenstein M, Newsom JT, Dobscha SK, et al. Does mode of contact with different types of social relationships predict depression in older adults? Evidence from a nationally representative survey. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2014-22.
20. ● VanderWeele TJ, Li S, Tsai AC, Kawachi I. Association between religious service attendance and lower suicide rates among us women. *JAMA psychiatry*. 2016;73(8):845-51.
21. ● Svob C, Wickramaratne PJ, Reich L, Zhao R, Talati A, Gameroff MJ, et al. Association of parent and offspring religiosity with offspring suicide ideation and attempts. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(10):1062.
22. ● Chaiton MO, Cohen JE, O'Loughlin J, Rehm J. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. *BMC Public Health*. 2009;9(1):356.

23. ● Gea A, Martínez-González MA, Toledo E, Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Nuñez-Cordoba JM, et al. A longitudinal assessment of alcohol intake and incident depression: the SUN project. *BMC Public Health* [Internet]. 2012;12(1):954.
24. ●● Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. En prensa 2019.
25. ●● Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1.2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):739-46.
26. ● Molero P, Martínez-González MÁ, Ruiz-Canela M, Lahortiga F, Sánchez-Villegas A, Pérez-Cornago A, et al. Cardiovascular risk and incidence of depression in young and older adults: evidence from the SUN cohort study. *World Psychiatry* [Internet]. 2017;16(1):111.
27. Keller J, Gómez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527-36.
28. ●● Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154-62.
29. ●● Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):336-42.
30. ● Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):31-40.
31. ● Jha MK, Wakhlu S, Dronamraju N, Minhajuddin A, Greer TL, Trivedi MH. Validating pre-treatment body mass index as moderator of antidepressant treatment outcomes: Findings from CO-MED trial. *J Affect Disord*. 2018;234:34-7.
32. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
33. ●● Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A Randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*;70(1):31.
34. ●● Abbasi S-H, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2012;141(2-3):308-14.
35. ●● Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, Greer T, Grannemann B, Soyombo A, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:105-13.
36. Schlatter J, Ortuño F, Cervera-Enguix S. Monocytic parameters in patients with dysthymia versus major depression. *J Affect Disord*. 2004;78(3):243-7.
37. ● Archer M, Niemelä O, Luoto K, Kultti J, Hämäläinen M, Moilanen E, et al. Status of inflammation and alcohol use in a 6-month follow-up study of patients with major depressive disorder. *Alcohol*. En prensa 2019.