

La depresión en el contexto de la medicina

Dr. Rodrigo Erazo R.
Departamento de Psiquiatría.
Clínica Las Condes.

Resumen

El presente artículo es una revisión de la literatura nacional y extranjera sobre las vinculaciones entre enfermedad somática y depresión, tanto desde una perspectiva epidemiológica como clínica. Existe coincidencia entre nuestras cifras y las internacionales en señalar una alta prevalencia de comorbilidad de depresión y diferentes condiciones médicas, especialmente aquellas de perfil crónico. Por otra parte, la aparición de un cuadro depresivo en el contexto de la enfermedad médica implica singularidades de comienzo, modalidades de presentación y características de su evolución que es preciso conocer para optimizar un tratamiento y mejorar el pronóstico de ambas condiciones. Los clínicos tanto de la medicina general como de otras especialidades y también los psiquiatras, deben estar atentos a la frecuente aparición de esta dualidad nosológica.

La depresión es un diagnóstico médico. Esta afirmación, obvia o superflua para la mayoría, podría resultar en cambio una exageración para algunos. Después de todo, muchos de nuestros pacientes declaran de entrada estar “deprimidos”, lo

que pareciera ubicar la propiedad del diagnóstico en los sufrientes mismos. Sin embargo, el diagnóstico de las alteraciones del ánimo exige efectuar una variedad de distinciones clínicas, algunas de ellas bastante finas, dado que tal caracterización implicará un amplio abanico de intervenciones terapéuticas: desde la terapia electro convulsiva, en los casos de depresión mayor psicótica con severo riesgo de suicidio, hasta un tratamiento psicoterapéutico sin fármacos. O bien, recomendar simplemente que un cierto estado de ánimo fluya de manera natural en el contexto reactivo en que se presenta, sin intervención terapéutica alguna. La tristeza es una de las emociones más frecuentes en la vida cotidiana de los seres humanos. Sin embargo, sentirse triste o abatido no es suficiente para afirmar que se padece una *depresión*. Este término tiene múltiples significados. Puede indicar un síntoma, un síndrome, un estado emocional, una reacción o una entidad clínica bien definida.

Este artículo estará centrado en la clínica de los estados depresivos asociados a la enfermedad médica, y particularmente en las dificultades del diagnóstico en este

ámbito. Quisiéramos descentrar aquí la condición y singularidad de enfermedad “psiquiátrica” que le ha conferido el uso, dirigiéndonos más bien a la interfaz medicina-psiquiatría, bien caracterizada por la actividad de “enlace e interconsulta” de aquella sub-especialidad de la psiquiatría que promueve el encuentro multidisciplinario y en la que nos encontramos inscritos.

En nuestro medio, la depresión alcanza una alta prevalencia. Las cifras nacionales varían mucho según la muestra y la metodología de estudio, pero en términos generales el Ministerio de Salud (MINSAL) acepta una prevalencia de alrededor del 7,5% en la población general. Sin embargo, datos más recientes como los de la Encuesta Nacional de Salud (ENS, 2003), encargada por el propio MINSAL a un equipo de investigación de la Universidad Católica, muestran que la depresión (medida en el último año) alcanza a un 17,5% de la población general mayor de 17 años, con un 24,3% en las mujeres y un 10,4% en los hombres (1). Es posible que las grandes diferencias que señalan estas cifras den cuenta más bien de las dificultades metodológicas en las distintas mediciones efectuadas y de la falta de precisión acerca de aquello que se está midiendo.

La investigación de cuadros depresivos en pacientes de la medicina general no ha estado exenta de tales dificultades. Ella se ha centrado de manera preferente en la atención primaria de salud (APS), donde se han encontrado cifras elevadas de comorbilidad de trastornos psiquiátricos y de depresión en particular, bastante superiores a los de la población general (2, 3).

La prevalencia de depresión en pacientes hospitalizados por cuadros médicos ha sido menos estudiada en Chile, sin embargo, algunas de las publicaciones sobre el tema reflejan una alta tasa de psicopatología dentro de este grupo (más de un 46%), en los que destaca la alta prevalencia de trastornos depresivos y ansiosos (4-7).

La literatura médica y psiquiátrica en otras realidades muestra que los pacientes con patologías médicas y comorbilidad con trastornos mentales presentan, en general, rehospitalizaciones frecuentes, tienen niveles mayores de discapacidad y los costos de atención resultan más elevados. Además, tienen hospitalizaciones más prolongadas, el diagnóstico se hace más difícil requiriendo un número mayor de exámenes; los profesionales invierten más tiempo y la respuesta a los tratamientos aparece como menos satisfactoria (8-15).

Desde un enfoque epidemiológico, se ha considerado a la depresión como una condición médica que puede ser resuelta en el ámbito de la APS. Al menos en los casos de depresión leve a moderada, reservando sólo los casos más severos a ser atendidos en el contexto de la atención secundaria y terciaria (Programa de Tratamiento Integral de la Depresión en el Sistema Público. MINSAL).

Estas consideraciones resultan de interés para los clínicos de la medicina general o de diferentes especialidades, en tanto la depresión aparece como un acompañante frecuente de muchos cuadros médicos, derivada tanto del padecimiento en sí, como de los efectos secundarios de los tratamientos empleados en la curación de la enfermedad de base. La evidencia indica que el tratamiento de un estado depresivo asociado a otros cuadros médicos es capaz -en sí mismo- de aliviar también el cuadro de base. Esto resulta particularmente cierto en el tratamiento de los cuadros dolorosos crónicos, donde dolor y depresión forman un patrón interaccional persistente.

No obstante, el diagnóstico de depresión requiere de un mínimo de entrenamiento para optimizar los resultados de los tratamientos a ser implementados. En la APS, aquello está resguardado por la preparación de los clínicos del sistema a través del programa señalado más arriba. Sin embargo, es frecuente en la práctica no

especializada, que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la depresión no estén de acuerdo con las prácticas y recomendaciones habituales de la psiquiatría.

TRISTEZA Y DEPRESIÓN

Establecer cuándo una fluctuación del estado de ánimo se convierte en depresión y cuándo no, ha generado dos posturas en el ámbito clínico:

1. El uso de un criterio *dimensional* de la depresión, es decir, la elección de un *criterio amplio*. Incluye una gama variada de síntomas, desde los sentimientos de tristeza más o menos intensos -desencadenados por acontecimientos puntuales y que no repercuten especialmente en la vida del sujeto-, hasta aquellos estados profundos de tristeza e inhibición que incapacitan a la persona. En este enfoque, se considera que la diferencia es sólo cuantitativa, como si existiese un *continuum* entre las diferentes manifestaciones.

2. Utilización de un *criterio categorial*, es decir ajustado y bien definido de depresión, claramente diferenciado de los episodios normales de infelicidad, malestar o congoja. Se describe el trastorno de acuerdo con los principios diagnósticos de toda enfermedad (etiología, curso y pronóstico) y se fijan grupos diagnósticos que cumplen criterios bien circunscritos. Aquí se pone de manifiesto no sólo el cambio cuantitativo que produce el cuadro, sino también la diferencia cualitativa de los síntomas, especialmente de las características y consecuencias de la tristeza¹.

DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN

Nos parece esencial diferenciar un *trastorno depresivo* de los sentimientos “normales” de infelicidad, abatimiento o desánimo, que son reacciones habituales -y adecuadas- ante acontecimientos o situaciones personales difíciles. El *duelo* ante la pérdida de una persona amada o una

¹ Ver capítulo “Consideraciones clínicas sobre los trastornos bipolares” de la Dra. Verónica Larach en este mismo número.

enfermedad invalidante, es un ejemplo típico de una situación que puede ser vivida con “normalidad” o generar una afección patológica.

Los diferentes modos en que una persona reacciona afectivamente ante un acontecimiento adverso pueden agruparse en tres niveles:

1. Respuesta afectiva normal
2. Respuesta afectiva desproporcionada
3. Trastorno depresivo según una categoría diagnóstica

En la **respuesta afectiva normal** nos encontramos con los sentimientos transitorios de tristeza y desilusión comunes en la vida diaria. Esta tristeza, que designamos como normal, puede caracterizarse con tres notas:

- a) es adecuada al estímulo que la origina;
- b) tiene una duración breve; y
- c) no afecta especialmente a la esfera somática, el rendimiento profesional o las actividades de relación.

La **respuesta afectiva desproporcionada** corresponde a una serie de expresiones emocionales intensas y persistentes, que por sí mismas interfieren en la capacidad del sujeto para controlar el estrés que es el origen de tal respuesta. Sus manifestaciones suelen quedar acotadas en intensidad y tiempo, tendiendo a fluctuar de acuerdo a la duración y a la magnitud del suceso que les dio origen.

El **trastorno depresivo** (muchas veces no está precedido por un acontecimiento adverso único). En sus distintas formas, es un estado patológico en el que se pierde la satisfacción de vivir (*anhedonia*), la capacidad de actuar (inhibición) y las expectativas de recuperar el bienestar (desesperanza). Presenta una constelación típica de síntomas, que perfilan un síndrome clínico bien definido, y que tienden a emerger simultáneamente, y no siempre asociados al estrés². A menudo se omite en la evaluación clínica la presencia de

los síntomas cognitivos (desconcentración, trastornos de la memoria de corto plazo, sensación de confusión, dificultad para tomar decisiones simples, etc.), que no pocas veces comandan la evolución del cuadro depresivo.

Como veremos más adelante, los síntomas depresivos se confunden con los producidos por la enfermedad médica, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento. El DSM-IV³ exige las siguientes condiciones para un Episodio Depresivo Mayor: Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de la capacidad para experimentar placer (*anhedonia*).

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. Ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. Ej., llanto).
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen, o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva

o una observación ajena).

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Como puede desprenderse del análisis de los síntomas requeridos por el DSM-IV, vemos que muchos de ellos se traslapan con síntomas frecuentes en la enfermedad médica (anergia, fatiga, pérdida o aumento de peso, alteraciones de la concentración, insomnio o hipersomnia, etc.), por cuanto la dificultad en el diagnóstico diferencial aumenta.

LA DEPRESIÓN EN LA MEDICINA

La comorbilidad entre depresión y enfermedad médica abarca un amplio registro de situaciones clínicas en las que se produce tal coincidencia, y probablemente no hay ninguna especialidad médica o quirúrgica en la que esta doble condición deje de estar representada. Sin embargo, por razones de espacio limitaremos el campo de análisis a las situaciones mejor estudiadas y en aquellas en que parece haber una mayor frecuencia.

El síndrome depresivo se puede relacionar con la enfermedad médica de diversas maneras:

- La enfermedad médica como causa de la depresión (depresiones secundarias o somatógenas). Se incluye a aquellas en que la sintomatología depresiva suele preceder a la somática (Ej.: carcinoma de páncreas).
- Que la enfermedad médica actúe como estresante psicosocial, facilitando la aparición de depresión en un sujeto vulnerable (Ej.: irrupción de la enfermedad en el contexto de una crisis normativa).
- Que coincidan ambos cuadros por azar, sin relación entre ellos.
- Que el enfermo médico reaccione de manera desadaptativa, con sintomatolo-

² Ver el capítulo “Estrés y depresión: Una mirada desde la clínica a la neurobiología” del Dr. César Carvajal, en este número.

³ El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), es el sistema de diagnóstico psiquiátrico que se utiliza actualmente en Estados Unidos y que usa la mayoría de los clínicos e investigadores de todo el mundo. Es la última clasificación aceptada internacionalmente de enfermedades psiquiátricas, y data de 1994.

TABLA 1 / Causas farmacológicas de la depresión

ANTIHIPERTENSIVOS Y FÁRMACOS CARDIOLÓGICOS	AGENTES NEUROLÓGICOS	ANTIBACTERIANOS Y FUNGICIDAS	FÁRMACOS DIVERSOS
Clonidina Guanetidina Hidralacina Metildopa Propranolol Reserpina Digital Prazosín Procainamida Lidocaína Acetazolamida Tiacidas	Amantadina Bromocriptina Levodopa Baclofén Tetrabenacina Carbamacepina Metosuximida Feitoína Cinarcina Sumatriptán	Ampicilina Sulfametoxazol Clotrimazol Cicloserina Dapsona Etionamida Tetraciclina Griseofulvina Metronidazol Nitrofurantoína Ácido Nalidíxico Sulfonamidas Estreptomina Ciprofloxacino Anfotericina B	Anticolinesterásicos Cimetidina Ranitidina Ciproheptadina Difenoxilato Disulfiram Interferón Lisergida Metisergida Metoclopramida Pizotifén Salbutamol
SEDANTES, HIPNÓTICOS Y PSICOTRÓPICOS	ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS	ESTEROIDES Y HORMONAS	ANTINEOPLÁSTICOS
Barbitúricos Etanol Benzodiacepinas Clormetiazol Butirofenonas Fenotiacinas Anfetamina	Fenoprofeno Ibuprofeno Opláceos Fenacetina Fenilbutazona Indometazina Pentazocina Benciclamida	Corticoides Anticonceptivos orales Prednisona Triamcinolona Danazol Anabolizantes	C-Asparaginasa Mitramicina Vincristina 6-Azaauridina Bleomicina Trimetoprim Zidovudina Aureomicina Ciclosporina

Adaptado de Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. p. 601. Ed. Panamericana. 1999.

CUADRO 1 / Interacciones de fármacos a tener en cuenta

- Reducir y monitorear los niveles de litio con el uso de drogas antiinflamatorias no esteroidales.
- Reducir la dosis de propranolol si están siendo usados drogas inhibidoras selectivas de la recaptura de serotonina (ISRS).
- Reducir dosis de antidepresivos tricíclicos (ATC) o moclobemida, si está siendo usada la cimetidina.
- Aumentar las dosis de ATC hasta un tercio en caso de dietas ricas en fibra.
- Reducir y monitorear las dosis de warfarina si es que ha sido prescrito fluoxetina o fluvoxamina.
- Reducir la dosis de donepezilo si se agrega un ISRS.
- Evitar los IMAO (inhibidores de monoamino oxidasa) con el uso de opioides.
- El dextropropoxifeno aumenta los niveles de carbamazepina (CBZ).
- Evitar los ATC y la CBZ cuando existe supresión de médula ósea por quimioterapia.
- ISRS/clomipramina y selgilina (Parkinson) pueden gatillar confusión aguda.
- Litio y sumatriptan (migraña) pueden gatillar toxicidad del SNC.
- ATC tiene una eficacia reducida y toxicidad aumentada cuando se usan junto a anticonceptivos orales (ACO).

(Adaptado de: Managing depression in physical illness. Siobhan MacHale. Advances In Psychiatric Treatment, vol. 8, pp. 297-306)

gía depresiva ante las limitaciones, pronóstico o síntomas de la enfermedad médica (Ej.: intervención mutilante).

- Que los síntomas depresivos estén producidos no por la enfermedad sino por los tratamientos empleados para combatirla (depresiones iatrogénicas), (Ej.: uso de corticoides).

Es necesario tener en cuenta la posible acción de fármacos generales en el desencadenamiento o empeoramiento de síntomas depresivos.

DEPRESIÓN Y MORTALIDAD

La literatura sobre la relación entre un posible aumento de mortalidad en la depresión se ha centrado básicamente en cinco aspectos:

- a. fortaleza de la evidencia sobre mortalidad elevada en depresión
- b. control de los factores mediadores
- c. la contribución del suicidio
- d. variación dentro de los tipos de muestra
- e. posibles mecanismos involucrados

Un estudio sobre bases de datos de depresión de 30 años -entre 1966 y 1996-, evaluó la correlación entre un posible aumento de la mortalidad en pacientes con depresión (16). El estudio incluía: a) evaluación formal de síntomas o trastornos depresivos, b) tasas o riesgos de mortalidad, y c) un grupo de control adecuado. Los resultados del estudio revelan que un 51% de las investigaciones mostraban un resultado positivo para mortalidad elevada en la depresión, mientras que 26 % eran mixtos. El resto resultaba negativo para esa correlación. Si bien los resultados muestran que los estudios están débilmente controlados, de todas formas son altamente sugerentes de que la depresión aumenta de manera sustancial la mortalidad anticipada, especialmente en los hombres. Las muertes anticipadas ocurren con más frecuencia por causas no especificadas o por enfermedad car-

diovascular. El suicidio aparecía con una frecuencia menor a la esperada, tanto en la población general (menos de 1%), como en la población con algún trastorno psiquiátrico (menos del 20 %).

En la población de pacientes mayores, resulta interesante considerar los hallazgos de un estudio holandés que forma parte de un extenso análisis sobre salud en la población de adultos mayores (*Amsterdam Study of the Elderly*; AMTEL) (17). En él se señala que la depresión mayor severa, con síntomas psicóticos, aumenta la mortalidad tanto en hombres como en mujeres, mientras que la depresión moderada sólo afecta la mortalidad de los pacientes de sexo masculino. Esta correlación entre mortalidad aumentada y depresión severa, ya había sido mostrada anteriormente por Tsuang y Woolson en 1977, en una muestra de pacientes quirúrgicos (18).

DEPRESIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

La relación entre enfermedad coronaria (EC) y algunos aspectos psicológicos de quienes la padecen, tiene una larga y controvertida historia. Sin embargo, la relación entre EC y depresión es menos conocida. Un meta-análisis reciente (19) revisó la literatura en idioma inglés y alemán para estudios prospectivos de cohortes en pacientes con EC y depresión entre 1980 y 2003. Los hallazgos resultaron concluyentes en mostrar un riesgo de mortalidad **dos veces más alto** en pacientes con depresión y EC que en los no deprimidos, al cabo de dos años desde la primera evaluación (OR, 2.24; 1.37–3.60). Este efecto pronóstico negativo se mantuvo en el largo plazo y luego del ajuste de otros factores de riesgo.

Desde otra perspectiva, se ha estudiado el impacto del *distrés*⁴ emocional (depresión y ansiedad) luego de infarto al miocardio (IM) como factor predictivo de la

evolución física, psicológica y social, y del uso de recursos médicos por este grupo de pacientes. La conclusión de un estudio prospectivo inglés dentro de un análisis más extenso sobre IM (*Oxford Myocardial Incidence Study*) (20), mostró que los sujetos en un estado de *distrés* en su estadía en el hospital por un IM, se encontraban en alto riesgo de desarrollar efectos adversos psicológicos y en su calidad de vida en el año siguiente. Los autores afirman la necesidad de efectuar un diagnóstico precoz de depresión y ansiedad inmediatamente después de un IM.

Sin embargo, este campo de estudio necesita profundizar y ampliar las consecuencias de los hallazgos mencionados, especialmente luego de los resultados adversos de dos importantes estudios referentes a las intervenciones psicosociales y psiquiátricas en pacientes con ECV y cuadros depresivos. En 2002 fue presentado a la comunidad médica y científica (Congreso de la American Heart Association) los resultados del estudio ENRICH (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*), un ambicioso proyecto multicéntrico en medicina conductual, el primero en ser patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) norteamericano (no publicado). El principal objetivo de este estudio era demostrar que el tratamiento de la depresión, así como la mejoría de la percepción de apoyo social, conseguiría mejorar los índices de sobrevida luego de un IM. Este objetivo no pudo ser cumplido y sólo se produjo un modesto efecto en los síntomas depresivos y en el apoyo social. Algo similar ocurrió con el estudio SADHART (*Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial*) (21), sobre el efecto del uso de sertralina en los cuadros depresivos de pacientes con IM. La sertralina, si bien probó ser un fármaco libre de efectos secundarios a nivel cardiovascular, no resultó un tratamiento

⁴ Dado que la palabra inglesa *distress* no tiene una traducción precisa al castellano y que alude a una combinación clínica de un estado de depresión y ansiedad, la hemos conservado en la forma de *distrés*, a la manera en que el término *stress* se ha convertido al castellano por el uso como *estrés*.

altamente eficaz en los estados depresivos de estos pacientes. Sólo en el subgrupo de pacientes con depresiones severas y recurrentes existió una diferencia estadísticamente significativa, y aún así, con una disminución no demasiado llamativa de los puntajes de la escala de Hamilton para depresión.

A pesar de ello, resulta de gran interés la reflexión que los propios autores del estudio ENRICHHD efectúan y las conclusiones que aportan para el emergente campo de la medicina conductual (22), especialmente sobre las consideraciones que deben tener en cuenta los clínicos, en general, cuando actúan como investigadores. Citando una serie de artículos publicados en *Circulation*, ("Lessons Learned From Recent Cardiovascular Clinical Trials," partes I y II, y "Principles from Clinical Trials Relevant to Clinical Practice," partes I y II) (23-26), destacan la necesidad de no extraer conclusiones apresuradas de un sólo estudio negativo. Resultados de este tipo son corrientes en la investigación en el campo de la propia cardiología (y en toda la medicina, por cierto).

Desde otro ángulo, resulta quizá una sobre simplificación exigirle a un sólo fármaco la resolución de una patología compleja como es la depresión en la ECV. Quienes actuamos como clínicos de enlace e interconsulta en psiquiatría, somos a menudo testigos de las grandes dificultades que implica instaurar un tratamiento específico en un paciente deprimido post IM, o recién recuperado de cirugía cardiovascular. Al igual que en la mayoría de los pacientes deprimidos en general, aunque no padezcan de enfermedad somática agregada, la elección de un agente antidepressivo (AD) suele poner a prueba la persistencia y el compromiso del paciente con su tratamiento, dado que los efectos terapéuticos de los fármacos AD demoran de manera habitual entre dos y cuatro semanas, y su implementación

exige observar de manera cuidadosa los efectos secundarios⁵ y las posibles interacciones de medicamentos en un sujeto que a menudo recibe polifarmacia. Más aún, de manera corriente observamos que el tratamiento farmacológico exclusivo no resuelve aspectos de carácter psicosocial, lo que exige con frecuencia poner en práctica intervenciones psicoterapéuticas individuales o familiares.

DEPRESIÓN Y DOLOR

La correlación entre dolor y depresión constituye un tema controvertido y su análisis daría para más de un artículo completo. Nos referiremos aquí sólo a algunos aspectos de esta coexistencia. (...) *Las personas deprimidas están menos propensas a percibir un estímulo sensorial como doloroso, comparado con los controles, sujetos no deprimidos. La influencia de la depresión en la atención al estímulo doloroso, pudiera explicar en parte este efecto.*

Esta es la conclusión de un meta-análisis reciente (2003) de seis rigurosos estudios controlados que comparan la percepción del dolor de sujetos deprimidos con controles no deprimidos (27).

Sin embargo, estos resultados se contraponen a publicaciones muy recientes (mayo 2005), que señalan que ambas entidades (depresión y dolor) deben considerarse como trastornos separados, independientes uno del otro, dado que la enfermedad mental no se relaciona con el nivel de dolor crónico.

La investigación, publicada en *Arthritis & Rheumatism*, fue realizada por un equipo de la Universidad de Michigan. Estudiaron a 53 pacientes con fibromialgia y a 42 controles. Basándose en imágenes cerebrales (fMRI) y test de presión comprobaron que los primeros tienen una mayor sensibilidad al dolor —comprobado en las pruebas de imagen al observar la activa-

ción de neuronas asociadas al dolor agudo—, pero que ello es independiente de que presenten o no depresión (28).

Si bien el propio diagnóstico de fibromialgia permanece como una cuestión altamente controvertida en la medicina, este estudio entrega algunos nuevos elementos de análisis a ser considerados por los clínicos.

En el terreno de la terapéutica, lo que no parece ser discutido aún en este campo, es la favorable acción de algunos antidepressivos en el aumento del umbral del dolor frente al dolor crónico. Los medicamentos mejor estudiados en este campo son los AD tricíclicos, en particular la amitriptilina.

DOLOR, DEPRESIÓN Y CÁNCER

En un ámbito más clásico de estudio entre las relaciones de dolor y síntomas emocionales, los pacientes con cáncer y dolor, frecuentemente presentan problemas psicológicos considerables, razón por la cual algunos requieren tratamientos adicionales a los proporcionados por el equipo básico de salud. Tres centros de cáncer (29), informaron que el 53% de los pacientes se adaptaban al estrés del cáncer sin presentar ningún diagnóstico psiquiátrico, sin embargo el resto tenían alteraciones psiquiátricas clínicamente evidentes. Este estudio también encontró que los pacientes con dolor tenían más probabilidad de desarrollar un problema psiquiátrico; 39% de los pacientes con diagnósticos psiquiátricos se quejaron de dolor importante, mientras solamente el 19% de los pacientes sin diagnóstico psiquiátrico tuvieron dolor intenso.

La incidencia de dolor, depresión y *delirium* se incrementa con el aumento en la debilidad física y la progresión de la enfermedad. Aproximadamente el 25 % de todos los pacientes con cáncer presentan síntomas depresivos severos, prevalencia

⁵ De particular importancia resulta el aumento del segmento QTc, y la posible aparición de un síndrome de Torsade de Pointes (TDP), una variante polimórfica, poco frecuente, de taquicardia ventricular y que exige un manejo muy específico. La TDP ha sido vinculada, entre otras causas, al uso de fármacos antidepressivos heterocíclicos y a algunos neurolépticos (incluso algunos atípicos).

que aumenta hasta de un 77% en aquellos con enfermedad avanzada. La prevalencia de desórdenes mentales orgánicos (*delirium*), entre los pacientes con cáncer que requieren consulta psiquiátrica, varía de 25% a 40% y aumenta hasta 85% en los estados terminales de la enfermedad (30). Se ha insistido en que los síntomas psiquiátricos en los pacientes con dolor deben ser inicialmente interpretados como una posible consecuencia del dolor no controlado. El dolor no controlado puede alterar tanto el estado de ánimo como las características de la personalidad, mientras que el alivio del dolor puede llevar a la desaparición del trastorno psiquiátrico observado (p.Ej. ansiedad o depresión). Una vez el dolor esté controlado y con la intención de determinar si hay un trastorno psiquiátrico, se debe realizar un nuevo examen del estado mental.

DEPRESIÓN Y ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS

Los pacientes con endocrinopatías presentan depresión y ansiedad con frecuencia, y en ocasiones, son los síntomas psiquiátricos las primeras manifestaciones de la enfermedad. Se sospechan en casos de cuadros depresivos o ansiosos resistentes a los antidepresivos, con quejas vegetativas muy prominentes y con déficit cognitivos.

Patología tiroidea

Hipertiroidismo. La causa más frecuente es la Enfermedad de Graves. Se asocia con más frecuencia a estados de ansiedad y sintomatología vegetativa, como taquicardias, disnea, hipersudoración, así como pérdida de peso con hiperfagia. Se ha detectado que los síntomas afectivos preceden a las manifestaciones físicas en un 14% de los casos (31). El diagnóstico resulta más difícil en los ancianos, en los que puede llegar a predominar apatía y quejas cognitivas. Es necesario realizar *screening* de hormonas tiroideas en pacientes depresivos con antecedentes familiares de problemas tiroideos, cicladores rápidos, depresiones resistentes y espe-

cialmente en mujeres postmenopáusicas y puérperas.

Hipotiroidismo. El trastorno, que puede tener su origen en la glándula tiroides o ser secundario, es más frecuente en mujeres. Los síntomas afectivos pueden llegar a ser los más prominentes. Es en el tipo subclínico en el que los síntomas psiquiátricos suelen preceder a los físicos, en forma de apatía, tristeza y alteraciones del sueño. Por otra parte, entre pacientes con depresión mayor, se ha visto una relativamente alta incidencia de hipotiroidismo subclínico (4%) (32). A menudo a este tipo de hipotiroidismo, cuyo significado clínico se desconoce, se denomina de grado III, y asocia únicamente sintomatología psiquiátrica. En cuanto al grado I, el más grave, la clínica del hipotiroidismo se asocia con sintomatología psiquiátrica, también depresiva grave, que puede llegar a presentarse con síntomas psicóticos, síntomas cognitivos muy prominentes e incluso con *delirium*. El riesgo de suicidio es alto. Los síntomas psiquiátricos de estos pacientes responden en más de un 60% al tratamiento sustitutivo, mientras que en los grados II y III, la utilidad de este tratamiento no está demostrada.

Por otro lado, la hormona tiroidea T_3 se utiliza como coadyuvante de los antidepresivos tricíclicos en pacientes con depresión resistente, aún sin hipotiroidismo. Su nivel en sangre se ha relacionado con el riesgo de recurrencias de los episodios depresivos en el Trastorno Depresivo Recurrente, aumentando el período asintomático conforme los niveles de T_3 eran mayores (33). La concentración de T_4 no parece influir en el riesgo de recurrencias, y no se ha demostrado útil como coadyuvante de los tricíclicos.

Enfermedad de Cushing

A veces el síndrome depresivo es la primera presentación de la enfermedad. Puede alcanzar una gran gravedad y llegar a presentarse con sintomatología psicótica. En esta enfermedad existe sintomatología psiquiátrica en el 50% de los casos, en particular depresiva, en un 35%.

En el 50% de pacientes que la desarrollan se encuentran factores predisponentes para la depresión, tales como antecedentes familiares depresivos o de suicidio, o historia de pérdidas y separación. Estos pacientes suelen tener mayor irritabilidad y labilidad emocional que los pacientes con depresión primaria (34). La gravedad del cuadro depresivo se ha relacionado con los niveles de cortisol, y parece responder bien con la normalización de estos. La depresión parece más frecuente en las formas hipofisarias que en aquellas de origen suprarrenal. En contraste con el hipercortisolismo resultante de la administración de corticoides exógenos, no son frecuentes los cuadros maníacos (35).

Hiperparatiroidismo

Los síntomas psiquiátricos del exceso de hormona paratiroidea se han asociado más a la hipercalcemia resultante que al papel de la hormona en sí misma. Se asocia sintomatología psiquiátrica en los dos tercios de los casos, frecuentemente depresión y anergia. Se aprecia un deterioro cognitivo progresivo y cambios inespecíficos de personalidad. El proceso se orienta con la exploración y hallazgo de los síntomas somáticos concomitantes, como la sed, poliuria, cólicos y dolores óseos. La evolución e intensidad de los síntomas psiquiátricos se suelen asociar a los niveles del calcio sérico, y la resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los casos (36).

Enfermedad de Addison

La insuficiencia suprarrenal susceptible de ser confundida con un cuadro depresivo es aquella de larga evolución, por lo inespecífico de los síntomas. Aparece una intensa astenia, originalmente de predominio vespertino y posteriormente generalizada, así como indiferencia y pobreza de pensamiento, unido a sintomatología depresiva. La pérdida de peso y la anorexia son muy frecuentes. Con el tiempo se terminan de instaurar los síntomas cardinales de la enfermedad, como la hiperpigmentación, hiponatremia, hiperpotasemia e hipotensión. Son pacientes muy proclives al desarrollo de sinto-

matología maniforme al ser tratados con esteroides, que por otra parte, son el tratamiento de elección.

Carcinoma de páncreas

La anorexia, pérdida de peso y dolor difuso son a menudo los únicos síntomas y cuando no existían procedimientos diagnósticos con técnicas de imagen, estos síntomas llevaron a menudo al diagnóstico de un cuadro depresivo (37).

Cuadros neurológicos

•*Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC)*. Las manifestaciones psiquiátricas de los tumores del SNC pueden ser la primera presentación en un 20% de los tumores cerebrales supratentoriales, y en un 5% de los infratentoriales. Los tumores frontales y temporales de crecimiento lento son los que más se asocian a síntomas afectivos, apatía y depresión. El diagnóstico se realiza por la presencia de déficit neurológico asociado a la sintomatología depresiva.

Los tumores frontales resultan especialmente silentes, y los síntomas que los pacientes presentan suelen ser muy inespecíficos. Los pacientes suelen expresar apatía, indiferencia y dificultad para iniciar actividades. Aunque dependiendo de la localización se suele asociar impulsividad y desinhibición. Algunos autores refieren que los tumores frontales del hemisferio derecho se asocian más frecuentemente a euforia, mientras que los del hemisferio izquierdo lo hacen a depresión.

•*Enfermedad de Parkinson*. La frecuencia de depresión en la Enfermedad de Parkinson se cifra en el 50% de los casos, considerándose los síntomas afectivos como parte de la enfermedad. Existe mayor prevalencia entre las mujeres que entre los varones. Se asocia además con las formas de inicio temprano. Los síntomas ansiosos, irritabilidad y pesimismo son muy frecuentes, así como las ideas de suicidio. Se sabe que la depresión no se debe únicamente a los sentimientos de incapacidad que ocasiona la enfermedad, sino que existe un correlato biológico. Precede al desarrollo de los síntomas motores en el 25% de los casos, no exis-

tiendo diferencias entre los distintos estadios de la enfermedad.

Aunque los antiparkinsonianos se asocian con depresión, no se ha visto mayor proporción de pacientes deprimidos después de la introducción de la L-Dopa.

•*Enfermedad de Huntington*. El trastorno psiquiátrico más frecuente de la enfermedad de Huntington es la depresión, con una prevalencia de la misma del 35%. La fenomenología es similar a la del trastorno primario, pudiendo llegar a aparecer sintomatología psicótica. Es más frecuente en los estadios primarios, cuando todavía no se han manifestado los movimientos anormales, precediéndolos una media de cinco años, y en aquellos pacientes con inicio tardío de la enfermedad. Se asocia a un alto riesgo de suicidio.

•*Demencia de Alzheimer*. La frecuencia de depresión en los pacientes de Alzheimer es muy variable, con oscilaciones tan extensas como entre el 1 y el 90%. Aparte de las diferencias metodológicas y de criterios, la depresión es muy frecuente en estos enfermos. Se han realizado gran número de estudios con la finalidad de detectar la relación que existe entre sintomatología afectiva y el mayor riesgo de demencia en pacientes depresivos, detectándose depresión previa a la aparición de deterioro cognitivo en el 44% de los casos. Dichos estudios hasta el momento arrojan resultados contradictorios. Parece que hubiera un grupo de pacientes que, tras un cuadro depresivo con alteraciones cognitivas leves, fueran configurando un cuadro demencial (38).

•*Enfermedad de Wilson*. La enfermedad de Wilson evoluciona a la larga a una demencia progresiva. Las manifestaciones psiquiátricas a lo largo de la enfermedad son muy frecuentes, más en la forma tardía de la enfermedad y como primera manifestación de la enfermedad en un 20% de los casos. No es infrecuente la presencia de cuadros depresivos y maníacos.

•*Esclerosis múltiple*. Durante mucho tiempo se prestó más atención a la euforia que a veces acompaña a los pacientes con esclerosis múltiple, y que a su vez está re-

lacionada con el deterioro cognitivo. Sin embargo, la depresión es el síndrome psiquiátrico más frecuente, apareciendo en el 42% de los pacientes. En algunos casos se ha señalado como pródromo de la enfermedad. Estos pacientes presentan un alto riesgo de suicidio, siendo 75 veces más frecuente que en la población general, sobre todo en los primeros cinco años del diagnóstico (39).

En cuanto al manejo, estos pacientes son particularmente sensibles a los efectos secundarios de los tricíclicos, así como al desarrollo de crisis epilépticas. De ahí que se prefiera, como en la mayoría de pacientes con problemas médicos, el empleo de AD inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

•*Porfiria aguda intermitente*. Produce una tríada sintomática que consiste en dolor abdominal agudo, polineuropatía y manifestaciones psiquiátricas, que van desde la depresión a la psicosis. No es infrecuente que estos pacientes pasen por conversivos. Es frecuente que existan familiares con el mismo diagnóstico. El tratamiento además deberá ir encaminado a evitar los factores desencadenantes, como los barbitúricos.

•*Epilepsia*. El trastorno psiquiátrico más frecuente en los pacientes epilépticos, después de los trastornos de la personalidad, es la depresión sin que la naturaleza de la depresión en los períodos interictales dependa de una simple adaptación a un trastorno crónico. El riesgo es mayor en aquellos epilépticos con foco en el hemisferio dominante. Estas depresiones suelen conllevar un componente endógeno importante, con un riesgo de suicidio que quintuplica al de la población general. Se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos, entre ellos, la lesión focal en las áreas límbicas, fallas de metabolismo interictal del área perifocal, o estimulación subclínica de las estructuras límbicas en períodos interictales. Se invoca además al efecto depresógeno de algunos antiepilépticos, e incluso a la depleción de ácido fólico asociada a la toma de algunos de ellos.

•**Cefaleas.** Se observa una relación muy estrecha entre la depresión y las cefaleas. La cefalea, como síntoma, es frecuente en los cuadros depresivos, y a su vez la depresión suele ser frecuente en los pacientes con cefaleas crónicas. De los tipos de cefaleas estudiados, son las migrañas las que más frecuentemente asocian cuadros depresivos (40). La frecuencia de depresión en pacientes con migraña es del 20%. Se cree, aunque resulta controvertido, que comparte etiología con la depresión en el sentido de un déficit de serotonina cerebral. También puede resultar de un cuadro desadaptativo ante un dolor crónico. Varios ISRS se han relacionado con la producción de cefaleas, como la paroxetina.

Hipovitaminosis

•**Déficit de Vitamina B₁₂.** Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la deficiencia pueden aparecer con niveles de vitamina superiores a los necesarios para producir anemia. Son frecuentes la glositis, mielopatía y polineuropatías. Se han descrito cuadros depresivos en el 20% de pacientes con esta deficiencia, pudiendo presentarse con síntomas psicóticos. El tratamiento de elección es la aportación parenteral de la vitamina, en dosis más altas y mantenidas que las necesarias para corregir simplemente la alteración hematológica.

•**Déficit de ácido fólico.** Cursa con manifestaciones similares al déficit de Vitamina B₁₂, aunque sin la neuropatía periférica. La depresión, junto con los déficit cognitivos son los cuadros neuropsiquiátricos más frecuentemente asociados. Se piensa que por la función de coenzima en la síntesis de neurotransmisores del tetrahidrofolato. Por otra parte, la reducción de la ingesta alimentaria de los pacientes depresivos puede originar una deficiencia de folatos secundaria.

•**Pelagra.** A los síntomas médicos de dermatitis en guante y calcetín, y diarreas, se asocian los de depresión y alteraciones cognitivas.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

La sintomatología depresiva es la clínica

psiquiátrica más frecuentemente referida (41). Aproximadamente, el 11% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico cumplen criterios de depresión mayor. Parece que las mujeres tienen más riesgo, especialmente si las dosis de corticoides son altas, aunque también se han asociado los síntomas depresivos, entre otros síntomas neuropsiquiátricos a la presencia de anticuerpos antiproteína P del ribosoma. En estudios seriados, el nivel sérico de estos anticuerpos se correlacionaba con la actividad del cuadro neuropsiquiátrico y no con la actividad del resto de las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico.

Enfermedad de Lyme

La depresión asociada a la enfermedad de Lyme tiene lugar a los seis meses o incluso años después de haberse presentado el llamado eritema crónico migratorio, con la fiebre, mialgias y cefalea acompañantes. Puede aparecer un cuadro meningoencefálico que asocia irritabilidad, confusión y labilidad emocional, para evolucionar en un tercer estadio con sintomatología depresiva con marcada labilidad afectiva, y síntomas cognitivos. En ocasiones evoluciona a una demencia progresiva. Se diagnostica por la serología específica de la *Borrelia burgdorferi*, y la historia de viajes durante el verano a zonas boscosas endémicas.

Mononucleosis infecciosa

Aparecen cuadros depresivos asociados a una intensa fatiga y sensación de malestar. A menudo el cuadro depresivo aparece en el mes posterior a la clínica característica de la infección. Es debatida la relación entre el denominado síndrome de fatiga crónica y las infecciones de los virus de Epstein-Bar y Citomegalovirus.

CONCLUSIONES

Hemos procurado efectuar una apretada síntesis sobre las relaciones entre depresión y enfermedad médica. Como puede desprenderse de la lectura de este artículo, a menudo son más las interrogantes planteadas que las dudas resueltas (como sue-

le ocurrir en la medicina y en las ciencias en general). Sin embargo, quisiéramos destacar la necesidad de mantener siempre presente en nuestro quehacer clínico, en cualquier campo de la medicina, una atención permanente frente al diagnóstico diferencial de la depresión y su entrecruzamiento con síntomas médicos. En particular, no descuidar el análisis de los síntomas depresivos presentes como resultado del uso de ciertos fármacos, o bien, la frecuente confusión de sintomatología somática con síntomas depresivos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Encuesta Nacional de Salud. MINSAL. P. Universidad Católica de Chile: Resumen Ejecutivo (2003).
- 2> Florenzano R., Acuña J., Fullerton C., López S., Aylwin W., Quinteros M., et al. Frecuencia, Características y Manejo de los Pacientes con Desórdenes Emocionales atendidos en el Nivel Primario. Rev Chil Neuro-Psiquiat 1993; 31: 151-7.
- 3> Uribe M., Vicente B., Saldívar S., Retamales J., Riosco P., Boggiano G. Prevalencia de Trastornos Mentales en el Nivel Primario de Atención en la Comuna de Talcahuano. Rev Psiquiatría 1992; IX: 1018-27.
- 4> Fullerton, Claudio; Acuña, Julia; Florenzano, Ramón et al. Psicopatología en pacientes hospitalizados en un hospital general. Rev. chil. neuro-psiquiatr., abr. 2003, vol.41, no.2, p.103-109. ISSN 0717-9227.
- 5> Ruiz T. Aída; Silva I. Hernán y Miranda C. Eduardo. Diagnóstico clínico y psicométrico de la depresión en pacientes de medicina general. Rev. méd. Chile, jun. 2001, vol.129, no.6, p.627-633. ISSN 0034-9887.
- 6> Hernández G., Ibáñez C., Kimelman M., Orellana G., Montino O., Núñez C. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en hombres y mujeres hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna de un hospital de Santiago de Chile. Rev méd Chile 2001; 129-1279-1288.
- 7> Tapia P., Micheli C.G., Koppmann A. Morbilidad psiquiátrica en un hospital general Rev chil neuro-psiquiat. 1994; 31:99-107.

- 8> Levenson J., Hamer R., Rossiter L. Relation of psychopathology in general medical inpatients to use and cost of services. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1498-1503.
- 9> Saravay S., Pollack S., Steinberg M., Weinschel B., Habert M. Four-year follow-up of the influence of psychological comorbidity on medical rehospitalization. *Am J Psychiatry* 1996; 153:397-403.
- 10> Saravay S., Steinberg M., Weinschel B., Pollack S., Alovio N. Psychological comorbidity and length of stay in the general hospital. *Am J Psychiatry* 1991; 148:324-329.
- 11> Fulop G., Strain J., Vita J., Lyons J., Hammer J. Impact of psychiatric comorbidity on length of hospital stay for medical/surgical patients: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1987; 144:878-882.
- 12> Morris P.L., Goldberg R.J. Impact of psychiatric comorbidity on length of hospital stay in gastroenterology patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1990; 12:77-82.
- 13> Mojet E.J., Hengeveld M.W., Bouwhuis M.L. Length of hospital stay of medical and surgical inpatients referred for psychiatric consultation: a retrospective study. *Int J Psychiatry Med.* 1989; 19:227-235.
- 14> Hansen M.S., Fink P., Frydenberg M., Oxhøj M-L, Sondergaard L., Eriksen M. Mental disorders in medical inpatients and the association to severity of illness, self-rated physical disability, health perception. *Psychosomatics* 2001; 42: 41-47.
- 15> Rodin G., Voshart K., 1986. Depression in the medically ill: an overview. *American Journal of Psychiatry*, 143, 696-705.
- 16> Wulsin L., Vaillant G. Wells V. (1999) A Systematic Review of the Mortality of Depression. *Psychosomatic Medicine* 61:6-17.
- 17> Schoevers R.A., Geerlings M.I., Beekman A.T., Penninx B.W., Deeg D.J., Jonker C., Van Tilburg W. Association of depression and gender with mortality in old age. *British Journal of Psychiatry*, 2000; 177: 336-342.
- 18> Tsuang, M. T. & Woolson, R. F. Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression and surgical controls: a comparison with general population mortality. *British Journal of Psychiatry*, 1977; 130, 162-166.
- 19> Barth J., Schumacher, M., Herrmann-Lingen C. Depression as a Risk Factor for Mortality in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66:802-813.
- 20> Mayou R.A., Gill D., Thompson D. R., Day A., Hicks N., Volmink J., Neil A. Depression and Anxiety As Predictors of Outcome After Myocardial Infarction. 2000. *Psychosomatic Medicine* 62:212-219.
- 21> Glassman AH, et al. (for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group) Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina *JAMA*. 2002; 288:701-709.
- 22> Sheps DS., Freedland KE., Golden RN., McMahon RP. ENRICH and SADHART: Implications for Future Biobehavioral Intervention Efforts. 2003. *Psychosomatic Medicine* 65:1-2.
- 23> DeMets DL., Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part I. *Circulation* 2002; 106: 746-51.
- 24> DeMets DL., Califf RM. Lessons learned from recent cardiovascular clinical trials: Part II. *Circulation* 2002; 106: 880-6.
- 25> Califf R.M., DeMets D.L. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I. *Circulation* 2002; 106: 1015-21.
- 26> Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part II. *Circulation* 2002; 106: 1172-5.
- 27> Dickens C., McGowan L., Dale S. Impact of Depression on Experimental Pain Perception: A Systematic Review of the Literature with Meta-Analysis. 2003; *Psychosomatic Medicine* 65:369-375.
- 28> Giesecke T., Gracely RH., Williams DA., Geisser ME., Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis & Rheumatism* May 2005 Volume 52, Issue 5, 1577-1584.
- 29> Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL Jr. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*. 1983 Feb 11; 249(6):751-7.
- 30> Massie, Holland y Glass, Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*. 1983 Aug;140(8):1048-50
- 31> Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res* 1993; 39: 202-206.
- 32> Extein I, Gold MS Psychiatric applications of thyroid tests. *J Clin Psychiatry* 1986; 47(1 Suppl): 13-16.
- 33> Joffe RT, Marriot M. Thyroid Hormone Levels and Recurrence of Major Depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1689-1691.
- 34> Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med* 1981; 141: 215-219.
- 35> Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome. *Psychiatry Res* 1986; 19: 177-188.
- 36> Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96: 101-106.
- 37> Cardoner N, Benlloch L. Depresión Orgánica en Trastornos Afectivos. En: J. Vallejo Ruiloba y C. Gastó Ferrer Editores. *Ansiedad y Depresión*. 2ª Edición. Barcelona: Masson S.A., 2000: 396-435.
- 38> Bassuk SS, Berkman LF, Wypij D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1073-1081.
- 39> Bernardo M. Buisán E. Trastornos Depresivos en Neurología. En: M. Roca Benasas y M. Bernardo Arroyo, editores. *Trastornos Depresivos en Patologías Médicas*. Barcelona: Masson S.A., 1996: 87-100.
- 40> Merikangas KR., Stevens DE., Angst J. Psychopathology and headache syndromes in the community. *Headache* 1994; 34: S17-22.
- 41> Wekking EM., Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993; 55(2): 219-228.