

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

MÓDULO I

Dra. Alejandra Rodríguez Ramírez
Psiquiatra en Miguel Hidalgo

Dra. María Teresa Alcántara Garcés
Psiquiatra en CAIPaDi

Para uso exclusivo del profesional de la salud.





© Saned 2022

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1a. 28020 Madrid.

Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2o, 2a. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.

Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

MÓDULO I

Dra. Alejandra Monserrat Rodríguez Ramírez

Dra. María Teresa Alcántara Garcés

- Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

"Sigo vivo, sigo atento, y observando con el tiempo esta extraña enfermedad inclasificada que te afecta muy deprisa, que te quita la sonrisa, cuyo síntoma es que ya no importa nada"
Fito Páez

1.1	Definición	4
1.2	Epidemiología	5
1.3	Etiopatogenia	7
1.4	Curso clínico de TDM	10
1.5	Impactos sociales, económicos y personales	11
1.6	¿Cómo impacta el TDM en otras enfermedades?	12
1.7	Caso clínico	14

1.1 Definición

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos mentales más prevalentes a nivel mundial y también una de las condiciones más incapacitantes.¹ Esta patología se caracteriza por al menos un episodio de más de dos semanas en el que se presentan alteraciones en el estado de ánimo, disminución de la capacidad de disfrutar, alteraciones cognitivas y vegetativas.²

El TDM comprende cambios en los individuos que afectan el funcionamiento en todas las esferas de su vida, limitan su desarrollo personal y deterioran su estado de salud en general.³ Por lo tanto, este trastorno va más allá de un estado emocional o una falta de carácter.

La depresión podría entenderse como la expresión de alteraciones en el funcionamiento neuronal y sistémico que se evidencian como síntomas afectivos. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana en su 5ta edición, dos síntomas son cruciales para el diagnóstico de TDM: ánimo depresivo la mayor parte del día casi todos los días y disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades casi todos los días.² A estos dos criterios centrales se agregan otros síntomas físicos, emocionales y cognitivos.

Los síntomas físicos incluyen disminución de la energía, cansancio o fatiga, alteraciones del sueño incluyendo dificultad para iniciar y mantener el sueño, despertares tempranos o hipersomnia diurna. Cambios en el apetito que incluye disminución o aumento de este y puede llegar a condicionar cambios en el peso corporal, malestar corporal o dolores poco específicos. Lentitud en el movimiento corporal cotidiano. Los síntomas emocionales involucran labilidad y llanto, sentimiento de desesperanza, sentimientos de culpa, sentimiento de minusvalía, pensamientos de muerte o suicidas, presencia de ansiedad, irritabilidad o sensación de estrés constante. Mientras que los síntomas cognitivos principalmente incluyen dificultad para mantener la atención o alcanzar la concentración.⁴

Si observamos los criterios diagnósticos de este trastorno, los síntomas descritos pueden incluso verse contradictorios; por ejemplo, una persona puede tener incremento o disminución del apetito dentro del contexto de una depresión. Las combinaciones posibles de síntomas dentro de un cuadro depresivo son inmensurables, situación que refleja la diversidad del ser humano y hace imprescindible la individualización de cada caso.

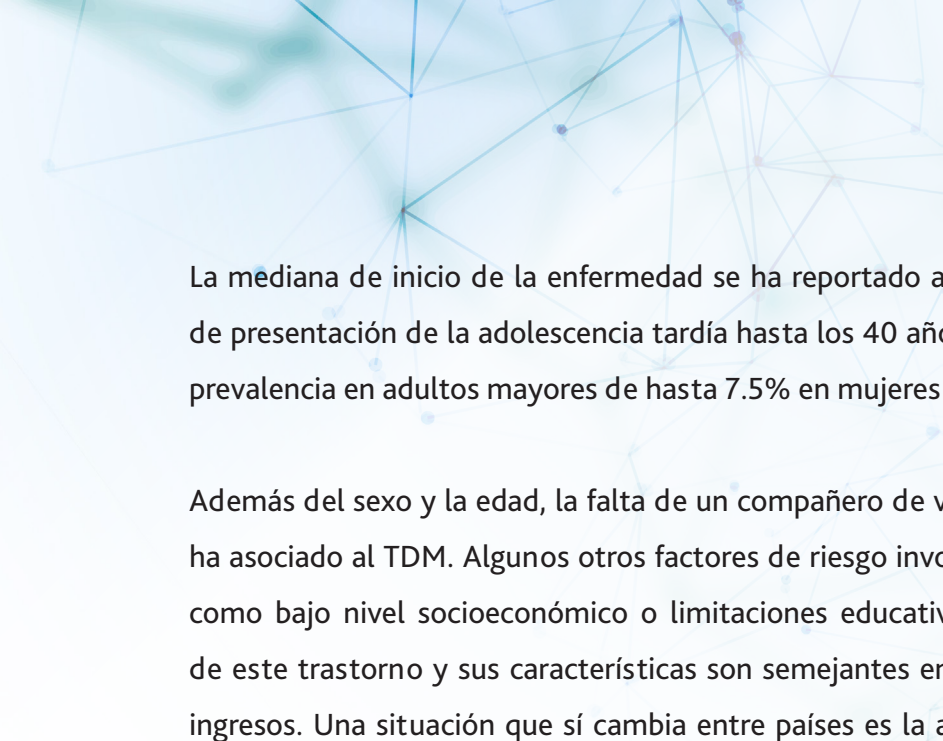
La depresión puede tener muchas caras y presentaciones dentro del mismo espectro sintomático y cada perfil de presentación cursa con alteraciones particulares de circuitos cerebrales que son relevantes para el abordaje y tratamiento clínico.⁵

1.2 Epidemiología

Cerca de 322 millones de personas en el mundo viven con depresión. La prevalencia a 12 meses del TDM es variable de acuerdo con cada país, pero se estima en un 6% de manera global.⁶

Los cálculos de prevalencia a lo largo de la vida reportan más del doble de la cifra a 12 meses, de tal modo que uno de cada 6 adultos en el mundo tendrá depresión en algún momento de su vida.⁷ En la Región de las Américas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 48.16 casos de depresión por millón de habitantes y una prevalencia de 4.9%.⁶

El TDM es más frecuente en el sexo femenino, con prevalencias globales de 5.1% para mujeres y 3.6% para hombres.⁸ Múltiples estudios han reportado que el riesgo de padecer depresión es dos veces mayor en mujeres que en hombres, puesto que presentan mayores cifras de recurrencia de la enfermedad.



La mediana de inicio de la enfermedad se ha reportado a los 25 años, con mayor frecuencia de presentación de la adolescencia tardía hasta los 40 años.^{8,9} También se reporta un pico de prevalencia en adultos mayores de hasta 7.5% en mujeres de 55-74 años.⁶

Además del sexo y la edad, la falta de un compañero de vida o la pérdida de este también se ha asociado al TDM. Algunos otros factores de riesgo involucran aspectos sociodemográficos como bajo nivel socioeconómico o limitaciones educativas.⁷ No obstante, las prevalencias de este trastorno y sus características son semejantes en países de bajo hasta alto nivel de ingresos. Una situación que sí cambia entre países es la atención de los casos; los países de mayores ingresos reportan que un 50-60% de las personas con depresión reciben un tratamiento adecuado, mientras que en los países de bajos ingresos la cifra es menor al 10%.¹⁰

En la Región de la Américas, se estima que 7 de cada 10 personas con depresión no reciben tratamiento. Como causales de este problema se nombran diversos factores incluyendo las dificultades de acceso a la salud, la cantidad insuficiente de profesionales de la salud mental y por supuesto muchos mitos que entorpecen la detección y tratamiento de estos trastornos.¹¹

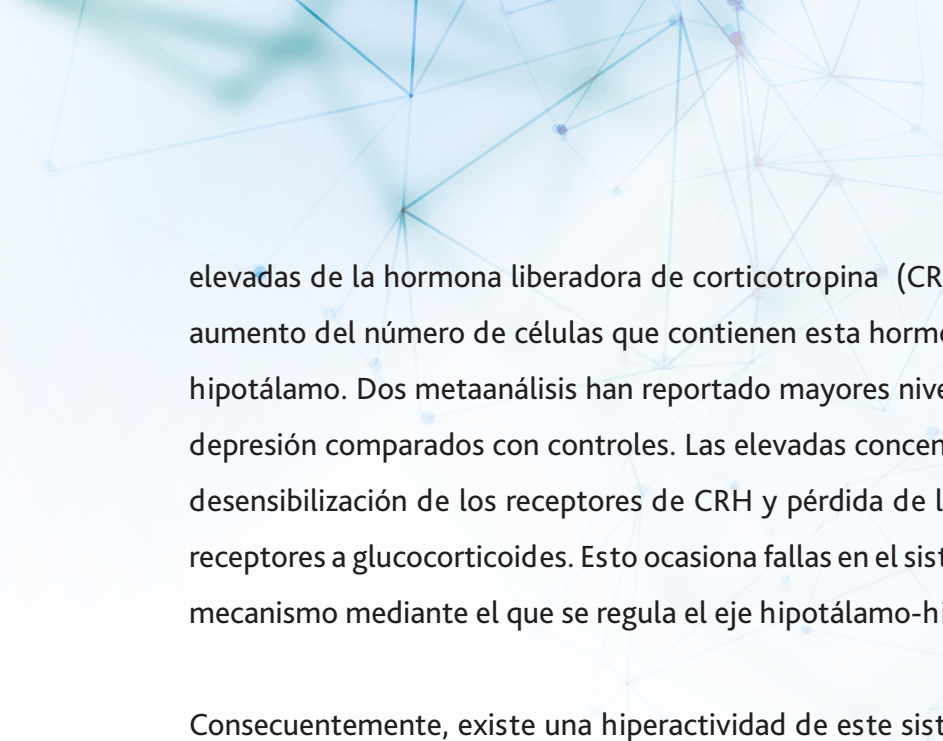
1.3 Etiopatogenia

Durante las últimas décadas el desarrollo de las neurociencias ha facilitado la obtención de importante información sobre los mecanismos implicados en la etiopatogenia del TDM.¹² No obstante, la complejidad del funcionamiento cerebral es un misterio en estudio y no se han dilucidado todos los mecanismos involucrados en la presentación de los trastornos afectivos. A continuación, resumiremos los hallazgos más importantes sobre esta condición.

Los avances en genética psiquiátrica han permitido explorar de un modo científico las asociaciones observadas por la experiencia clínica. El TDM tiene una contribución genética de 35%, lo que expresa la amplia carga de factores ambientales en el desarrollo del trastorno.¹³ Estudios de gemelos reportan mayor heredabilidad que aquellos que analizan la variación de un nucleótido único. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han reportado alta heterogeneidad en los loci genéticos asociados a depresión, por lo que hasta el momento la postura genética sobre este trastorno apunta hacia una entidad altamente poligénica que involucra muchos genes con pequeños efectos.^{1,12,14}

Esta información resalta la importancia de factores ambientales que interactúan con la genética. Las interacciones genes ambiente en TDM aún no son completamente dilucidadas, pero de momento se sabe que factores como abuso y la exposición a violencia en edades tempranas son de alta importancia para el desarrollo de la enfermedad.¹⁵

Los efectos a largo plazo del trauma temprano asociado al TDM se han tratado de explicar por medio del eje hipotálamo-hipófisis-adrena.¹ El estrés y distrés derivados estilo de vida de las personas o acontecimientos vitales estresantes tienen una influencia en la etiopatogenia de la depresión mediante diferentes vías fisiopatológicas.¹² El TDM se asocia con alteraciones del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal ante el estrés, identificándose concentraciones



elevadas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH por sus siglas en inglés) así como aumento del número de células que contienen esta hormona en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Dos metaanálisis han reportado mayores niveles de cortisol en los pacientes con depresión comparados con controles. Las elevadas concentraciones de cortisol ocasionan una desensibilización de los receptores de CRH y pérdida de las células hipocampales que tienen receptores a glucocorticoides. Esto ocasiona fallas en el sistema de retroalimentación negativa; mecanismo mediante el que se regula el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Consecuentemente, existe una hiperactividad de este sistema que produce de forma gradual una hiperplasia adrenocortical y una hipersensibilidad a la estimulación de la hormona liberadora de corticotropinas (ACTH por sus siglas en inglés) condicionando mayor síntesis de colesterol y los consecuente efectos sobre otros sistemas neuroendocrinos en el organismo.¹⁶

El sistema inmune es otro componente importante de las vías fisiológicas de la regulación del estrés. En el caso del TDM múltiples estudios han reportado elevación de citosinas proinflamatorias en sujetos con esta condición.⁵ La acción de las citosinas proinflamatorias periféricas puede ser transmitida al cerebro y activar a la microglía que producirá un incremento en el cerebro de los niveles de interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma; estas citosinas tienen un efecto activador sobre la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO por sus siglas en inglés) la cual está presente en macrófagos, monocitos, células endoteliales y células gliales; la activación de la enzima IDO ocasiona un desvío del metabolismo del triptófano (aminoácido esencial para la síntesis de serotonina) hacia las síntesis de quinurenina y ácido quinolínico, ocasionando una disminución de la vía de síntesis de la serotonina, disminuyendo su concentración cerebral y generando una alteración en la neurotransmisión serotoninérgica.¹⁷

Otros mecanismos inflamatorios explorados involucran al estrés oxidativo como un desencadenante de la actividad inmune.¹⁵ El aumento de la producción de las especies reactivas de oxígeno por la enzima monoaminoxidasa mediante la alteración en el metabolismo y la desaminación oxidativa de la serotonina tiene como consecuencia la disfunción mitocondrial

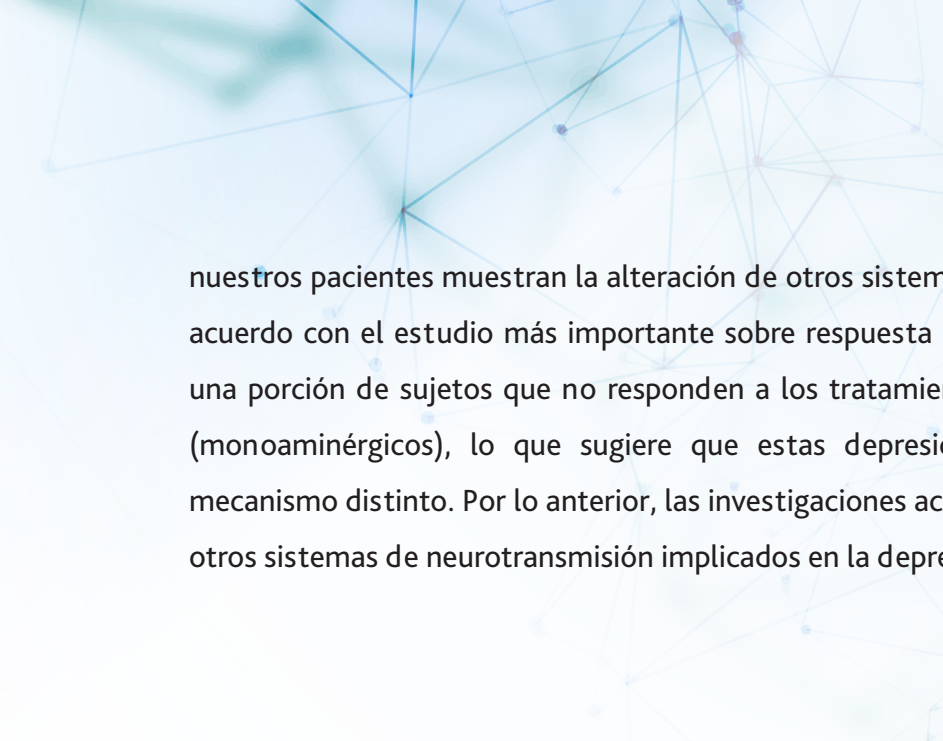
que se suma a una alteración de las acciones de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, lo que conduce a un aumento local de citosinas inflamatorias y apoptosis neuronal, ello activa a la microglía quien se encarga de montar una respuesta inflamatoria local.¹⁸

Se piensa que estos mecanismos inflamatorios y los cambios ocasionados por la alteración del eje HHA tienen una vía común para la presentación de síntomas depresivos al modificar el funcionamiento neuronal por medio de la disrupción de los mecanismos de neuroplasticidad y neurogénesis.¹²

Estos procesos se encuentran mediados por factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mismo que se reporta disminuido en el suero de los pacientes con TDM. El tratamiento antidepresivo ha mostrado normalizar los niveles de este factor e incrementar la neurogénesis de ciertas regiones límbicas como los hipocampos.¹⁹ No obstante, el rol exacto de la neuroplasticidad en la depresión aún no es completamente conocido.

Finalmente hablaremos de la teoría más conocida sobre la depresión que involucra al sistema de neurotransmisión monoaminérgico. La teoría se fundamenta en observaciones de los efectos antidepresivos de sustancias como la reserpina y en las alteraciones reportadas de los niveles de uno o más de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y dopamina en pacientes con TDM. La desregulación de estos neurotransmisores afecta el funcionamiento de las redes neuronales que conforman el sistema serotoninérgico, el sistema límbico y el circuito de recompensa.

Estos circuitos se encuentran involucrados en la modulación de la conducta, el ánimo, el sueño y la alimentación, por mencionar algunos ejemplos. La teoría monoaminérgica ha sido reforzada por estudios posteriores en donde se refiere una disminución de metabolitos de serotonina en pacientes con TDM que mejora posterior a la administración de antidepresivos.¹² No obstante, existen múltiples aspectos de la depresión que esta teoría no explica. Como mencionamos anteriormente, las caras de la depresión pueden ser muy diferentes y los cuadros clínicos de



nuestros pacientes muestran la alteración de otros sistemas más allá de las monoaminas. De acuerdo con el estudio más importante sobre respuesta a tratamiento antidepresivo, existe una porción de sujetos que no responden a los tratamientos antidepresivos convencionales (monoaminérgicos), lo que sugiere que estas depresiones podrían tener origen en un mecanismo distinto. Por lo anterior, las investigaciones actuales se centran en la búsqueda de otros sistemas de neurotransmisión implicados en la depresión como el glutamatérgico.²⁰

1.4 Curso clínico de TDM

El curso clínico de este trastorno es heterogéneo, con un patrón de presentación intermitente en la mayoría de los sujetos en el que existen periodos de inactividad del trastorno que alternan con periodos sintomáticos. Si bien pueden existir personas que presenten un único episodio de depresión durante su vida, cerca del 80% de los pacientes que se recuperan de depresión tienen otro episodio subsecuente a lo largo de su vida.

Estudios poblacionales han reportado la duración de un episodio depresivo mayor entre 13 y 30 semanas, a un año de evolución se han recuperado entre el 70 a 90% de los pacientes.²¹ Aunque la recuperación funcional puede requerir de más tiempo y los síntomas residuales son un problema frecuente en este trastorno.

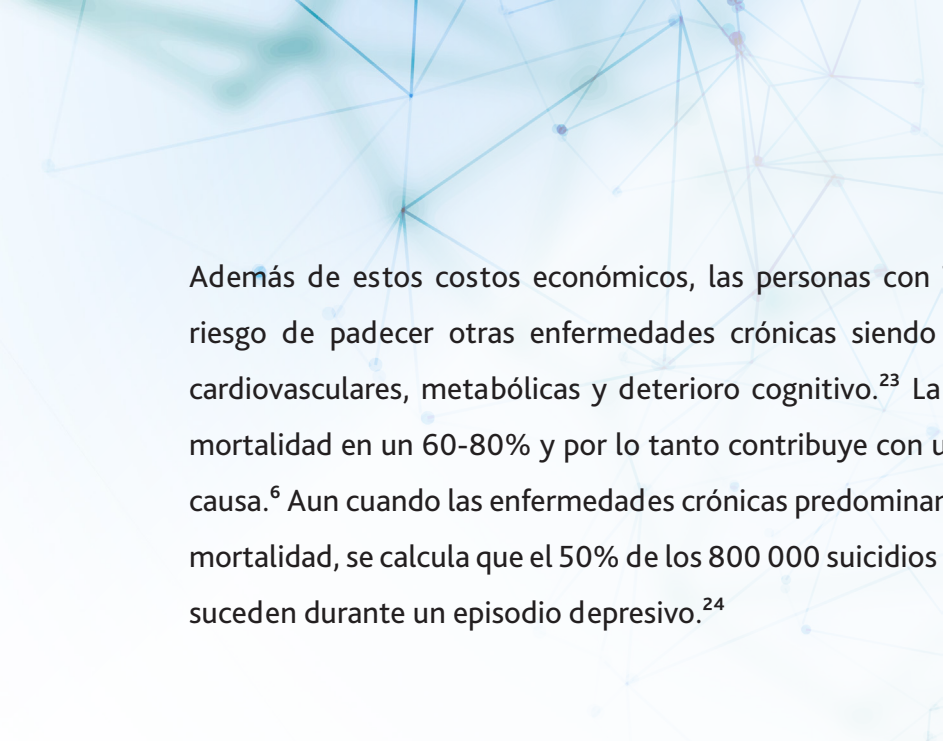
Estudios previos han reportado como factores de riesgo para recurrencia el número de episodios depresivos, la presencia de síntomas residuales, mayor severidad de síntomas, comorbilidad psiquiátrica y antecedentes de trauma infantil.¹ Las altas tasas de recurrencia de la enfermedad han enfocado el tratamiento de este padecimiento en prevenir la aparición de episodios subsecuentes.

1.5 Impactos sociales, económicos y personales

Los alcances de este trastorno van más allá del individuo que lo padece involucrando todo su entorno de distintos modos. El impacto del TDM sobre la carga mundial de morbilidad es cada vez más alto. Acorde a los resultados del Estudio sobre la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo del 2015 (Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study in 2015 [GBD 2015]), el TDM es la tercera causa de discapacidad a nivel mundial. Para 2030 se prevé que será la primera causa de discapacidad global.⁶

Esta situación genera pérdidas económicas comunitarias y personales. Greenberg et al reportó que la carga económica de la depresión en Estados Unidos de América en 2010 fue de 210 billones de dólares, dentro de la cual 45% se atribuyó a costos directos (medicamentos, consultas, etc.), 5% costos relacionados al suicidio y 50% se debió a costos relacionados con el trabajo (días de incapacidad, disminución de productividad, faltas y retrasos).²² El impacto económico personal del TDM se asocia con costos mucho más elevados (≈30%) y deviene por diferentes circunstancias, esto incluye el incremento del número de consultas médicas, mayor uso de los servicios de urgencias, incremento en el uso de medicamento que deriva en la polifarmacia, incremento en el número de exámenes de laboratorio y de gabinete, así como aumento del número de hospitalizaciones y del tiempo de estancia intrahospitalaria.

De acuerdo a un metaanálisis que evaluó la evidencia de los costos de la depresión (H. König 2019), se identificó una asociación positiva entre la depresión y el incremento de costos entre la población con TDM en comparación con población sin TDM; la comparación por subgrupos identificó que en los adolescentes el costo fue 179% mayor, en los adultos fue 158% mayor, en la vejez fue 73% mayor y cuando hay comorbilidad médica fue 39% mayor.



Además de estos costos económicos, las personas con TDM presentan un incremento del riesgo de padecer otras enfermedades crónicas siendo las más frecuentes enfermedades cardiovasculares, metabólicas y deterioro cognitivo.²³ La depresión incrementa el riesgo de mortalidad en un 60-80% y por lo tanto contribuye con un 10% a la mortalidad de cualquier causa.⁶ Aun cuando las enfermedades crónicas predominan como causa de este incremento de mortalidad, se calcula que el 50% de los 800 000 suicidios que se presentan al año en el mundo suceden durante un episodio depresivo.²⁴

1.6 ¿Cómo impacta el TDM en otras enfermedades?

A lo largo de las últimas décadas se ha incrementado el interés sobre el TDM y las enfermedades médicas por la creciente evidencia de la interrelación bidireccional que existe entre estas entidades. Es conocido que la enfermedad médica y la depresión comparten factores de riesgo modificables y no modificables; dentro de los primeros se incluyen a factores genéticos compartidos, ambiente temprano de crianza adverso, problemas de peso no saludable en la vida intrauterina y en la primera infancia; dentro de los factores de riesgo modificables se incluyen los fenómenos migratorios que tiene impacto en la modificación del estilo de vida derivando en una dieta poco saludable, la presencia de sedentarismo y la mayor exposición a luz artificial ocasionando la alteración de ciclos circadianos.²⁵ Por otro lado, se comparte también la disfunción del sistema neuroinmunoendocrinológico, alteración de la microbiota intestinal y alteraciones en la función mitocondrial que, en conjunto, ocasionan alteración de la memoria metabólica; a ello se suman alteraciones en las funciones mentales superiores y en el sistema de recompensa. Finalmente, el TDM puede estar presente como efecto secundario

por el uso de medicamentos para tratar distintas enfermedades por lo que la comorbilidad es inherente a la terapéutica empleada.²⁶

La Organización Mundial de la Salud ha documentado que la depresión es más prevalente en personas con al menos una enfermedad médica en comparación con personas sin enfermedad (9.3%-23% vs 3.2%) y acorde a un metaanálisis (Read J. et al 2017), la multimorbilidad (definida como tener dos o más enfermedades médicas) incrementa dos veces más el riesgo de desarrollar depresión en comparación con personas sin multimorbilidad, el riesgo se incrementó 3 veces más en comparación con personas sin enfermedad crónica, independientemente de la edad, entornos y culturas. En estudios epidemiológicos, se ha identificado que la depresión es más prevalente en enfermedades secundarias a la alteración del metabolismo intermedio, endocrinopatías, cardiopatías, cáncer, epilepsia, enfermedades autoinmunes y enfermedad de Alzheimer.²⁵

La importancia del TDM como comorbilidad en la enfermedad crónica no se acota a un panorama único, sino que impacta en las diferentes áreas del paciente. Por un lado, tener el diagnóstico de depresión se ha asociado con el aumento de la carga de síntomas en el paciente, ya que se ha identificado que los pacientes pueden cursar con un espectro sintomático más inespecífico o con una mayor gravedad o intensidad de los síntomas físicos subjetivos de las enfermedades médicas (como dolor, fatiga, falta de energía o problemas para dormir), que se han asociado a una peor funcionalidad en las diferentes áreas de la vida del paciente así como a un detrimento en la calidad de vida y a disminución en los años de vida ajustados por calidad (AVAC).^{23,27}

Ante el diagnóstico de un enfermedad médica, el paciente tiene que elaborar su duelo por la pérdida de la salud y lograr adaptarse a las nuevas exigencias para mantener la enfermedad controlada; sin embargo, la comorbilidad con TDM abre la posibilidad de que el paciente tenga conductas maladaptativas que comprometen la relación médico-paciente, condicionando una falta de seguimiento de indicaciones o que incurra en conductas que lo ponen en riesgo como pueden ser fallas en la adherencia terapéutica, la falta de interés o ánimo para la atención

oportuna de las complicaciones tanto agudas como crónicas, problemas para la ejecución de conductas de autocuidado que las enfermedades crónico-degenerativas exigen para el adecuado control, la dificultad para realizar cambios y tener un estilo de vida saludable, la dificultad para el abandono de consumo de sustancias y en la pérdida del interés en preservar el estado de salud.^{26,28}

El TDM puede debutar como consecuencia del avance de la enfermedad hacia el desarrollo de complicaciones y un pronóstico desfavorable, asociándose un impacto en la esperanza de vida en esta población pues es de 5 a 10 años menor debido a condiciones físicas crónicas. Finalmente, se ha sido identificado también que en esta población el comportamiento suicida puede estar asociado a la presencia de discapacidad y limitación en la funcionalidad del paciente; en la vejez, las enfermedades más asociadas al suicidio son enfermedades malignas, trastorno neurológicos y dolor.²⁶

1.7 Caso clínico

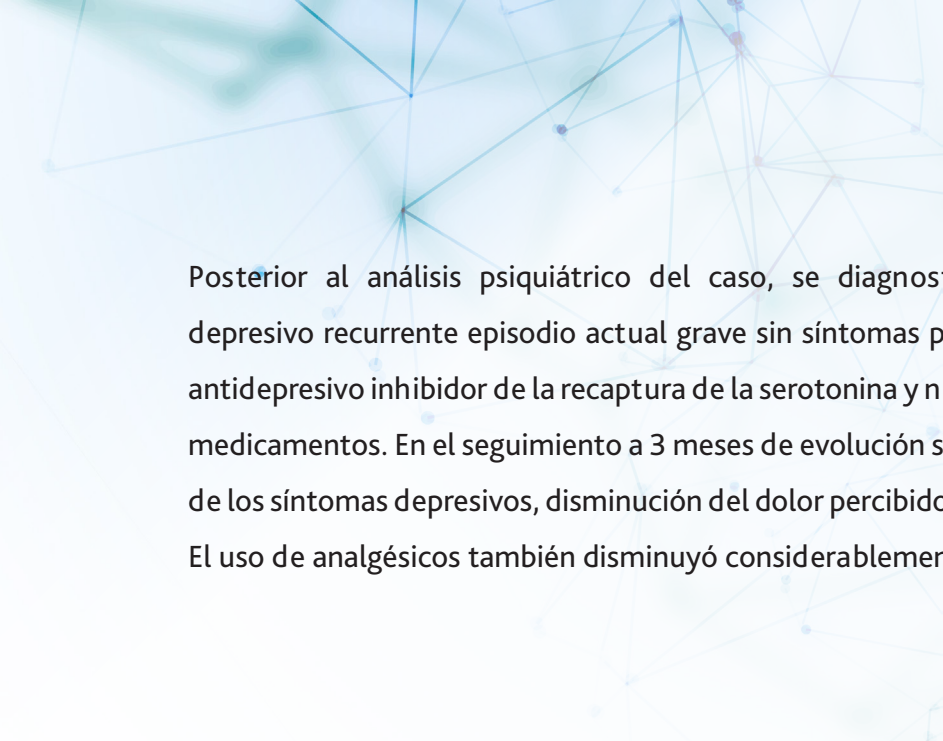
Erika, paciente de sexo femenino de 46 años, casada, escolaridad secundaria, ama de casa. Acude a consulta de psiquiatría por irritabilidad, tristeza, dolor y fatiga.

Síndrome de Sjögren diagnosticado en 2003 con tratamiento a base de hipromelosa. Fiebre reumática en 2003, con tratamiento antibiótico y sintomático. Hipertiroidismo en 2005 con tratamiento agresivo no referido resultante en hipotiroidismo adquirido, actualmente en tratamiento con Levotiroxina 100mcg por día. Diagnóstico de esclerodermia, lupus y fibromialgia en momentos diversos y con clínicos distintos desde 2005 a la fecha.

ANAs positivo, no se refiere patrón. Como único tratamiento previo para el dolor se reporta tramadol 20 gotas por día durante un año. Comenta dolores intermitentes, migratorios de articulaciones y músculos desde ese año que mejoran con analgésicos autoprescritos. Refiere actualmente es su episodio de dolor más severo. Padecimiento actual de 1 año de evolución, dentro de una enfermedad de larga data, con inicio gradual, evolución continua, tendencia al empeoramiento, no refiere desencadenante, como agravante múltiples dificultades familiares y de pareja.

Comenta haber iniciado hace 1 año con fatiga, múltiples áreas dolorosas en el cuerpo, de predominio en hombros y brazos, situación que limitaba su actividad física y movilidad. A esto se le agregó un agravamiento del insomnio que padece desde hace años, presentando dificultad para conciliar el sueño mayor a una hora por día, con sueño superficial, despertares frecuentes en la madrugada y dificultad para conciliarle nuevamente. Acepta haberse notado irritable, con mayores conflictos en casa. Dice haber dejado de sentir placer por vivir, realizando sus actividades del hogar por mera obligación, siendo que antes las disfrutaba, sale poco de casa, pues se siente constantemente cansada y prefiere pasar sus ratos libres en cama descansando aislada de los demás. Estuvo en psicoterapia por 6 meses con leve mejoría de su irritabilidad, fatiga y dolores musculares y articulares de manera transitoria. Reporta aún padecía insomnio, tristeza, anhedonia y culpa por los problemas de sus hijos.

La paciente dejó de ir a psicoterapia hace 4 meses, desde entonces sus dolores se intensificaron con artralgias en extremidades superiores, codos, manos, muñecas y hombros de manera intermitente y migratoria. Además de lumbalgia, cefalea de predominio occipital que mejora con analgésicos y mialgias en miembros pélvicos. Presenta fatiga que limita sus actividades del hogar y nulifica sus actividades recreativas y sociales. Se incrementó su tristeza y anhedonia, con irritabilidad principalmente hacia su esposo, de quien sospecha infidelidad, se presentaron ideas de muerte pasivas sin llegar a ideación o planeación suicida. Debido a sus quejas somáticas hace dos meses acudió a revisión con médico familiar quien le envió con reumatólogo donde se prescribieron analgésicos y se diagnosticó con esclerodermia y fibromialgia.

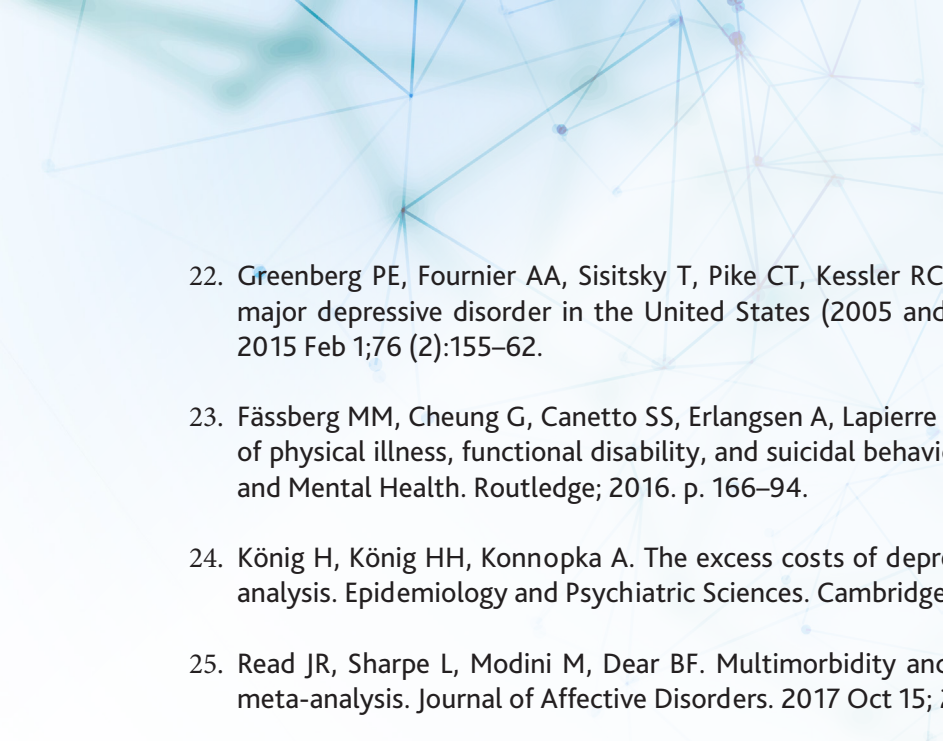


Posterior al análisis psiquiátrico del caso, se diagnosticó a la paciente con Trastorno depresivo recurrente episodio actual grave sin síntomas psicóticos. Se inició tratamiento con antidepresivo inhibidor de la recaptura de la serotonina y noradrenalina, con buena tolerancia a medicamentos. En el seguimiento a 3 meses de evolución se encontró a la paciente en remisión de los síntomas depresivos, disminución del dolor percibido y una mejora funcional importante. El uso de analgésicos también disminuyó considerablemente.

Bibliografía

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. Vol. 2, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2016.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edit. American Psychiatric Publishing; 2013. 123–154.
3. Kessler RC. The costs of depression. The Psychiatric clinics of North America [Internet]. 2012;35 (1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370487>
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S v., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2018;20 (2):97–170.
5. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Vol. 27, Asian Journal of Psychiatry. Elsevier B.V.; 2017. p. 101–11.
6. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.
7. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Medicine. 2011 Jul 26;9.
8. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Medicine [Internet]. 2011 Jul 26 [cited 2021 Nov 22]; 9:90. Available from: </pmc/articles/PMC3163615/>
9. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. Annual review of public health [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Nov 22]; 34:119. Available from: </pmc/articles/PMC4100461/>

10. Stein DJ, Lim CCW, Roest AM, de Jonge P, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: Data from the World Mental Health Survey Initiative. *BMC medicine* [Internet]. 2017 Jul 31 [cited 2021 Nov 22];15 (1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756776/>
11. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020. 2013.
12. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Vol. 27, *Asian Journal of Psychiatry*. Elsevier B.V.; 2017. p. 101–11.
13. de Moor MHM, van den Berg SM, Verweij KJH, Krueger RF, Luciano M, Arias Vasquez A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism, and the polygenic association with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul 1;72 (7):642–50.
14. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2299–312.
15. Fabbri C, Montgomery S, Lewis CM, Serretti A. Genetics and major depressive disorder: clinical implications for disease risk, prognosis and treatment. *International clinical psychopharmacology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Nov 22];35 (5):233–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084067/>
16. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. Vol. 29, *J Psychiatry Neurosci*. 2004.
17. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. Vol. 29, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009. p. 247–64.
18. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* [Internet]. 2014; 48:102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104186>
19. Teche SP, Nuernberg GL, Sordi AO, de Souza LH, Remy L, Ceresér KMM, et al. Measurement methods of bdnf levels in major depression: A qualitative systematic review of clinical trials. *Psychiatric Quarterly*. 2013;84 (4):485–97.
20. Tayla LM, Caddy C, Jochim J, Jennifer MR, Peter RD, Shuttleworth C, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. 2015; (9).
21. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 22];55 (1):7–117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353391/>

- 
22. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015 Feb 1;76 (2):155–62.
 23. Fässberg MM, Cheung G, Canetto SS, Erlangsen A, Lapierre S, Lindner R, et al. A systematic review of physical illness, functional disability, and suicidal behaviour among older adults. Vol. 20, *Aging and Mental Health*. Routledge; 2016. p. 166–94.
 24. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. Cambridge University Press; 2019.
 25. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2017 Oct 15; 221:36–46.
 26. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Vol. 54, *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2003. p. 216–26.
 27. Spijker J, de Graaf R, Bijl R v., Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004 Sep;110 (3):208–14.
 28. Abdel-Bakky M, Amin E, Faris T, Abdellatif A. Mental depression: Relation to different disease status, newer treatments and its association with COVID-19 pandemic (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2021 Oct 8;24 (6).



IPP



IPP



IPP



Número de Aviso a la COFEPRIS: 223300202C5258
Número de Registro Sanitario: 210M2018SSA-IV (Rexulti)
Número de Registro Sanitario: 211M2014 SSA-IV (Brintellix)
Número de Registro Sanitario: 282M2002 SSA-IV (Lexapro)

Lundbeck México, S.A. de C.V.: Av. Insurgentes Sur 1457, Piso 14 de Torre Manacar, Col. Insurgentes Mixcoac, C.P. 03920, Deleg. Benito Juárez, Ciudad de México, México.