



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Alejandro Porras Segovia

**Prevalencia y factores asociados a la
depresión mayor en Andalucía**

*Prevalence and correlates of
major depressive disorder in Andalusia*

Tesis doctoral con Mención internacional

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en Andalucía

Prevalence and correlates of major depressive disorder in Andalusia

Memoria de tesis presentada por **Alejandro Porrás Segovia** para optar al grado de
Doctor con Mención Internacional por la Universidad de Granada

Dirigida por:

Prof. Dr. Jorge Cervilla Ballesteros

Dra. Margarita Rivera Sánchez

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública.

Escuela Internacional de Posgrado, Universidad de Granada.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Alejandro Porras Segovia
ISBN: 978-84-1306-238-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/56340>

Yo soy el tenebroso, el viudo, el inconsolado,
El príncipe de Aquitania de la torre abolida;
Mi única estrella ha muerto, y mi laúd constelado
Lleva el sol negro de la melancolía.

(Nerval, 1853)

A mis padres.

Cuando comencé el doctorado, creí que iniciaba un camino que culminaría el día que defendiera la tesis.

Ahora sé que esto es sólo el punto de partida.

A todo lo que está por venir.

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis doctoral y mi formación como psiquiatra han ido de la mano. Si elegí hacer la residencia en el viejo Hospital San Cecilio fue por las oportunidades que la presencia del profesor Jorge Cervilla brindaba a los que queríamos hacer investigación, aun sin saber muy bien en qué nos estábamos metiendo. Gracias a Jorge, por dejar siempre la puerta de su despacho abierta.

Gracias por partida doble al profesor José María López Sánchez, que con sus clases fue el culpable de que tanto yo como Jorge decidiéramos hacer psiquiatría.

A Margarita Rivera y Blanca Gutiérrez, por la ayuda y orientación que me han proporcionado durante el desarrollo de esta tesis.

A mis primeros tutores en la residencia, Manuel Reyes y Jesús Fernández, a mis últimos tutores, José Eduardo Muñoz Negro y Silvia Alcántara, y a mis tutoras adoptivas, Olga Martínez y Marsia Barrigón.

A todos los residentes y adjuntos que me han acompañado en estos años, y especialmente a mis resis mayores y mejores amigas, Pilar Calvo y Lidia Aguado.

A Luis Gutiérrez Rojas, que me preguntó por primera vez: «¿Tú qué quieres hacer con tu vida?», guiando mis primeros pasos en la carrera de investigación. A Enrique Baca García, que años después me hizo la misma pregunta, terminando de señalarme el camino.

And, finally, thanks to Sukhi Shergill for receiving me in the Institute of Psychiatry in London and making me learn all the capitals of the world. I will try to live by his motto:

‘Work hard and be nice to people’

Índice

1a. Resumen	21
1b. Abstract	27
2. Introducción	33
2.1 Presentación y fundamentación general	33
2.2 Caracterización del trastorno	35
2.3 Una breve historia de la depresión	41
2.3.1 Los nombres de la depresión	41
2.3.2 La depresión en la cultura	49
2.3.3 Pasado y futuro de los tratamientos antidepresivos	62
2.4 Epidemiología de la depresión mayor	77
2.4.1 Tendencias en la investigación epidemiológica en salud mental	77
2.4.2 Prevalencia de la depresión mayor a nivel mundial	78
2.4.3 Impacto de la depresión mayor	83
2.5 Etiopatogenia de la depresión mayor	85
2.5.1 Principales modelos teóricos	85
2.5.2 Factores sociodemográficos	88
2.5.3 Experiencias traumáticas	91
2.5.4 Comorbilidad mental	93
2.5.5 Comorbilidad física	96
2.5.6 Obesidad y otras variables antropométricas	98
2.5.7 Ejercicio físico	98
	13

2.6 Bases genéticas de la depresión mayor	101
2.6.1 Significado evolutivo	101
2.6.2 Heredabilidad	103
2.6.3 Estudios genéticos en depresión	103
2.7 La depresión y el suicidio	109
2.7.1 Tratamiento antidepresivo en conducta suicida	109
2.7.2 Alteraciones del sueño y conducta suicida	112
2.8 Características de la población andaluza	125
3 Justificación, Hipótesis y Objetivos	127
4 Metodología	131
4.1 Estudio GranadΣp	132
4.1b Estudio genético GranadΣp	138
4.2 Estudio PISMA-ep	143
5 Resultados	151
5.1 Prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en la provincia de Granada: resultados del estudio GranadΣp	151
5.2 Desarrollo de un score de riesgo genético para la depresión mayor en la: resultados del estudio GranadΣp	157
5.3 Prevalencia y factores psicosociales asociados a la depresión mayor en Andalucía: resultados del estudio PISMA-ep	169
5.4 Variables de salud física asociadas a la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep	173
5.5 Asociación entre el ejercicio físico y la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep	183
5.6 Modelo general de asociación multivariante para la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep	185

6	Discusión	187
6.1	Prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en la provincia de Granada (estudio GranadΣp)	187
6.2	Desarrollo de un score de riesgo genético para la depresión mayor en la provincia de Granada (estudio GranadΣp)	189
6.3	Prevalencia y factores psicosociales asociados a la depresión mayor en Andalucía (resultados del estudio PISMA-ep)	193
6.4	Variables de salud física asociadas a la depresión mayor en Andalucía (resultados del estudio PISMA-ep)	197
6.5	Asociación entre el ejercicio físico y la depresión mayor (resultados del estudio PISMA-ep)	203
6.6	Fortalezas y limitaciones	205
7a.	Conclusiones	207
7b.	Conclusions	209
8.	Financiación	211
9.	Referencias	213
10.	Anexos	245
10.1	Porras-Segovia, A., Valmisa, E., Gutiérrez, B., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M. & Cervilla, J. (2018). Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadΣp study. <i>International Journal Of Social Psychiatry</i> , 64(5):450-458.	
10.2	Porras-Segovia, A.; Rivera, M.; Molina, E.; López-Chaves, D.; Gutiérrez, B. & Cervilla; J. (2019). Physical exercise and body mass index as correlates of major depressive disorder in community-dwelling adults: results from the PISMA-ep study. <i>Journal of Affective Disorders. In press.</i>	
10.3	Porras-Segovia, A., Pérez-Rodríguez, M., López-Esteban, P., Courtet, P., Barrigón M, M., López-Castromán, J., Cervilla, J. & Baca-García, E. (2019). Contribution of sleep deprivation to suicidal behaviour: A systematic review. <i>Sleep Medicine Reviews</i> , 44, pp.37-47.	

Lista de tablas, figuras e ilustraciones

Tablas:

Tabla 1. Prevalencia mundial de depresión mayor

Tabla 2. Factores sociodemográficos asociados a la depresión mayor

Tabla 3. Factores asociados con la depresión mayor: experiencias traumáticas

Tabla 4. Factores asociados a la depresión mayor: otras enfermedades mentales y consumo de drogas

Tabla 5. Factores asociados a la depresión mayor: salud física

Table 6. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios de meta-análisis

Table 7. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios longitudinales

Table 8. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios transversales

Tabla 9. Número de habitantes por provincia

Tabla 10. Información genómica sobre los SNPs seleccionados

Tabla 11. Características de la muestra

Tabla 12. Prevalencia actual (%) de la depresión mayor y sus subtipos en la provincia de Granada

Tabla 13. Asociaciones bivariantes entre la depresión mayor y las covariables

Tabla 14. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: diferencia de medias

Tabla 15. Modelo de asociación multivariante para la depresión mayor

Tabla 16. Características de la muestra

Tabla 17. Asociación entre la depresión mayor y los SNPs seleccionados

Tabla 18. Cambios en el modelo tras la adición de factores de riesgo no genéticos

Tabla 19. Asociaciones entre los SNPs y el IMC

Tabla 20. Características de la muestra

Tabla 21. Prevalencia actual (%) de depresión mayor en Andalucía

Tabla 22. Test de diferencia de medias para los factores sociodemográficos y psicosociales

Tabla 23. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: factores sociodemográficos y psicosociales

Tabla 24. Prevalencia de enfermedades físicas crónicas

Tabla 25. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: enfermedades físicas crónicas

Tabla 26. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: diferencia de medias

Tabla 27. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: variables antropométricas

Tabla 28. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: variables antropométricas por sexo

Tabla 29. Uso de medicación

Tabla 30. Modelo de asociación multivariante: variables de salud física

Tabla 31. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: ejercicio físico

Tabla 32. Modelo de asociación multivariantes para la depresión mayor: ejercicio físico, medidas antropométricas y estado de salud física

Tabla 33. Modelo de asociación multivariante general para la depresión mayor

Figuras:

Figura 1. Los cuatro humores de Hipócrates y sus elementos correspondientes

Figura 2. Estructura molecular de la imipramina

Figura 3. Prevalencia-vida de depresión mayor por países

Figura 4. Asociación entre la depresión mayor y el sexo femenino

Figura 5. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los reintentos de suicidio

Figura 6. Influencia sobre la conducta suicida de las alteraciones neurocognitivas derivadas de las alteraciones del sueño

Figura 7. División territorial de Andalucía

Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento del estudio GranadΣp

Figura 9. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento del estudio PISMA-ep

Figura 10. Curvas ROC para los distintos modelos predictivos.

Figura 11. A. Gráfica de densidad de distribución para el GRS. B. Casos y controles contenidos en cada cuartil del GRS.

Figura 12. Distribución del riesgo para el modelo 2 de predicción basado en el GRS.

Figura 13. Distribución del riesgo para los modelos predictivos 1 (A), 3 (B) y 4 (C).

Figura 14. Gráfica de barras de distribución del riesgo para los modelos 1 (A), 3 (B) y 4 (C).

Figura 15. Histograma del riesgo genético en relación con el IMC

Figura 16. Prevalencia de enfermedades físicas crónicas en sujetos con o. sin depresión mayor

Ilustraciones:

- *Melancholia I.* Albrecht Dürer, 1554
- *La Rue de la Vieille Lanterne: The Suicide of Gérard de Nerval.* Gustave Doré, 1855
- *Helleborus niger.* Otto Wilhelm Thomé, 1855
- Portada de *Anatomía de la Melancolía*, de Richard Burton. Christian Le Blon, 1838

1a. Resumen

Introducción

La depresión mayor, o trastorno depresivo mayor, constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, debido a sus elevadas cifras de prevalencia, discapacidad, comorbilidad, y mortalidad, además de sus altos costes asociados, tanto directos como indirectos. Se estima que la prevalencia mundial de depresión oscila entre un 10 y un 15%, pero las diferencias interregionales son más que notables. No existen estudios hasta la fecha que exploren la prevalencia de depresión mayor en Andalucía.

La esperanza de vida de las personas con depresión mayor es unos 15 años menor que la observada en la población general. Se cree que el principal motivo es la frecuente comorbilidad con diversas enfermedades físicas crónicas, y el empeoramiento en general de la salud física, incluyendo mayor sedentarismo, más tendencia a la obesidad y mayor consumo de medicación. La evidencia sobre la asociación entre la depresión mayor y la salud física presenta abundantes lagunas y aún no ha sido explorada en la población andaluza.

Tampoco han sido estudiados hasta ahora en la población andaluza otros factores potencialmente implicados en el origen de la depresión mayor, como son la predisposición genética, los factores sociodemográficos, las experiencias traumáticas, la comorbilidad con otras enfermedades mentales y el consumo de drogas.

En el campo de la salud pública, es crucial disponer de información actualizada sobre la epidemiología de este trastorno, ya que esto va a permitirnos llevar a cabo una adecuada planificación sanitaria. Asimismo, es fundamental en la labor de todo clínico el conocer las

características de la enfermedad a la que se enfrenta, tanto en términos de su prevalencia como de los factores asociados a su aparición, con el objetivo de disponer de un adecuado marco teórico desde el que partir en nuestros esfuerzos por describir, comprender, prevenir y tratar este trastorno.

Esta tesis doctoral es el resultado de varios trabajos de investigación sobre la depresión mayor realizados por el doctorando en los últimos dos años, bajo la supervisión de los directores de tesis. El contenido principal de esta tesis lo componen los hallazgos de los estudios epidemiológicos PISMA-ep y GranadΣp sobre la prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en la población andaluza. Una revisión sistemática proporciona soporte teórico a la sección de Introducción. Un total de tres artículos han sido publicados en relación con esta tesis, todos ellos en revistas indexadas en el JCR (Journal Citation Report). Esperamos que nuestros hallazgos puedan contribuir a la prevención y tratamiento de la depresión mayor.

Metodología

El PISMA-ep es un estudio transversal de base comunitaria realizado en una muestra de adultos residentes en Andalucía. Nuestra principal herramienta diagnóstica fue la Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), que fue empleada para calcular la variable principal: prevalencia actual (últimas dos semanas) del trastorno depresivo mayor. Las variables independientes exploradas fueron: factores sociodemográficos, estado de salud general, comorbilidad con enfermedades crónicas, medidas antropométricas, uso de medicación, realización de ejercicio físico, acontecimientos vitales estresantes, consumo de drogas, rasgos de personalidad, experiencias traumáticas en la infancia, síntomas psicóticos y estado cognitivo.

Previamente a la realización del estudio PISMA-ep, se realizó un estudio piloto: el GranadΣp, que empleó una muestra de adultos (18-80 años) no institucionalizados residente en la provincia de Granada. La metodología empleada en ambos estudios fue similar, utilizándose para ambos las mismas herramientas diagnósticas y el mismo procedimiento de recogida de datos.

En un subgrupo de participantes del estudio GranadΣp, se diseñó un estudio de casos y controles para determinar la asociación de la depresión mayor a ciertas variantes genéticas. Inicialmente seleccionamos 91 polimorfismos de único nucleótido (SNPs, Single nucleotide polymorphisms) asociados previamente con depresión. Tras realizar controles de calidad, un total de 50 SNPs se conjugaron en un score de riesgo genético para la depresión mayor.

Resultados

La prevalencia actual de depresión mayor en la provincial de Granada fue de un 5,6%. En el modelo multivariante, los siguientes factores resultaron significativamente asociados con la depresión mayor: historia familiar de enfermedad mental, neuroticismo, acontecimientos vitales estresantes, consumo de cannabis, estado de salud empeorado y deterioro cognitivo. El sexo femenino se asoció con la depresión mayor en el análisis bivariante, pero perdió su significación después de controlar por neuroticismo y estado de salud. El score de riesgo genético construido a partir de 50 polimorfismos mostró un aceptable valor predictivo para la depresión mayor en la población granadina. Sólo dos polimorfismos se relacionaron individualmente con la depresión mayor de forma significativa.

La prevalencia actual de depresión mayor en Andalucía fue de un 6,5%. Entre los factores sociodemográficos, el sexo femenino, no tener pareja, el desempleo y el nivel educativo bajo se asociaron significativamente con la depresión mayor.

Entre las variables relacionadas con la salud física, las enfermedades físicas crónicas mostraron una asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor. Las siguientes enfermedades mostraron una asociación independiente del estado de salud general: cáncer, úlcera gástrica, acúfenos y vértigo. El porcentaje de sujetos con depresión mayor que recibía tratamiento antidepresivo fue del 21,4%. En las mujeres, el índice de masa corporal, el sobrepeso y la obesidad se relacionaron con la depresión mayor, mientras que en los varones no se encontraron resultados significativos para estas variables. La práctica de ejercicio físico mostró una asociación inversa con la prevalencia de depresión mayor. Esta asociación ganó fuerza con el aumento de la intensidad del ejercicio realizado. Doce variables resultaron estar significativa e independientemente asociadas a la depresión mayor en el modelo multivariante general: Sexo femenino; Neuroticismo; Historia familiar de salud mental (familiares de 1^{er} grado); Desempleo; índice de masa corporal (IMC); N° de enfermedades físicas crónicas; Estado de salud general (SF12); Ejercicio físico; Maltrato en la infancia (cualquier tipo); Dependencia a la nicotina; Cualquier drogodependencia, y Apoyo social.

Discusión

La depresión mayor presenta una prevalencia mayor de la esperada en la provincia de Granada. La crisis económica y las características intrínsecas a la población de estudio podrían estar relacionadas con estas diferencias, si bien las diferencias metodológicas impiden una comparación directa de los resultados. El score de riesgo genético desarrollado

es un paso más hacia la caracterización genética de los trastornos mentales. Aunque queda un largo camino para que esta tecnología pueda ser aplicada tanto en contextos de salud pública como en la práctica clínica, en el futuro podría tener importantes aplicaciones en la determinación del riesgo genético de sufrir trastornos mentales.

En el conjunto de la población andaluza, la prevalencia fue mayor de la esperada y ligeramente superior a la de la provincia de Granada. La crisis económica, principalmente a través del desempleo, puede estar detrás de esta elevada prevalencia, especialmente si tenemos en cuenta que el desempleo fue uno de los factores psicosociales asociados a la depresión mayor en Andalucía.

La elevada comorbilidad entre la depresión mayor y las enfermedades físicas crónicas hace necesario un abordaje más completo del paciente en la práctica clínica, así como una adecuada coordinación entre los distintos servicios. El bajo porcentaje de sujetos con depresión mayor que recibe tratamiento antidepresivo puede estar indicando un infradiagnóstico. Con respecto a las variables antropométricas, las diferencias de género en la asociación de la depresión con la obesidad apuntan a la importancia de los factores psicosociales en esta relación. Las distintas exigencias y estándares de belleza impuestas al sexo femenino pueden derivar en pérdida de autoestima y alteraciones en la imagen corporal.

El ejercicio físico podría ser una herramienta útil en la prevención y tratamiento de la depresión mayor, evitando los efectos secundarios derivados de los tratamientos tradicionales.

1b. Abstract

Introduction

Major depression (or major depressive disorder) is the main contributor to disease burden in developed countries, and the third globally. Up-to-date information about the epidemiology of this disorder is key to health care planning. Life expectancy of people with depression is on average 15 years less than the general population's. This excess of mortality is largely attributed to a deteriorated physical health, including higher prevalence of obesity and increased comorbidity with chronic physical conditions.

Evidence of the association between major depression and physical health is still lacking in some areas. Several potential physical health-related correlates of major depression – including obesity, medication use, and certain chronic physical conditions, such as epilepsy, tinnitus, kidney disease, liver disease, anaemia, or vertigo– have not been explored yet in the Spanish population at the epidemiological level. Gaps of knowledge are especially notable in Andalusia, the most populated region in Spain, where there are no epidemiological studies that have explored the prevalence and correlates of major depression.

The high rates of lack of response to conventional treatments, and the side effects of psychopharmacological interventions, points out to the need of alternatives in the management of this condition. Evidence of the association between sedentarism and major depression suggests physical exercise could be a useful preventive and therapeutic strategy, but its association with major depression has not been tested in the Spanish population at the epidemiological level.

The aim of this work is to assess the prevalence and correlates of major depression in the Spanish region of Andalusia. Our findings come from the epidemiological studies GranadΣp y PISMA-ep. A systematic review nourish the introduction section. A total of three articles have been published so far in relation with this doctoral thesis, all of them in JCR ranked journals. We hope that the insight provided about this prevalent and disabling condition may contribute to mental health care planning in the area.

Methods

This work is based on the results of two epidemiological studies carried out in the Andalusian community-dwelling population: the GranadΣp and the PISMA-ep. Both are part of the Plan Integral de Salud Mental en Andalucía (PISMA) initiative.

The GranadΣp study provides information about the prevalence and correlates of major depression and subtypes in the Andalusian province of Granada, and it is a pilot study for its big brother, the PISMA-ep. The PISMA-ep study uses a sample from all eight provinces of Andalusia, being one of the largest epidemiological mental health surveys ever carried out in Spain and the first of its kind in Andalusia.

Our main diagnostic tool in both studies was the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), which was used to explore the primary outcome: current (last two weeks) Major Depressive Episode. Several independent variables were explored in both studies, including: drug use, personality traits, family history of mental disorders, childhood maltreatment, life threatening events, lifetime prevalence of 21 chronic physical conditions, body mass index, general physical health status, and medication use.

We also performed a genetic analysis in a subgroup of participants of the GranadaΣp study. We initially analyzed 91 single nucleotide polymorphisms (SNPs) relevant for major depression, of which 50 variants were finally selected.

Results

In the population of Granada, point prevalence of major depression was 5,6%. Positive family history of mental illness, high degree of neuroticism, high number of Life-Threatening Events (LTEs), poor physical health status, cognitive impairment and cannabis use were independently associated with major depression in the multivariate regression model. Being female was also associated with major depression, but the significance disappeared after adjusting for neuroticism and physical health. The GRS constructed with 50 SNPs was significantly associated with major depression, with a ORC of 0,69. Considered separately, only two SNPs were associated with major depression.

In the Andalusian population, point prevalence of major depression was 6,5%.

major depression was significantly associated with any chronic physical conditions (OR=2,60; 95% CI:2,01—3,35; $p<0,001$). Increases in BMI were associated with major depression in women (OR=1,08; 95% CI: 1,05–1,11; $p<0,001$), but not in men (OR=0,99; 95% CI: 0,95–1,05; $p=0,916$). Variables associated with major depression in the multivariate model were: female gender, obesity, general health status, cancer, peptic ulcer, tinnitus and vertigo. 21,4% of participants with major depression received antidepressant treatment.

Only 21,4% of participants with major depression received antidepressant treatment. In the bivariate analyses, major depression was significantly and positively associated with female gender, separated/widowed/divorced marital status, lower educational level,

unemployment, chronic physical conditions, medication use, higher BMI, and obesity. Stratifying by sex, major depression was significantly associated with increases in BMI, obesity, overweight and bajo peso in women, while these variables showed non-significant results in men. major depression was negatively associated with physical exercise and general health status.

Twelve variables were independently associated with major depression in the multivariate regression model: female sex, social support, neuroticism, BMI, physical health status, n° of chronic physical conditions, drug dependence, nicotine addiction, family history of mental illness, childhood maltreatment, unemployment and life threatening events.

Discussion

Major depression is a highly prevalent condition in the Granada population, affecting just over 1 in every 20 people at the time data were collected. Prevalence in this area is higher than expected considering previous reports in the Spanish population. Reasons for this increased prevalence may be related to the effects of the economic crisis that struck the region with particular strength around the time our data were collected. The negative effects of the economic crisis on the mental health of the Spanish population have been explored in a number of studies, and one of them found that suicide rates had increased abruptly in Andalusia after the crisis. Unemployment is thought to mediate this association. Asociación between female sex and depression may be partially explained by the confounding effect of neuroticism.

In the whole Andalusian population, prevalence of major depression was slightly higher than that of Granada. Both figures are higher than those found in most of the previous community-based mental health surveys carried out in Spain. The economic recession and

the cultural idiosyncrasies of the region may help explain this result, although methodological differences preclude a direct comparison of our results with those of previous studies.

Major depression is associated with poorer health status, obesity and chronic physical conditions. The low rate of antidepressant treatment may be indicating an underdiagnosis in the clinical practice. An adequate coordination between different medical departments is needed to grant the best possible mental and physical healthcare.

2. Introducción

2.1 Presentación y fundamentación general

La depresión mayor, o trastorno depresivo mayor, es una enfermedad mental caracterizada por un descenso patológico del estado de ánimo, que típicamente se acompaña de síntomas como alteraciones del sueño, sensación de falta de energía, quejas cognitivas o ideas de muerte, con entidad suficiente para provocar una merma en la funcionalidad del sujeto (Otte et al., 2016).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala a la depresión mayor como una de las principales causas de discapacidad y morbilidad en todo el mundo en su informe sobre la carga mundial de enfermedad (Whiteford et al., 2010). Este impacto se debe tanto a la elevada prevalencia del trastorno (cuya prevalencia-vida se estima en un 10-15%), como a la frecuente comorbilidad asociada, y a los elevados costes, tanto directos como indirectos, que conlleva (Kessler, 2008).

El presente trabajo se fundamenta en los resultados de dos estudios transversales de base comunitaria: el PISMA-ep y su estudio piloto, GranadΣp. El objetivo de ambos estudios es explorar la prevalencia de depresión mayor y sus factores asociados en la población andaluza, comenzando con la provincia de Granada en la fase de pilotaje. La meta final de ambos proyectos es contribuir a la planificación sanitaria y mejorar la atención en salud mental en Andalucía. Asociados a la tesis se encuentran los dos primeros artículos derivados de los estudios GranadΣp y PISMA-ep. Asimismo, una revisión sistemática proporciona soporte teórico a la Introducción.

2.2 Caracterización del trastorno

Presentación clínica

La depresión es un trastorno de la afectividad. Los afectos o humores determinan en gran parte nuestra conducta y ejercen una influencia (la llamada “influencia catatímica”) sobre otras alteraciones psicopatológicas (López-Sánchez et al., 1996). El humor tiñe de un determinado color nuestra actividad psíquica. Afirma Störring:

«Los afectos influyen más sobre la conducta y las decisiones volitivas de un sujeto que su misma inteligencia. La inteligencia acaba disculpando, paliando, facilitando y haciendo la apología (racionalizando) de aquello hacia lo que tienden invenciblemente los sentimientos e impulsos instintivos»

(Störring, 2016/1900)

Las distintas formas de depresión consisten en una acentuación del estado de ánimo hacia el polo negativo, con una intensidad anormal. La depresión mayor es la forma más severa de depresión, y en ella observamos, además de la psicopatología de la afectividad, síntomas de otras áreas psíquicas acompañando de forma variable al trastorno.

La quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) describe 9 síntomas o conjuntos de síntomas característicos de la presentación clínica de la depresión mayor (APA, 2013): 1. Hipotimia; 2. Anhedonia o apatía; 3. Alteraciones de la psicomotricidad; 4. Anergia; 5. Ideas de culpa o inutilidad; 6. Déficit cognitivo subjetivo; 7. Alteraciones del apetito; 8. Alteraciones del sueño, y 9. Suicidalidad

Los dos primeros, la hipotimia y la anhedonia/apatía, se consideran nucleares y al menos uno de ellos tiene que estar presente para establecer el diagnóstico, siendo necesarios un

total de 5 para cumplir el criterio A de esta clasificación. Es preciso señalar que ciertos síntomas no recogidos en la clasificación oficial, como las quejas somáticas inespecíficas, se asocian con frecuencia a la formas graves de depresión en determinadas culturas (Pérez-Salas, 2000).

La hipotimia, a la que también se le ha dado el nombre de ‘distimia depresiva’ o ‘distimia triste’, consiste en un sentimiento persistente de «tristeza, desesperanza e infelicidad, o bien sensaciones de pobreza afectiva y desalocación emocional» (López-Sánchez & Higuera, 1996). La hipotimia puede llegar a transformarse en anestesia afectiva, es decir: la imposibilidad de reaccionar ante estímulos que antes suscitaban en nosotros una emoción determinada. No es sólo la incapacidad para sentirse feliz, sino también la incapacidad para sentirse triste. Esta ausencia de sentimientos puede resultar más angustiante que la propia tristeza (López-Sánchez & Higuera, 1996).

La anhedonia consiste en la imposibilidad de disfrutar de aquello que antes nos producía placer. Podemos diferenciar entre ‘anhedonia de iniciación’ (una inapetencia por realizar una actividad que antes nos resultaba placentera, pero que, de obligarnos interna o externamente a realizarla, aún puede causarnos placer) y ‘anhedonia de consumación’ (en la que la ausencia de placer es completa) (López-Sánchez & Higuera, 1996).

Curso clínico y pronóstico

La depresión mayor tiene un curso clínico variable, en general con un debut más abrupto que el de la distimia y una duración más limitada en el tiempo, generalmente menor de un año (Cervilla, 2007). La depresión mayor puede manifestarse como un único episodio a lo largo de la vida o constituir un trastorno depresivo recurrente, definido por la ocurrencia

de dos o más episodios depresivos con períodos libres de enfermedad de como mínimo dos meses.

La respuesta al tratamiento psicofarmacológico suele ser más elevada que en otros trastornos afectivos como la distimia, y es menos frecuente encontrar un claro acontecimiento desencadenante, aunque determinadas circunstancias vitales estresantes pueden actuar como factores precipitantes del trastorno (Cervilla, 2007). Entre los factores que afectan a la respuesta al tratamiento y determinan un peor pronóstico, destacan la falta de adherencia al tratamiento y, en general, una inadecuada conciencia de enfermedad, que a su vez se ve potenciada por el estigma y la desinformación que suelen acompañar a las enfermedades mentales (Tomczyk et al., 2018). Las barreras a la atención sanitaria son igualmente determinantes, y se ven influenciadas tanto por la resistencia del propio paciente y de su entorno, como por la insuficiencia de recursos sanitarios en determinadas regiones (Boerema et al., 2017). Se estima que en el mundo sólo un 16,5% de las personas con depresión mayor recibe tratamiento adecuado para su enfermedad (Thornicroft et al., 2017). El retraso en el diagnóstico, con el consiguiente retraso en la administración de tratamiento, es otro factor crucial para el pronóstico (Verduijn et al., 2017).

Diagnóstico

Se han llevado a cabo varios intentos por “objetivizar” lo máximo posible este diagnóstico, y hacer que descansa en marcadores biológicos, con el fin de acercar a la psiquiatría a la metodología clínica de otras especialidades médicas. Sin embargo, estos intentos han sido bastante infructuosos. La prueba diagnóstica más específica para la depresión mayor es el test de supresión de la dexametasona, que se comenzó a utilizar en la década de 1930. Este test se basa en la alteración del eje hipotálamo-hipofisario, presente en situaciones de estrés.

Sin embargo, esta alteración es muy inespecífica y el test presenta un elevado número de falsos negativos y positivos, por lo que hoy día ha caído prácticamente en desuso (Cervilla, 2017).

El diagnóstico de la depresión, al igual que el del resto de las enfermedades mentales, se basa en criterios clínicos. Los más extendidos son los promulgados por las clasificaciones CIE y DSM (cuyas últimas ediciones son la 10ª y la 5ª, respectivamente). Estas clasificaciones cuentan con no pocos detractores. Por un lado, muchas las consideran demasiado rígidas como resultado de acercarse lo máximo posible a la objetividad. Por otro lado, no dejan de ser subjetivas. Algunos autores cuestionan la utilidad clínica de las clasificaciones diagnósticas. En una encuesta realizada a clínicos, la mayoría de ellos consideraba que los manuales diagnósticos apenas tenían utilidad como herramienta para diagnosticar un trastorno o elegir el tratamiento adecuado, y que su principal función radicaba en cumplir exigencias administrativas (First et al., 2018). No es que los diagnósticos en psiquiatría carezcan de importancia para decidir el tratamiento o determinar el pronóstico, sino más bien que el componente de subjetividad es inherente a nuestra profesión y que el valor del individuo por encima de su categoría diagnóstica es más importante que en cualquier otra disciplina médica (Maj, 2018).

Tratamiento

El manejo de la depresión se realiza principalmente mediante la combinación de psicoterapia y tratamiento psicofarmacológico. Se estima que alrededor del 75% de los pacientes prefiere el abordaje psicoterapéutico al tratamiento farmacológico (McHugh et al., 2013). Algunas de las modalidades de psicoterapia más importantes son la psicoterapia psicodinámica, la cognitivo-conductual, la humanista, la existencial, las psicoterapias de

tercera generación, y las psicoterapias narrativas. La psicoterapia con mayor evidencia científica respecto a su efectividad en el tratamiento de la depresión mayor es la cognitivo-conductual. Sin embargo, existen indicios de un importante sesgo de publicación y de una calidad insuficiente en los artículos publicados, sobre todo en décadas anteriores. En los últimos años, se están realizando esfuerzos por incrementar la calidad de la literatura científica relacionada con las distintas modalidades de psicoterapia. Un reciente metaanálisis reveló que la terapia cognitivo-conductual era efectiva en el tratamiento de la depresión mayor, con una magnitud de efecto de $g=0,75$ y un NNT de 3,86 (Cuijpers et al., 2016).

En cuanto al tratamiento psicofarmacológico, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina son los agentes más frecuentemente empleados, solos o en combinación con otros fármacos adyuvantes, como las benzodiazepinas, que se recomiendan principalmente durante las primeras fases de inicio del tratamiento. En un metaanálisis comparativo de veintiún antidepresivos, todos ellos resultaron ser más eficaces que el placebo en la reducción de los síntomas depresivos. Los antidepresivos que mostraron una mayor eficacia fueron: agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, y vortioxetina, mientras que los mejor tolerados fueron: agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, y vortioxetina (Cipriani et al., 2018).

La terapia electroconvulsiva es una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada, pero la complejidad de aplicación, las tasas de respuesta variable según el perfil clínico, y el estigma que la rodea determinan que sea reservada sólo para determinados casos, como la

depresión resistente, la depresión con síntomas psicóticos (incluyendo catatonía), o la contraindicación absoluta para el tratamiento con antidepresivos (Otte et al., 2016).

2.3 Una breve historia de la depresión

2.3.1 Los nombres de la depresión

La depresión existe desde mucho antes de que recibiera este o cualquier otro nombre. La enfermedad a la que hoy en día nos referimos como depresión mayor, y el correlato neurobiológico que la sostiene y que todavía no hemos llegado a dilucidar por completo, preceden en miles de años a los primeros registros históricos sobre ella. Como señala Berrios, es un sinsentido afirmar que la depresión nació en la Grecia clásica sólo porque allí surgiera el termino con el que por primera vez se nombró algo parecido a este trastorno (Berrios & Porter, 2012/1999). Sin embargo, la expresión clínica de esta enfermedad varía enormemente dependiendo del período histórico y la región geográfica en la que nos encontremos. Por ello, la historia de la depresión no es tanto la historia de la enfermedad en sí sino la de las descripciones que se han hecho de ella en un intento por comprenderla y tratarla.

El antecedente más directo del actual término “depresión” es “melancolía” y tiene su origen en la teoría humoral formulada por Hipócrates en el siglo IV A.C. Según la tradición hipocrática, existen cuatro humores circulando por el cuerpo humano: bilis amarilla, bilis negra, flema y sangre (figura 1). Esta teoría bebe del concepto de los cuatro elementos de Empédocles: fuego, tierra, agua y aire. Cada humor tiene una correspondencia con un elemento y otra correspondencia con un determinado temperamento. La bilis negra, o atrabilis, se correspondía con la tierra y estaba asociada al temperamento melancólico, caracterizado por una tendencia a la introspección y al ensimismamiento.

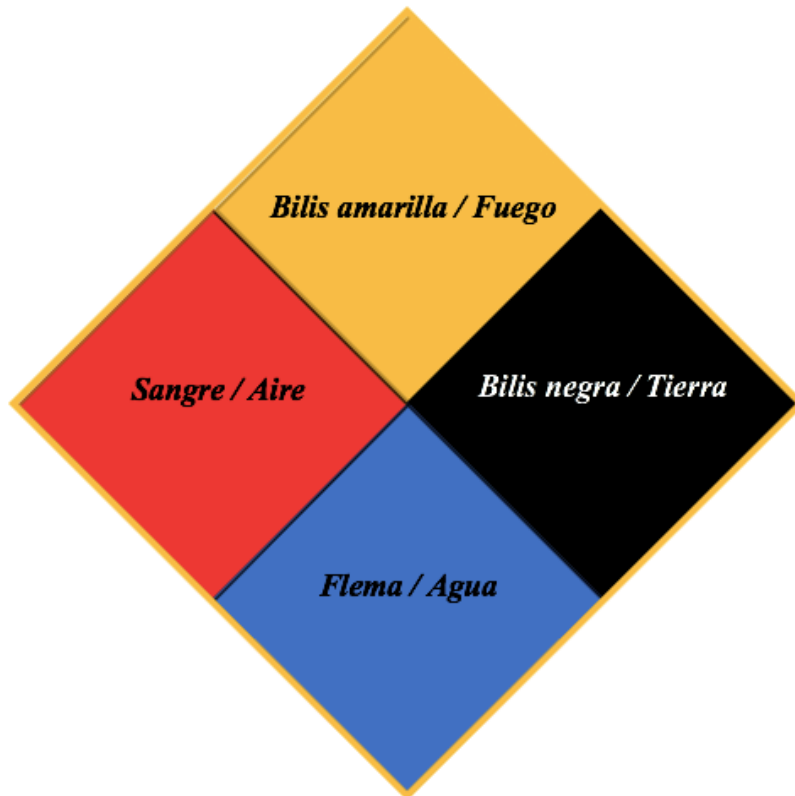


Figura 1. Los cuatro humores de Hipócrates y sus elementos correspondientes

El desequilibrio en las cantidades de estos cuatro humores da lugar a las distintas enfermedades del hombre, tanto físicas como mentales. La melancolía era la enfermedad que surgía por un exceso de bilis negra (Berrios & Porter, 2012/1999). En la etimología del término vemos reflejada esta teoría etiológica: *melas* (negro) y *cholia* (bilis) (RAE, 2014). Esta teoría etiopatogénica de la depresión no se abandonó hasta bien entrado el siglo XIX. Sin embargo, el término melancolía tuvo distintos significados a lo largo de los siglos, algunos bastante apartados de nuestro concepto actual de trastorno depresivo.

Las teorías hipocráticas fueron aparcadas tras la caída del Imperio Romano y recuperadas durante la Baja Edad Media, ganando especial popularidad a partir del Renacimiento. El término melancolía vuelve a emplearse para designar al trastorno producido por un exceso

de bilis negra. Pero, si en su origen ya era un cuadro clínico bastante inespecífico, a partir del siglo XVI y hasta bien entrado el XIX, la enfermedad llamada melancolía va a ser un concepto cambiante, borroso y hasta caprichoso, a veces muy alejado de nuestra idea actual de depresión (Berrios & Porter, 2012/1999).

Durante siglos, se consideró que el síntoma nuclear de la melancolía era el delirio. Algunas de las descripciones de la melancolía se acercaban más a lo que hoy entenderíamos como trastorno por ideas delirantes que a ningún trastorno depresivo. Como señalan Berrios & Porter (2012/1999), una enfermedad que cumpliera los criterios actuales para la depresión mayor según el DSM, sin acompañarse de síntomas psicóticos, jamás habría recibido el nombre de melancolía.

Al término melancolía se le fueron asociando progresivamente rasgos similares a lo que ahora entendemos por depresión, volviendo de alguna manera a los orígenes del término, que había estado vinculado a un temperamento afín a la tristeza y la introspección. Como afirma Foucault, este cambio de significado no estuvo motivado por observaciones clínicas:

La entidad clínica no fue definida en base a los signos observados o las causas supuestas; sino que, en algún punto intermedio entre ambos y más allá de ambos, se percivía una cierta coherencia cualitativa, que tenía sus propias leyes de transmisión, desarrollo y transformación. Es la secreta lógica de esta cualidad la que controla el desarrollo de la idea de melancolía, no la teoría médica.

(Foucault, 1961/1988).

En lugar de seguir el camino de observar primero los síntomas, para después describirlos y finalmente nombrarlos, fueron las connotaciones asociadas al significante ‘melancolía’ las que cambiaron su significado. Dado que la causa incuestionable de la melancolía era el

exceso de bilis negra, y como quiera que la bilis negra evocaba oscuridad, tristeza, soledad, y desamparo, se llegó a la conclusión de que el delirio, síntoma nuclear de la melancolía, tenía por fuerza que acompañarse de estos rasgos. Así, en su obra *De las enfermedades melancólicas* (1594), André Du Laurens afirma: «Los melancólicos son tristes y taciturnos porque son fríos y secos» (Du Laurens, 1594/2011). Por su parte, Thomas Willis la describe como «a madness without fever or frenzy, accompanied by fear and sadness» (Willis, 1681).

Este cambio de significado da lugar a descripciones de gran riqueza, pero caprichosas y escasamente ligadas a una realidad clínica, sobre todo en lo referente a las causas atribuidas a los distintos síntomas:

Los melancólicos suelen suspirar porque al estar el alma ocupada en toda una variedad de fantasmas, no se acuerda de respirar, de manera que la naturaleza se ve obligada a expulsar de una vez tanto aire como en dos o tres, y esa gran respiración se llama suspiro, que es como un incremento de aliento.

(Du Laurens, 1594/2011).

No por ello perdió la melancolía su asociación con el delirio, que siguió siendo el síntoma nuclear de la enfermedad. Simplemente, el término pasó a englobar también síntomas de una tristeza patológica, que se creían unidos al delirio en virtud a la etiopatogenia de la enfermedad. Pero el concepto empezó a refinarse, a destilarse, alejándose progresivamente de la psicosis. Para Pine el término de melancolía debía usarse sólo cuando era una única idea falsa, generalmente de contenido negativo, la que dominaba la mente del paciente. Por ello, también da a la melancolía el nombre de “delirio exclusivo” (Ackerknecht & Maljuri, 1993). A finales del siglo XVIII, los síntomas afectivos empiezan a ganar terreno. La

tristeza, el aislamiento y el enlentecimiento motor son ya más importantes que el delirium, e incluso empieza a aplicarse el diagnóstico de melancolía a cuadros que no cursan con síntomas psicóticos (Foucault, 1961/1988).

A principios del siglo XIX, algunos autores abogan por separar la imprecisa forma de locura denominada melancolía (Álvarez & De la Peña-Esbri, 2006). Así, Esquirol defiende sustituir el término ‘melancolía’ por ‘lipemanía’:

La palabra melancolía, empleada en el lenguaje vulgar para expresar el estado habitual de tristeza de algunos individuos, debe dejarse a los moralistas y a los poetas, quienes, en sus expresiones, no están obligados a tanto rigor como los médicos.

(Esquirol, 1819)

Otra de las principales razones por las que la melancolía acabó designando a un trastorno del estado de ánimo es su oposición a la manía. La dicotomía manía-melancolía, que se basaba esta vez tanto en observaciones clínicas como en especulaciones etiológicas, hizo que la melancolía adquiriese para muchos las características opuestas a la exaltación del estado de ánimo que supone la manía. La manía era una locura agitada; la melancolía, una locura tranquila. Mientras que el mundo de la manía era ardiente y seco, el de la melancolía era frío y húmedo, reflejo de las distintas alteraciones humorales consideradas la causa de estos trastornos (Foucault, 1961/1988).

A pesar de esta creciente asociación con un descenso del estado de ánimo, hasta bien entrado el siglo XIX, la melancolía siguió representando una entidad poco específica, con tintes de psicosis, demencia y patología afectiva. Fue a mediados del siglo XIX cuando el significado de melancolía se refinó y comenzó a utilizarse para referirse a un trastorno del

estado de ánimo, con o sin delirio asociado. Aún así, en 1809, John Haslam todavía la describe como:

La otra forma en la cual se supone que existe la locura, en la que la mente se centra con mayor intensidad en una serie de ideas, y recurre con mayor frecuencia a ellas que cuando está sana.

(Haslam, 1809)

En 1895, sin embargo, la descripción de melancolía ofrecida por Freud está exenta de referencias al delirio:

El afecto correspondiente a la melancolía es el del duelo, o sea, la añoranza de algo perdido. Por tanto, acaso se trate en la melancolía de una pérdida, producida dentro de la vida pulsional.

(Freud, 1895/1976)

Jules Séglas, por su parte, distingue dos subgrupos dentro de la enfermedad según la presencia de delirios: la “melancolía simple” y la “melancolía delirante”, aunque ambas comparten para él la misma concepción etiológica: una alteración de la personalidad de origen orgánico, manifestada fundamentalmente en forma de “dolor moral” (Álvarez & De la Peña-Esbrí, 2006).

Poco después de circunscribirse a un trastorno del estado de ánimo, el término melancolía comenzó a caer en desuso y fue progresivamente sustituido por el de ‘depresión’. Aun así, la palabra melancolía conservó los lazos que la unían a la depresión, tanto en el lenguaje especializado como en el lenguaje común.

En el lenguaje especializado, la melancolía se utiliza como especificador de la depresión mayor en la clasificación del DSM, para referirse a un subtipo de características “endógenas”. También se emplea, en corrientes psicodinámicas, para nombrar a un tipo de personalidad, asimilable a los conceptos de personalidad depresiva o dependiente (Riemann, 1978). En cuanto al lenguaje no especializado, la definición de melancolía según el diccionario de la Real Academia Española (DRAE) es el siguiente:

Melancolía: Del lat. tardío *melancholía* 'atrabilis', y este del gr. *μελαγχολία* *melancholía*. 1. f. Tristeza vaga, profunda, sosegada y permanente, nacida de causas físicas o morales, que hace que quien la padece no encuentre gusto ni diversión en nada. 2. f. Med. Monomanía en que dominan las afecciones morales tristes. 3. f. desus. Bilis negra o atrabilis.

(DRAE, 2018)

Podemos decir que la melancolía es una palabra que nació en la medicina y posteriormente fue adoptada por el vocabulario común. Lo contrario ocurre para el término ‘depresión’:

Depresión: Del lat. *depressio*, -ōnis. 1. f. Acción y efecto de deprimir o deprimirse. 2. f. En un terreno u otra superficie, concavidad de alguna extensión. 3. f. Período de baja actividad económica general, caracterizado por desempleo masivo, deflación, decreciente uso de recursos y bajo nivel de inversiones. 4. f. Psicol. y Psiquiatr. Síndrome caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas, a veces con trastornos neurovegetativos.

(RAE, 2014)

En sus orígenes, el término ‘depresión’ no significaba otra cosa que bajada, reducción o decremento, y fue utilizado para referirse de forma genérica a ciertas enfermedades

orgánicas antes de ser adoptado por la psiquiatría. En cardiología, ‘depresión’ significaba una reducción general de la actividad fisiológica. Cuando comenzó a ser utilizado en psiquiatría, necesitaba seguirse del adjetivo ‘mental’ para diferenciarlo de otras acepciones. El término fue cayendo en desuso en la mayoría de las especialidades, a la vez que ganaba gran popularidad en el contexto de la salud mental, hasta que su uso quedó circunscrito a este ámbito, ya sin precisar adjetivo. En 1860, el diccionario médico de Mayne define ‘depresión’ como: «Aplicada al decaimiento del ánimo de las personas que sufren una enfermedad», mientras que en 1885, el manual de Régis la describe como «El estado opuesto al entusiasmo» (Berrios & Porter, 2012/1999).

También durante el siglo XIX, la depresión empieza a utilizarse para nombrar a un síntoma que puede formar parte de la presentación clínica de otras enfermedades. Así, William Gull, en 1868, la incluye dentro de la descripción del cuadro de la hipocondría: «Su característica principal es la depresión mental, que aparentemente ocurre sin causa justificada» (Berrios & Porter, 2012/1999).

Actualmente, las terminologías más extendidas para referirnos a la depresión son las que figuran en los dos principales sistemas de clasificación en psiquiatría: el manual estadístico diagnóstico de la APA, cuya quinta y más reciente edición (DSM-5) apareció en 2013, y la sección de trastornos mentales y del comportamiento de la clasificación internacional de enfermedades de la OMS, cuya última edición es la décima (CIE-10) (APA, 2013; WHO, 2009). Estas clasificaciones surgieron con el objetivo de unificar los términos y derribar la torre de Babel de la psiquiatría. Sin embargo, tienen numerosos detractores. Algunas de las críticas que se le hacen son su excesiva rigidez, derivada de la búsqueda de objetividad a

toda costa, lo que Gabbard denomina como «naturaleza incondicionalmente ateórica» (Gabbard, 1990/2006).

En el DSM-IV, la depresión mayor recibe el nombre de Trastorno depresivo mayor, con los códigos 296.20 – 296.36, según los distintos especificadores. En el CIE-10, el término también es el de Trastorno depresivo mayor, con el código F32.

2.3.2 La depresión en la cultura

Antigüedad

Antes del nacimiento del pensamiento científico, las enfermedades mentales eran consideradas fenómenos sobrenaturales. Posesiones demoníacas, castigos divinos, o alteraciones en el equilibrio del cosmos son algunas de las teorías etiológicas que durante siglos se mantuvieron asociadas a los distintos trastornos. La depresión no se escapa de esta concepción errónea, sobre todo en los casos que se acompañan de síntomas psicóticos o marcada inhibición psicomotriz. En ciertas regiones del mundo, todavía sigue predominando una concepción místico-religiosa de la enfermedad mental (Uruchurtu, 2012).

En la Grecia clásica, las enfermedades mentales pierden esta concepción mística y la melancolía pasa a considerarse una enfermedad similar al resto de las afecciones del cuerpo. Es también entonces cuando comienzan a atribuirse algunas cualidades positivas a la melancolía, sobre todo en su forma subpatológica. Aristóteles afirmaba que el temperamento melancólico estaba ligado al éxito. Poniendo como ejemplo a otros filósofos como Sócrates o Platón, así como a héroes de la antigüedad como Ajax o Bellerophon,

Aristóteles se preguntaba por qué los grandes hombres de la filosofía, la política, la poesía o las artes eran todos melancólicos (Sullivan, 2008). En Problema, Aristóteles defiende que la bilis negra es un atributo propio de los grandes hombres, de las personalidades excepcionales (ethos-peritton). Aristóteles se refiere a una melancolía “subpatológica”, entendida como una variante de la normalidad y no como una enfermedad. La melancolía es un rasgo propio del filósofo, pertenece a su naturaleza, a su ethos, y está ligada con su talento.

Ya en la Grecia clásica encontramos representaciones de la depresión en las obras de ficción. La descripción de Belerofonte, personaje de La Ilíada, se corresponde con la de un melancólico: «Odiado por los dioses, erraba solo por el llano de Aleo, el corazón devorado por las tristeza y evitando las huellas de los hombres» (Homero).

En la edad media, la superstición domina las concepciones sobre la melancolía. Se liga a la melancolía con el signo de Saturno, concepción que ya encontramos en la antigüedad. La religión va a influenciar el pensamiento medieval considerablemente.

La depresión y la religión

La religión cristiana siempre ha mantenido una posición ambigua hacia la depresión y sus alrededores. En la Biblia, encontramos algunas referencias directas a la tristeza, como la que aparece en los Salmos de David del Antiguo Testamento: «¡Oh, alma mía! ¿Por qué estás tan triste y por qué me conturbas?» (Salmo XLII, 6-12) (N/A, 2006).

Sin embargo, también encontramos cierta censura y rechazo hacia la condición del depresivo. Extendido es el concepto de la censura del suicidio, fenómeno ligado a la depresión con mayor frecuencia que a ninguna otra enfermedad mental, en la doctrina cristiana, si bien los orígenes de esta prohibición parecen radicar no tanto en las escrituras

como en la interpretación que posteriormente se ha hecho de ellas. En efecto, no encontramos en la Biblia una prohibición expresa del suicidio, como sí hallamos en el Corán, y la predisposición de tantos mártires religiosos a lanzarse hacia la muerte por defender su fe puede ser entendida como una forma de suicidio. Sin embargo, el concepto de sufrimiento y martirización, el ascetismo de los sacerdotes... En todo ello se respira cierta afinidad por la melancolía. La culpa, un sentimiento de gran influencia cristiana, es uno de los contenidos más frecuentes en el depresivo, pudiendo incluso alcanzar rango delirante. Esta afinidad entre depresión y religión la encontramos más claramente dibujada en el protestantismo (Kristeva, 1994/2017). El propio Lutero se definía como un melancólico cuando afirmaba:

Yo, Martín Lutero, nací bajo los astros más desfavorables, probablemente bajo Saturno (...). Quien es acosado por la tristeza, la desesperación y las otras penas del corazón debe atenerse al consuelo de la palabra divina.

(Lutero, 1532/Wirth, 1981)

Renacimiento

El renacimiento es considerado por muchos como la edad dorada de la melancolía. Esta enfermedad era asociada al mismo tiempo al malestar y a la grandeza, a la frustración y a la inspiración. El interés por la depresión sobrepasa los límites de la medicina, siendo objeto de debate por parte de filósofos, sociólogos, historiadores y artistas renacentistas, la mayoría de los cuales compartía la visión de Aristóteles de la melancolía ligada al genio creativo. El humanista Marsilio Ficino defendía que los nacidos bajo el signo de Saturno mostraban una inclinación hacia la genialidad melancólica, continuando con la tradición medieval que ligaba a la depresión con la astrología (Kristeva, 1994/2017).

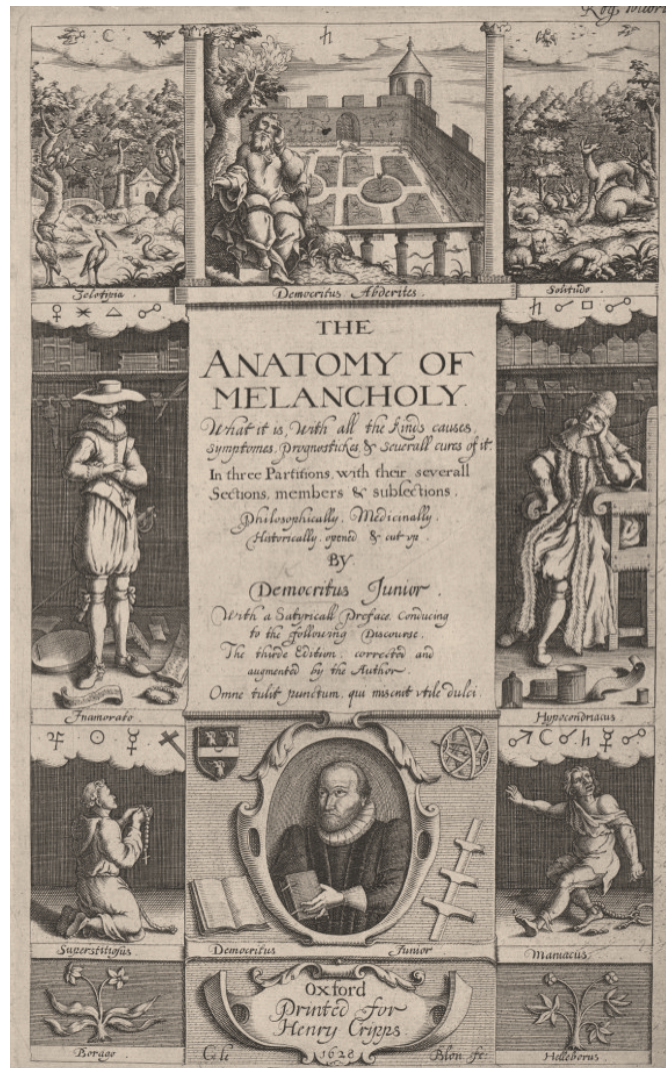
Numerosos artistas del renacimiento abordaron el tema de la melancolía en sus obras. Un buen ejemplo es el grabado *Melancolía I*, de Alberto Durero. Este pintor reflexionó sobre la melancolía que se cierne sobre las personas de gran talento y con elevadas aspiraciones. Durero relacionó la depresión con la inspiración divina, de forma que la enfermedad estaría relacionada con el don (o quizá la maldición) que les ha sido concedido.



Melancolía I. Alberto Durero, 1554

Otro momento clave para la exaltación de la melancolía es la publicación en 1621 de *Anatomía de la melancolía*, de Robert Burton, que influyó a numerosos artistas y

pensadores. En esta obra, Burton señala diversas causas de la melancolía y propone algunos remedios. Pero, bajo la apariencia de un tratado médico, se esconde en realidad un texto inclasificable que aglutina elementos filosóficos, literarios, médicos y satíricos.



Portada de *Anatomía de la Melancolía*, de Richard Burton. Christian Le Blon, 1838

En el prefacio, Burton pone en boca de uno de sus personajes la siguiente afirmación metaficcional: «Yo escribo sobre la melancolía para permanecer ocupado y así evitar la

melancolía» (Burton, 1621/1989). En la portada de Anatomía de la Melancolía, se observan algunas de las supuestas causas de la melancolía y uno de sus posibles tratamientos.

Romanticismo

Durante el romanticismo, la melancolía también disfruta de una gran popularidad y es a menudo revestida de un encanto que se aleja de la realidad clínica. Los principios del romanticismo, que anteponen el sentimiento a la razón, mostraron afinidad por la intensa experiencia de la melancolía, ensalzada por numerosos artistas de la época. El poeta Charles Baudelaire llegó a afirmar: «Apenas puedo concebir un tipo de belleza en el que no haya melancolía», mientras que, en su “Oda a la Melancolía”, Keats nos conmina a abrazar «la tristeza de su poder» (Keats, 1975/1820).

Gerard de Nerval, pseudónimo de Gérard Labrunie, es otro de los estandartes de la melancolía hecha literatura, con su poema “El desdichado” como mayor exponente. Gran representante del romanticismo francés, su obra más reconocida es el poemario *Las hijas del fuego* (1855), que recoge los versos de “El desdichado”, publicados por primera vez dos años antes en la revista de Alexandre Dumas, *Le mousquetaire*. Nerval sufrió varias crisis nerviosas a lo largo de su vida, algunas de las cuales requirieron ingresos en sanatorios, y estas experiencias se imprimieron en sus obras. Atacado por la depresión y la pobreza, Nerval acabó suicidándose en 1855, ahorcándose de los barrotes de una ventana en una callejuela de París (según Charles Baudelaire, «La calle más oscura que pudo encontrar para entregar su alma»). En la breve nota de suicidio que dejó a su tía, vemos al poeta que fue hasta el fin de sus días: «No me esperes esta tarde, pues la noche será blanca y negra» (Sieburth et al., 2006).



La Rue de la Vieille Lanterne: The Suicide of Gérard de Nerval. Gustave Doré, 1855

El suicidio no escapó a la mistificación de los románticos. Famoso es el fenómeno de suicidio por imitación provocado por el *Werther* de Goethe. La novela de formación *Las desventuras del joven Werther* (1774) fue uno de las obras más significativas del movimiento *Sturm und Drang*. El suicidio del protagonista al final de la novela, motivado por el amor no correspondido de Charlotte, suscitó una oleada de suicidios en Europa entre jóvenes admiradores de la obra, que solían vestirse con las mismas ropas de Werther y emplear un método similar (disparo en la cabeza) para quitarse la vida (Ferguson, 2018).

Edad contemporánea

A pesar de encontrarnos ante una sociedad cada vez más abierta y respetuosa con las enfermedades mentales, el estigma sigue acompañando a todo lo relacionado con la salud mental. La depresión no se libra de este estigma, como lo demuestra el debate en torno al accidente del *Germanwings* en 2009, en el que la depresión del copiloto que estrelló el avión acaparó toda clase de comentarios desinformados en los medios de comunicación. Además, la depresión ya ha perdido gran parte del misticismo e incluso admiración de que gozara su antecedente directo, la melancolía, en el romanticismo y en otras épocas anteriores. Sin embargo, hoy más que nunca podemos ver los frutos de esa supuesta genialidad creativa atribuida por algunos pensadores a la melancolía, esas supuestas propiedades creativas de la depresión. La depresión, en sus momentos más oscuros, es paralizante. Con los avances en el tratamiento, cada vez es más convertir a la depresión en un mal recuerdo, o al menos en un malestar que nos acompañe sin atenzarnos hasta el bloqueo. Los defensores de las propiedades creativas de la depresión tendrían en nuestra época un buen puñado de obras y autores para defender su argumento. La necesidad de sublimación, la empatía y reflexión que acompañan a la personalidad melancólica, y las propiedades terapéuticas del expresión artística, son algunas de las razones por las que encontramos estos puntos de encuentro entre la creatividad y la depresión.

Las obras sobre trastornos con sintomatología más “espectacular”, como la esquizofrenia, han sido abordados mayormente por autores ajenos a la experiencia de la enfermedad (dando lugar en muchos casos a retratos poco fidedignos), mientras que en el caso de la depresión a veces cuesta separar autor y obra.

La mayoría de las obras que representan la depresión están íntimamente ligadas a la experiencia personal de sus autores, quizá porque la depresión es una experiencia íntima y hasta cierto punto inaccesible, de forma que sólo el que la ha padecido se interesa realmente por representarla. Las obras literarias en torno a la depresión suelen tener un carácter autobiográfico, cuando no son directamente el relato de las vicisitudes del propio autor lidiando con su enfermedad. En muchos casos se trata de una escritura como terapia, una necesidad de elaborar el sufrimiento. Como apunta Fernando Colina:

Cuando la tristeza crece y los anhelos se esfuman en el infierno de la melancolía, el deseo se contrae en una suerte de dolor que cabe sofocar a fuerza de escribir. Las letras calman el sufrimiento y sustituyen el deseo, intentando animarle y restituirle con sus promesas de sentido.

(Colina, 2013).

Sin embargo, los autores suelen escribir desde un presente de relativa recuperación sobre un pasado en el que estuvieron sumidos en la melancolía, ya que la depresión suele conllevar un estado de bloqueo que dificulta el proceso creativo.

Uno de los mejores ejemplos de este tipo de obra es la novela *La campana de cristal*, de la poetisa y novelista Sylvia Plath (1932 – 1963). Publicada póstumamente en 1967, la novela narra en retrospectiva un grave episodio depresivo sufrido por la autora a la edad de veinte años. En ella, se nos muestra una visión cercana, profunda y nada sentimental sobre la depresión grave. La novela es especialmente destacable por el retrato que hace de la terapia electroconvulsiva (TEC), una técnica que ha sido retratada como poco menos que un instrumento de tortura en películas como *Alguien voló sobre el nido del cuco*, *Un ángel en mi mesa* o *Réquiem por un sueño*. En la parte inicial de su novela, Plath relata cómo fue

sometida a una TEC en condiciones traumáticas, y cómo posteriormente fue precisamente este tratamiento lo que consiguió sacarla de la depresión cuando fue realizado de manera adecuada por una psiquiatra con la que la protagonista desarrolla un sólido vínculo terapéutico.

Los nombres que camuflan a la protagonista y a otros personajes apenas consiguen engañarnos del claro carácter autobiográfico de *La campana de cristal*. Hasta tal punto es la novela un reflejo de la vida de la autora, que durante años su madre se opuso a que esta obra viera la luz, por el daño que sostenía iba a producir a la familia y porque afirmaba que la visión que Sylvia había dado de ella en la novela era cruel e injustificada. La obra sólo se publicó tras el fallecimiento de la madre de Sylvia. Aunque la novela concluye con la recuperación de la protagonista (si bien persiste cierta visión pesimista de cuanto la rodea), la vida apenas le dio un respiro a Sylvia Plath antes de recaer. Tras haberse convertido en una escritora reconocida, gracias sobre todo a sus poemas, y haber formado una familia (estaba casada con el también poeta Ted Hughes y tenían dos hijos), Sylvia Plath sufrió un nuevo episodio depresivo. Se suicidó a los 30 años de edad, asfixiándose con el gas del horno de su cocina. Su corta carrera literaria, nos dejó uno de los testimonios más esclarecedores sobre la experiencia de vivir con depresión:

Me vi a mí misma sentada en la bifurcación de ese árbol de higos, muriéndome de hambre sólo porque no podía decidir cuál de los higos escoger. Quería todos y cada uno de ellos, pero elegir uno significaba perder el resto, y, mientras yo estaba allí sentada, incapaz de decidirme, los higos empezaron a arrugarse y a tornarse negros y, uno por uno, cayeron al suelo, a mis pies.

(Plath, 1967/2015).

Pero también hay autores que han ofrecido penetrantes descripciones de la depresión sin escribir sobre su propia vida. Así, la escritora Mariana Enríquez convierte a la depresión en protagonista silenciosa de dos de sus cuentos de terror que forman la recopilación *Las cosas que perdimos en el fuego*. Así, en “El patio del vecino”, la depresión y el sentimiento de culpa ahogan a una trabajadora social ante la incompreensión de su pareja:

Después del despido, llegó la depresión. No poder levantarse de la cama, no poder dormir ni comer ni querer bañarse y llorar y llorar (...). Ahora la había superado. Y él la trataba como la loca que nunca había sido.

(Enríquez, 2016).

Y en “Verde rojo anaranjado”, una joven intenta sacar de la depresión a su novio, que se ha encerrado en su habitación y sólo consiente comunicarse a través de internet:

A lo mejor él decidió que su tristeza iba a estar a mi lado para siempre, hasta que él quisiera, porque la gente triste no tiene piedad.

(Enriquez, 2016)

El punto de vista del profesional se mueve a veces en terrenos colindantes con la literatura. En la obra *Una mente inquieta*, recibimos a la vez el testimonio de paciente y terapeuta de la mano de Kay Redfield Jamison, psicóloga clínica que narra su experiencia de atravesar un episodio depresivo:

La depresión con tendencias suicidas es un estado de horror gélido y turbulento y de implacable desesperación. Cuanto más amas en la vida se consume sin dejar rastro. Cualquier cosa supone un esfuerzo, todo el día y a lo largo de toda la noche. No hay esperanza, no hay sentido, no hay nada.

(Jamison, 1996)

Otros ejemplos notables los encontramos en las obras de no ficción “El demonio de la depresión”, de Andrew Solomon, y “Apuntes sobre el suicidio”, de Simon Critchey. A caballo entre la divulgación científica y la literatura, ambas obras han sido escritas por autores que han vivido de cerca las experiencias sobre las que digresan.

La representación de la depresión en las obras de ficción también es distinta a la que se suele hacer de otras enfermedades mentales en lo que se refiere a su soporte. Quizá por el carácter a veces autobiográfico y cuanto menos intimista de este tipo de obras, se explica la depresión tenga preferencia por la introspección que ofrece la literatura, mientras que el cine y la televisión han sido el escenario habitual de otras patologías que ofrecen más juego a la ficción de entretenimiento (recordemos, por ejemplo, la explotación que el cine ha hecho de la esquizofrenia en películas como *Una mente maravillosa*, biopic pésimamente documentado, o *K-pax*, sacrílego remake americano de *Hombre mirando al sudeste*).

Hasta tal punto es predominante la literatura sobre otras formas de expresar las experiencias depresivas, que la mayoría de películas sobre la depresión son adaptaciones de novelas. Es el caso de *Las ventajas de ser un marginado* (2012), basada en la novela homónima de Stephen Chbosky (1999) y que narra la vuelta al instituto de un adolescente después de haber sufrido una depresión con síntomas psicóticos, o la propia adaptación de la novela *La campana de cristal*, en el año 1979.

Otra conjunción interesante entre cine y literatura se produce en *The end of the tour*, que narra el encuentro entre un periodista que lucha por convertirse en escritor y uno de sus mayores ídolos: David Foster Wallace. Wallace padeció una grave depresión que finalmente condujo a su suicidio a la edad de 46 años. A pesar de que la enfermedad le acompañó durante la mayor parte de su carrera literaria, hay que rebuscar en la prolífica

obra del escritor para encontrar referencias directas a la depresión. Las hallamos en el cuento corto “La persona deprimida”, que comienza así:

La persona deprimida tenía un terrible e interminable dolor emocional, y la imposibilidad de compartir o articular su dolor era, en sí mismo, un factor que contribuía a su horror esencial.

(Wallace, 1998)

Otras películas que han abordado el tema de la depresión son *Gente corriente*, de Robert Redford (1980), que explora la depresión como expresión del malestar reprimido en el seno de una familia, y *Melancolía*, de Lars Von Trier (2011), en la que la inminente colisión de un planeta contra la tierra sirve de metáfora de la desolación que supone la enfermedad depresiva.

Las distintas representaciones de las enfermedades mentales en las obras de ficción son en gran parte responsables de la visión que la sociedad tiene de estos trastornos. La ficción puede ser una herramienta de comunicación que disminuya el estigma social o puede ser justo lo contrario, perpetuando estereotipos y extendiendo conceptos erróneos que pueden tener consecuencias tan relevantes como el rechazo a la terapia electroconvulsiva. La ficción es un medio muy poderoso, pero ya sabemos que «Un gran poder conlleva una gran responsabilidad» (Lee, 2006/1962).

2.3.3 Pasado y futuro de los tratamientos antidepresivos

Primeros tratamientos

Durante siglos, las enfermedades mentales fueron consideradas fenómenos sobrenaturales y, como tales, solían ser “tratadas” mediante exorcismos, sacrificios rituales, ayunos prolongados o, directamente, castigos corporales. Estos tratamientos solían llevarlos a cabo sacerdotes o chamanes (Uruchurtu, 2012).

Esta concepción místico-religiosa de la enfermedad mental perdió fuerza gracias al advenimiento de la medicina hipocrática. La teoría etiológica de que la melancolía estaba provocada por un exceso de bilis negra determinó los primeros tratamientos “médicos” de esta enfermedad. Con el objetivo de restaurar el balance humoral, se emplearon tratamientos destinados a reducir el exceso de bilis negra mediante métodos tan diversos como el opio, el vino, las medidas dietéticas, el ejercicio físico, los diuréticos, las sangrías, los eméticos, los baños o la aplicación de ventosas (Uruchurtu, 2012). También comenzaron a usarse hierbas con supuestas propiedades medicinales, como la raíz de mandrágora o el eléboro negro (Ban, 2001).

Con la caída del imperio romano, las teorías hipocráticas fueron aparcadas durante varios siglos, hasta que las enseñanzas de Galeno e Hipócrates vuelven a cobrar fuerza en la Baja Edad Media gracias a las traducciones de los textos árabes, a su vez traducciones del griego original y el latín. La concepción científica representada por la teoría humoral vuelve a condicionar los tratamientos empleados (Uruchurtu, 2012).



Helleborus niger. Otto Wilhelm Thomé, 1855

Volvieron a emplearse medidas higiénico-dietéticas, como el ejercicio, la hidroterapia o la abstinencia de alcohol, destinadas a corregir el exceso de bilis negra. Se utilizaban, asimismo, diversas sustancias de efectos dudosos, como las arcas. Paracelso, en el siglo XV, recomienda por ejemplo el uso del óleum arcani, entre cuyos ingredientes figuraba el alcanfor, el “polvo de unicornio” y las raspaduras de cráneo (Ackerknecht, 1993).

En el s. XVI, André Du Laurens explica los distintos remedios que pueden emplearse para tratar la melancolía:

...hay que fortalecer el cerebro y alegrar el corazón, lo cual llevaremos a cabo con remedios internos y externos. Los internos son jarabes, opiatas, tabletas, polvos. Los externos son epítemos, bolsitas, ungüentos. Te daré una fórmula de cada uno.

(Du Laurens, 1594/2011).

Veamos una de esas fórmulas:

Cójase una libra y media de los jugos de borraja y buglosa, una libra de jugos de manzanas muy dulces, media onza de jugo de melisa, tres dracmas de granas de escarlata (...). Hay que tomar dos o tres cucharadas mañana y noche.

(Du Laurens, 1594/2011).

Sydenham, en el siglo XVII, también recurría a supuestos tónicos revitalizantes para el tratamiento de la melancolía. Los tratamientos purgantes del exceso de bilis se seguían utilizando en el siglo XVII, añadiendo nuevos métodos como los cataplasmas, los cauterios, las fricciones, y diversas sustancias irritantes, que podían aplicarse en el cuero cabelludo para actuar sobre la bilis negra que ahogaba el cerebro enfermo (Uruchurtu, 2012).

Psicoterapia

La psicoterapia ya se presentía en la Grecia clásica. Las alteraciones del alma requerían que el sujeto se liberara de sus emociones mediante la catarsis. El teatro, especialmente la tragedia, era una de las formas de conseguir la catarsis, como explica Aristóteles en su *Poética* (Aristóteles, 2014). El tipo de catarsis recomendada por Aristóteles se denomina “catarsis verbal violenta” (violenta en el sentido de brusca o abrupta). Por su parte, el mentor de Aristóteles, Platón, defendía una forma más calmada denominada “catarsis verbal persuasiva”. En sus obras *Cármides* y *Las leyes*, Platón recomienda el uso de la “epodé”, la palabra bella, para persuadir a la persona y provocar en su alma una armónica

reordenación de los pensamientos. También se le daba una gran importancia a los sueños en esta época, y era común que la gente acudiera a sacerdotes y oráculos para que les interpretasen sus sueños y les revelaran a través de ellos su destino.

Dejando a un lado esta forma primitiva de psicoterapia, que no tuvo una continuidad a lo largo de los siglos posteriores, se considera que la psicoterapia, tal y como la conocemos ahora, surgió en la segunda mitad del siglo XIX y se consolidó a comienzos del siglo XX (Cautin, 2011). Entre las primeras escuelas de psicoterapia en aparecer, la psicoterapia psicodinámica y la cognitivo-conductual destacan tanto por su vigencia como por la gran influencia que tuvieron en corrientes posteriores.

El padre de la psicoterapia psicodinámica es el neurólogo Sigmund Freud, que en 1908 creó la Asociación Psicoanalítica de Viena. Freud estuvo influenciado por los trabajos previos de Charcot y Janet, así como por el auge de las técnicas de hipnosis. Posteriormente, se produjo una división entre los principales seguidores de Freud, surgiendo tres subgrupos principales, que a su vez dieron lugar a varias ramificaciones. Los primeros subgrupos que se establecieron en la psicoterapia psicodinámica fueron los freudianos (más fieles a los postulados originales de Freud), los kleinianos (abanderados por la psiquiatra Melanie Klein) y los neofreudianos (con una visión más abierta y flexible de las teorías tradicionales) (Collin et al., 2012).

Hoy día existen unas veintidós escuelas de psicoterapia psicodinámica. Entre los puntos en común entre ellas está el prestar atención al significado por encima de la causalidad biológico-ambiental. Como afirma Glenn Gabbard: “La psiquiatría que pierde el dominio del significado es irreflexiva” (Gabbard, 1998).

La psicoterapia cognitivo-conductual tiene su origen en las teorías conductistas de Iván Pavlov y John B. Watson. Dada la subjetividad de la mente humana, una corriente de psicólogos defendió que esta sólo podía estudiarse de forma científica mediante su expresión observable: la conducta. El objetivo general de la psicoterapia conductista es la modificación de la conducta. Estas teorías fueron puestas a prueba en rígidas condiciones de experimentación por el psicólogo B.F. Skinner a principios del siglo XX, dando lugar al conocido como “conductismo radical”. En los años 30, el conductismo incorporó elementos de la psicología cognitiva, gracias a Edward Tolman y su teoría del aprendizaje latente. Posteriormente, la psicoterapia cognitivo-conductual ha generado numerosas ramificaciones, que han incorporado en mayor o menor medida los elementos de otras escuelas (Collin et al., 2012).

En los últimos años, a la vez que se han multiplicado las escuelas de psicoterapia, numerosos autores están haciendo hincapié en los factores comunes, las características compartidas por las diversas modalidades, que constituyen para muchos la verdadera clave del éxito terapéutico de este abordaje terapéutico. El psicoterapeuta existencialista Irvin Yalom afirma al respecto:

Lo más importante que yo, o cualquier otro terapeuta, puedo hacer es ofrecerle al paciente una relación de cura auténtica de la que él pueda tomar lo que necesite. Nos engañamos si pensamos que alguna acción específica, ya sea una interpretación, una sugerencia, un consuelo o un cambio de rótulo es el factor de curación. (...). El factor más importante para determinar el resultado es la relación terapéutica.

(Yalom, 2015)

Terapia electroconvulsiva y otras intervenciones no psicofarmacológicas

Las curas de sueño, los comas insulínicos, la hidroterapia, la fototerapia, la privación de sueño o la terapia electroconvulsiva (TEC) son algunas de las intervenciones no psicofarmacológicas empleadas durante el siglo XX para el tratamiento de la depresión. De entre ellas, el TEC destaca por su eficacia y vigencia, y también por el innecesario estigma que sigue arrastrando a día de hoy.

A partir de los años 60, la terapia electroconvulsiva desplazó al choque insulínico como principal método para inducir convulsiones. El entusiasmo por los resultados obtenidos en algunos pacientes hizo que se empezara a utilizar de forma desmedida en todo tipo de trastornos. Esta circunstancia, junto con las condiciones poco adecuadas en las que se administraba antiguamente (sin anestesia ni relajación muscular), creó una leyenda negra en torno a la TEC que todavía no se ha disipado. Películas como *Alguien voló sobre el nido del cuco* (1975), *Un ángel en mi mesa* (1990) o *Réquiem por un sueño* (2000) han retratado el TEC como una técnica dolorosa, realizada por profesionales sádicos con el objetivo de castigar a los enfermos.

Actualmente, el TEC tiene unas indicaciones precisas, que suelen requerir una resistencia previa a otros tipos de tratamiento, aunque es de primera elección en algunos casos. Las principales indicaciones del TEC son el síndrome catatónico, la depresión inhibida y la depresión grave en caso de resistencia al tratamiento o contraindicación de emplearlo.

Esta técnica se realiza en un quirófano, con anestesia y relajación muscular, y es considerada segura, con reversibilidad de los efectos secundarios y baja frecuencia de los mismos.

Psicofarmacología: una breve historia de los antidepresivos

La psicofarmacología tiene su antecedente directo en el uso por parte de la medicina hipocrática de hierbas medicinales, como el eléboro o la mandrágora, destinadas a restablecer el balance humoral, si bien, el uso de sustancias con propiedades psicotrópicas puede rastrearse hasta la antigüedad. En textos egipcios y en grabados precolombinos se han hallado descritos este tipo de tratamientos. El opio, la hoja de coca, el cannabis sativa, o el peyote fueron algunos de los primeros psicotrópicos empleados, no con el uso recreativo con el que hoy se emplean, sino por sus supuestas propiedades terapéuticas.

A comienzos de siglo XX, el tratamiento de la melancolía todavía se basaba en el uso de productos químicos de eficacia nula, como el dinitrito succínico, el nitrito malónico o el ácido láctico, o directamente yatrogénicos como los clorhidratos, los barbitúricos o el láudano. El gran paso de gigante se produce con el descubrimiento de las sales de litio en 1949, que inaugura la era de los psicofármacos. Poco después, durante los años 50, surgen los primeros antidepresivos. En este estado inicial de la psicofarmacología, los medicamentos surgían por serendipia: descubrimientos “casuales”, pero que se producían en el curso de largos procesos de investigación (Judd, 1998).

El escenario más frecuente era descubrir que una medicación que se estaba desarrollando para tratar un determinado trastorno en realidad servía para tratar otro bien distinto. Así es como nacieron las dos primeras familias de antidepresivos: los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Kelwala et al., 1983).

La imipramina, un ADT, fue el primer antidepresivo en desarrollarse, aunque inicialmente no se ideó como antidepresivo. De hecho, el nacimiento de esta sustancia ni siquiera guarda relación con la medicina. La sustancia de la que proviene la imipramina es el

iminodibenzilo, una fenotiazina que se sintetizó en 1889 como parte de una investigación para encontrar nuevos colorantes textiles. La sustancia no llegó a comercializarse y su descripción quedó abandonada en el archivo de la compañía química que la había sintetizado, la suiza JR Geigy AG (Fangmann & Assion, 2007).

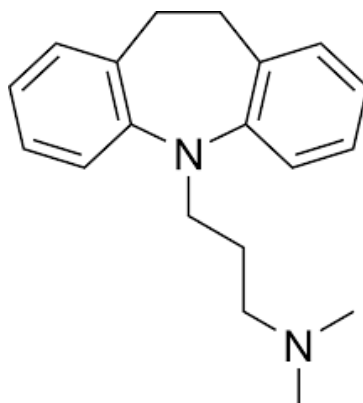


Figura 2. Estructura molecular de la imipramina

Décadas más tarde, este compuesto fue rescatado por Robert Domenjoz, jefe de la sección de farmacología de la compañía, que, inspirado por el desarrollo de fármacos hipnótico-sedantes a partir de derivados de los antihistamínicos, deseaba explorar los posibles usos terapéuticos de las fenotiazinas. En 1948, se sintetizaron 42 derivados del iminodibenzilo. Uno de ellos destacaba sobre el resto: el G22150, al que más tarde se le daría el nombre de imipramina. En 1956, la sustancia fue utilizada por primera vez en pacientes psiquiátricos, aunque ya había sido probada anteriormente en humanos: en 1950, Roland Kuhn, que dirigió las investigaciones sobre las propiedades antidepresivas de la imipramina, se administró a sí mismo la sustancia, anotando sus efectos. Tras la publicación de las investigaciones de Kuhn en poblaciones psiquiátricas, la imipramina se introdujo en el

mercado en 1957 con el nombre comercial de Tofranil® (Healy, 1997; Fangmann & Assion, 2007).

Tras la imipramina, fueron desarrollándose nuevos antidepresivos de estructura similar, como la clomipramina, la amitriptilina, nortriptilina, la tomipramina, la doxepina, o la desipramina. Nace así unas de las principales familias de antidepresivos: los tricíclicos, llamados así porque contienen tres anillos en su estructura química. Todos los ADT bloquean la recaptación de noradrenalina (NA), aumentando su concentración en el sistema nervioso central (SNC), y tienen propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas, lo que determina gran parte de sus efectos secundarios. Algunos ADT (pero no todos) son también potentes inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT), incrementando los niveles de este neurotransmisor en el SNC (Stahl, 2013).

La segunda gran familia de antidepresivos surgió en 1951, cuando se sintetizó el primer inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). Se trata de la iproniazida, un derivado de la isoniazida desarrollado por Herbert Fox, de los laboratorios Hoffmann-La Roche. Ideado como antituberculoso, la eficacia de la iproniazida fue testada en un grupo de pacientes con tuberculosis del Hospital Sea View en Staten Island. El nuevo fármaco no consiguió curar la tuberculosis, pero produjo una llamativa mejora en el estado de ánimo de los pacientes (Möller, 2007). Un año más tarde, Ernst Zeller postuló la teoría de que los efectos de la iproniazida se debían a la inhibición de la enzima MAO, cuya función —la desaminación oxidativa de las monoaminas— había sido descrita por Mary Bernheim en 1929 (Slotkin, 1999). En 1957, seis años después de su síntesis, la iproniazida se empleó por primera vez en pacientes psiquiátricos. A pesar de su eficacia clínica, la elevada toxicidad de la iproniazida hizo necesaria la búsqueda de nuevos compuestos. Así nacieron los nuevos

IMAOs, como la tranilcipromina, la fenelcina, la feniprazina, la brofaromina o la moclobemida.

Uno de ellos, la tranilcipromina, se había sintetizado en realidad años antes, en 1948, y se había utilizado como inhalador nasal con escaso éxito. Pero fue el descubrimiento de las propiedades antidepresivas de la iproniazida lo que hizo que este compuesto se rescatara como antidepresivo al comprobar que la tranilcipromina también era un inhibidor de la MAO. La iproniazida se acabó abandonando como tratamiento debido a su elevada toxicidad (Möller, 2007).

Aunque en la década de los 60 salen al mercado nuevos tipos de antidepresivos, como los tetracíclicos, el siguiente gran avance en psicofarmacología no llega hasta 1974, con el descubrimiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El desarrollo de la fluoxetina, el primer ISRS, inaugura la segunda generación de tratamientos antidepresivos. No estamos hablando únicamente de un avance terapéutico: para la psicofarmacología supuso un importante paso, ya que era la primera vez que se sintetizaba un psicofármaco “a posta” y no por “accidente”. Los ISRS fueron los primeros psicofármacos de diseño, sintetizados expresamente como antidepresivos (Wong et al. 1995). El objetivo era mantener los efectos de los fármacos tricíclicos sin sus efectos secundarios. Este objetivo en gran medida se consiguió. Eran, además más seguros en sobredosis. Los ISRS son los antidepresivos más comúnmente prescritos hoy en día (Engleman et al., 2007; Álamo-González & López-Muñoz, 2007).

En 1974, tras años de intensas investigaciones, los laboratorios Lilly sintetizan la fluoxetina, primer ISRS. La sustancia no fue aprobada hasta 1987 y un año más tarde se comercializa finalmente en Estados Unidos, con indicación para el tratamiento de la

depresión, bajo la marca Prozac ®. En los siguientes años se comercializaron los ISRS sertralina (1991), paroxetina (1992) y fluvoxamina (1994). Los últimos en salir al mercado fueron el citalopram y el escitalopram, los dos ISRS con mayor selectividad por los receptores de 5-HT. El citalopram fue descrito por primera vez en 1977, pero la food and drug administration (FDA) no aprobó su uso para el tratamiento de la depresión mayor hasta 1998. Su derivado, el escitalopram, apareció en el mercado estadounidense en 2001 (Engleman et al., 2007).

Los ISRS pasaron a formar parte de la vida cotidiana. En 1990, dos años después de su comercialización, el Prozac ®, marca registrada de la fluoxetina, ocupaba la portada de la revista Newsweek en Estados Unidos, con el siguiente lema:

Shy? Forgetful? Anxious? Fearful? Obsessed? Beyond Prozac. How science will let
you change your personality with a pill

(Engleman et al., 2007).

Los IMAOS fueron cayendo en desuso con el advenimiento de los ISRS, pero no ocurrió lo mismo con los tricíclicos, que siguieron siendo ampliamente utilizados, aunque en menor medida que los ISRS. Los ADT conservaron su nicho gracias a sus indicaciones adicionales, como el dolor neuropático, y a su mayor eficacia en el tratamiento de casos resistentes de depresión y trastorno obsesivo compulsivo. Sus efectos de bloqueo de la recaptación de la NA son señalados como los responsables de este perfil diferencial con respecto a los ISRS (Obata, 2017).

Este efecto combinado es el que persigue la nueva familia de antidepresivos surgida en los años 90: los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), también conocidos como antidepresivos duales. El primer representante de esta familia es la

venlafaxina, comercializada como Effexor ® por laboratorios Pfizer en 1993. Posteriormente, aparecerían otros IRNS, como la duloxetina, o la desvenlafaxina. Estos antidepresivos comparten las propiedades analgésicas de los tricíclicos sin sus efectos cardiotoxicos, si bien pueden producir un importante aumento de la tensión arterial (Thase, 1998; Obata, 2017).

A lo largo de los años noventa, e intercalados entre estas grandes familias de antidepresivos, también se han ido desarrollando otros fármacos antidepresivos de distinto perfil, a veces representados por solo uno o dos compuestos. Es el caso de los moduladores de receptores de 5-HT y NA (mirtazapina, nefazodona), el inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (reboxetina), o el estimulante selectivo de la recaptación de 5-HT y NA (tianeptina). Distinto mecanismo de acción es el presentado por los antidepresivos agomelatina, un agonista de la melatonina comercializado en 2009 y relacionado con la regulación del ritmo circadiano, y vortioxetina, lanzado en 2013, que presenta un mecanismo de acción multimodal (Gonda et al., 2018; Satyanarayanan et al., 2018).

Últimas tendencias en el tratamiento antidepresivo

Aunque muchos consideran que la revolución que se produjo con la aparición de los primeros antidepresivos no volverá a repetirse, se siguen produciendo avances en el tratamiento de la depresión en múltiples frentes, si bien a un ritmo más lento.

En lo referente a la psicofarmacología, en los últimos años ha habido un creciente interés por explorar la vía glutamatérgica como diana terapéutica alternativa en el tratamiento de la depresión. La ketamina y su enantiómero esketamina (S-ketamina) constituyen la más reciente incorporación al arsenal terapéutico en el manejo de la depresión mayor. La ketamina bloquea el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, aunque se cree

que este puede no ser el principal mediador de su efecto antidepresivo (Molero et al., 2018). Las propiedades antidepresivas de la ketamina podrían en cambio estar mediadas por sus efectos sobre el sueño, que incluyen una mejora en la capacidad para mantener el sueño y cambios en el sistema circadiano (Van de Voort et al., 2017; Duncan et al., 2017). Administrada en dosis única, muestra un rápido efecto antidepresivo, de aproximadamente una semana de duración (Duman et al., 2018). Se están llevando a cabo diversos esfuerzos para encontrar derivados de la ketamina con un mejor perfil de seguridad y un efecto más sostenido en el tiempo. En 2018, se solicitó a la FDA (Food and Drug Administration) la aprobación de la esketamina como tratamiento para la depresión resistente en adultos (Janssen, 2018).

El tratamiento de los trastornos depresivos también se ha beneficiado de la reciente irrupción de la e-health, la aplicación de los medios electrónicos en el campo de la salud. Aunque estas intervenciones pueden realizarse a través de cualquier tipo de plataformas, desde páginas webs a la realidad virtual (Webb et al., 2017; Fodor et al., 2018), las posibilidades que ofrece la telefonía móvil, especialmente tras la llegada de los Smartphone, hacen que la opción más prometedora sea la m-health (variante de la e-health centrada en la tecnología móvil).

En los últimos años, se han desarrollado un creciente número de aplicaciones destinadas a contribuir al tratamiento de la depresión y otras enfermedades mentales. Sin embargo, el mercado de las aplicaciones móviles de salud en su gran mayoría puramente comercial, y en muchas ocasiones no se facilita información suficiente sobre las características y el origen de la aplicación (Shen et al., 2015). Asimismo, la definición de aplicación de salud es a menudo vaga y la mayoría de ellas no están basadas en tratamientos con evidencia

científica suficiente (Huguet et al., 2016). Otras, en cambio, han sido desarrolladas por instituciones sanitarias o educativas y suelen basarse en medidas de eficacia demostrada, como la terapia cognitivo conductual, o en intervenciones psicoeducativas destinadas a incrementar el conocimiento sobre la propia enfermedad y a potenciar el *insight* y la adherencia al tratamiento (Zhao et al., 2017). Entre las aplicaciones para la depresión de mayor fiabilidad se encuentra MoodHacker, fundamentada en la terapia cognitiva conductual y que mostró ser eficaz en la reducción de los síntomas depresivos durante un ensayo clínico realizado en una muestra de 300 adultos (Birney et al., 2016).

Aun así, este tipo de aplicaciones basadas en evidencia son una minoría, y el ritmo de salida de nuevas *apps* es muy superior al de los estudios realizados para valorar su eficacia y tolerabilidad de estos tratamientos (Shen et al., 2015). Esta es una de las razones para la frecuente resistencia que se da entre los clínicos a adoptar esta tecnología en la práctica clínica. Los usuarios se muestran algo más optimistas, de acuerdo a algunas encuestas, si bien existe una brecha entre el interés mostrado y el verdadero uso. Un estudio realizado en pacientes con síndrome de estrés posttraumático, mostró que mientras la mitad de ellos manifestaba interés por la m-health, sólo el 10% utilizaba algún tipo de aplicación de salud (Erbes et al., 2014).

Otra barrera importante es la falta de integración de estos tratamientos en el sistema sanitario, que puede hacer a los usuarios comprensiblemente reacios a probar las aplicaciones y también puede privarles de consejo para encontrar una aplicación fiable dentro del amplio mercado disponible (Erbes et al., 2014).

En cuanto a su efectividad, el primer metaanálisis de ensayos clínicos sobre m-health en depresión encontró que las aplicaciones móviles reducían los síntomas depresivos

significativamente en comparación con placebo (Firth et al., 2017). Arean et al. (2016) también evaluaron la eficacia de tres apps para la depresión: una basada en terapia cognitiva conductual, otra fundamentada en otros tipos de psicoterapia y una tercera de apoyo al cumplimiento terapéutico. Encontraron que las tres apps eran efectivas para el Tratamiento de sujetos con síntomas moderados de depresión, especialmente la basada en la terapia cognitivo conductual (Arean et al., 2016).

Aunque esta tecnología no pretende convertirse en el pilar del tratamiento, sí puede resultar útil para complementar las opciones terapéuticas actuales, ya que representa un enfoque distinto, con algunas ventajas con respecto a los tratamientos tradicionales. Por ejemplo, estudios muestran que a los pacientes puede resultarles más fácil y menos ansiógeno relatar sus síntomas de forma digital que en persona (Torous et al., 2015). Asimismo, la m-health elimina las barreras físicas al tratamiento, es poco costosa y proporciona una disponibilidad continua (Lipschitz et al., 2019; Torous et al., 2015).

Estas tecnologías tienen aún un largo camino que recorrer, pero sus aplicaciones reales en la práctica clínica son cada vez más una realidad tangible.

2.4 Epidemiología de la depresión mayor

2.4.1 Tendencias en la investigación epidemiológica en salud mental

Desde los años 80, se han producido diversos esfuerzos por establecer la prevalencia de las enfermedades mentales mediante encuestas poblacionales. Entre los primeros estudios a gran escala, destacan el Epidemiologic Catchment Area (1980-1985) y la National Comorbidity Survey (1990-1992), ambos realizados en Estados Unidos. La prevalencia hallada de depresión mayor, en un marco temporal de un año, oscilaba entre un 1,7% y un 8,6% (Bourdon et al., 1992; Kessler et al., 1994). Se ha tardado bastante más en disponer de datos de prevalencia en los países menos favorecidos. Cuando comenzó a emerger una mayor evidencia epidemiológica, tanto en países occidentales como en no occidentales, se hicieron patentes grandes diferencias interregionales, a veces incluso entre distintas regiones de un mismo país (Mohammadi et al., 2005; Goldney et al., 2010; Graaf et al., 2012; Bunting et al., 2013; Cho et al., 2015; Kiejna et al., 2015; Liu et al., 2015; Markkula et al., 2015). Además, la heterogeneidad en la metodología empleada en los distintos estudios dificultaban la comparación de los resultados.

Para paliar estas deficiencias, la OMS lanzó una iniciativa global denominada World Mental Health (WMH) Survey. Se trata de una serie de encuestas poblacionales de idéntica metodología, llevadas a cabo de forma coordinada en varios países de todo el mundo, inicialmente 28 (Kessler & Ustun, 2008). España fue uno de esos países, representado por el estudio ESEMED, una encuesta poblacional con una muestra de más de 5.000 sujetos reclutados en cinco provincias españolas entre los años 2001-2002 (Gabilondo et al., 2010). A pesar de esta metodología homogenizada, los estudios del WMH siguieron revelando resultados dispares entre los distintos países.

2.4.2 Prevalencia de la depresión mayor a nivel mundial

La prevalencia-vida de depresión mayor oscila entre el 1,96% en China y el 21% en Francia (Lu et al., 2008; Bromet et al., 2011). Para la prevalencia en los últimos doce meses, el rango oscila entre el 1,09% hallado en China y el 10,4% observado en Brasil. En España, el resultado obtenido fue del 4%. En los países europeos, la prevalencia es del 11,32% a lo largo de la vida y del 5,32% en los últimos doce meses (Bromet et al., 2011; Bunting et al., 2012; Graaf et al., 2012; Jacobi et al., 2014; Kiejna et al., 2015; Markkula et al., 2015).

En España, el estudio ESEMED encontró una prevalencia a lo largo de la vida del 10,6%, y una prevalencia en el último año del 4,0%, una de las cifras más bajas en Europa. Otros estudios comunitarios realizados en España, que emplearon muestras regionales, encontraron cifras de prevalencia en el último año en torno al 6% (Navarro-Mateu et al., 2015), y una prevalencia actual que oscilaba entre el 1,5% y el 1,8% (Ayuso-Mateos J, 2001; Calvó-Perxas et al., 2015). A pesar de la valiosa información aportada por estos estudios, ninguno de ellos incluyó a población andaluza en su muestra.

En la tabla 1 y la figura 3 se ofrece un resumen de los principales hallazgos sobre la prevalencia mundial de la depresión mayor.

Tabla 1. Prevalencia mundial de depresión mayor

Estudio	País	Edad (años)	n	Escala/Criterios diagnósticos	Prevalencia-vida (% ± SE)	Prevalencia ultimo año (% ± SE)	Prevalencia actual (% ± SE)
(Bromet et al., 2011)	Bélgica	≥ 18	2.419	CIDI/DSM-IV	14,1 ± 1,0	5,0 ± 0,5	—
	Francia	≥ 18	2.894	CIDI/DSM-IV	21 ± 1,1	5,9 ± 0,6	—
	Alemania	≥ 18	3.555	CIDI/DSM-IV	9,9 ± 0,6	3,0 ± 0,3	—
	Israel	≥ 21	4.859	CIDI/DSM-IV	10,2 ± 0,5	6,1 ± 0,4	—
	Italia	≥ 18	4.712	CIDI/DSM-IV	9,9 ± 0,5	3,0 ± 0,2	—
	Japón	≥ 20	3.416	CIDI/DSM-IV	6,6 ± 0,5	2,2 ± 0,4	—
	Países Bajos	≥ 18	2.372	CIDI/DSM-IV	17,9 ± 1,0	4,9 ± 0,5	—
	España	≥ 18	5.473	CIDI/DSM-IV	10,6 ± 0,6	4,0 ± 0,3	—
	Nueva Zelanda	≥ 18	12.790	CIDI/DSM-IV	17,8 ± 0,4	6,6 ± 0,3	—
	Brasil	≥ 18	5.037	CIDI/DSM-IV	18,4 ± 0,8	10,4 ± 0,6	—
	Colombia	18-65	4.426	CIDI/DSM-IV	13,3 ± 0,6	6,2 ± 0,4	—
	India	≥ 18	2.992	CIDI/DSM-IV	9,0 ± 0,5	4,5 ± 0,4	—
	Líbano	≥ 18	2.857	CIDI/DSM-IV	10,9 ± 0,9	5,5 ± 0,7	—
	México	18-65	5.782	CIDI/DSM-IV	8,0 ± 0,5	4,0 ± 0,3	—
	Sudáfrica	≥ 18	4.315	CIDI/DSM-IV	9,8 ± 0,7	4,9 ± 0,4	—
	Ucrania	≥ 18	4.724	CIDI/DSM-IV	14,6 ± 0,7	8,4 ± 0,6	—
China	≥ 18	7.132	CIDI/DSM-IV	6,5 ± 0,4	3,8 ± 0,3	—	
(Bunting et al., 2013)	Reino Unido	≥ 18	4.340	CIDI/DSM-IV	—	7,9 ± 1,6	—
(Chen et al., 2016)	China	30-79	512.891	CIDI/DSM-IV	—	0,7	—
(Cho et al., 2015)	Corea del Sur	18-74	6.022	CIDI/DSM-IV	6,7 ± 1,2	3,1 ± 0,8	—
(Goldney et al., 2010)	Australia	≥ 15	3.014	PRIME-MD/DSM-IV	10,3 ± 1,1	—	—
(de Graaf et al., 2011)	Países Bajos	18-64	6.646	CIDI/DSM-IV	18,7 ± 1,2	5,2 ± 0,6	—
(Gureje et al., 2010)	Nigeria	≥ 18	6.752	CIDI/DSM-IV	3,1 ± 0,6	1,1 ± 0,2	—
(Hasin et al., 2005)	EEUU	≥ 18	43.093	AUDADIS/DSM-IV	13,2 ± 0,6	5,3 ± 0,3	—
(Jacobi et al., 2014)	Alemania	18-79	5.318	CIDI/DSM-IV	—	6,0 ± 0,8	—
(Kessler et al., 2003)	EEUU	≥ 18	9.090	CIDI/DSM-IV	16,2 ± 1,1	6,6 ± 0,7	—
(Kiejna et al., 2015)	Polonia	18-64	10.081	CIDI/DSM-IV	3,0 ± 0,3	—	—

(Kleinberg et al., 2010)	Estonia	18-84	6.105	MINI /DSM-IV	—	—	5,6 ± 0,6
(Liu et al., 2015)	China	≥ 18	16.032	SCID/DSM-IV	3,6 ± 0,3	—	1,1 ± 0,2
(Lu et al., 2008)	China	≥ 15	5.033	CIDI/DSM-IV	2,0 ± 0,5	1,09 ± 0,3	0,9 ± 0,3
(Markkula et al., 2015)	Finlandia	≥ 30	6.005	CIDI/DSM-IV	—	7,4 ± 1,7	—
(Markkula et al., 2017)	Chile	≥ 17	5.469	CIDI-SF/DSM-IV	20,5 ± 2,2 18,4 ± 1,8		
(Mohammadi et al., 2005)	Irán	≥ 18	7.212	SPI/DSM-IV	3,0	—	—
(Piazza & Fiestas, 2005)	Perú	18-65	25.180	CIDI/DSM-IV	—	2,7 ± 0,4	—
(Slone et al., 2006)	México	≥ 18	3.930	CIDI/DSM-IV	12,8 ± 1,4	6,1 ± 1,0	—
(Topuzoglu et al., 2015)	Turquía	15-64	2.509	CIDI/DSM-IV	—	8,2 ± 0,9	—
<p>CIDI: Composite International Diagnostic Interview. DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. PRIME-MD: Primary Care Evaluation of Mental Disorders. AUDADIS-IV: Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV. MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview. SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders. SPI: Standard Psychiatric Interview. CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.</p>							

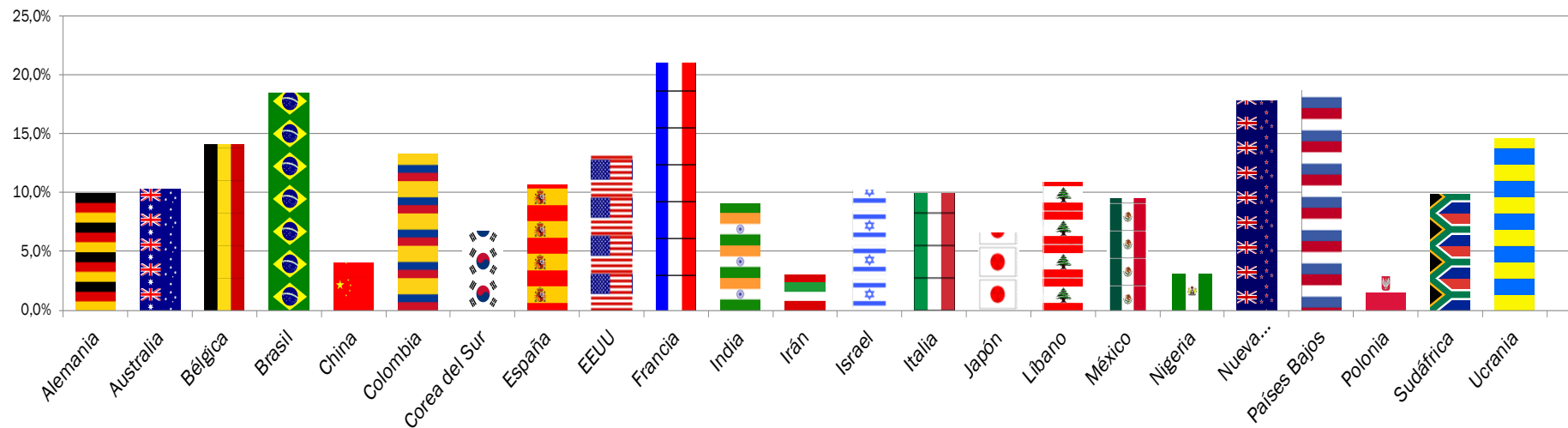


Figura 3: Prevalencia-vida de depresión mayor por países

Estos hallazgos muestran que la depresión mayor es una enfermedad de una prevalencia considerable, que a lo largo de la vida llega a afectar a una de cada diez personas en todo el mundo. Si observamos los estudios realizados en un mismo país en diferentes décadas, es difícil establecer una tendencia al alza o a la baja en la prevalencia de depresión mayor, especialmente teniendo en cuenta los distintos métodos de medida utilizados a lo largo de los años (Bourdon et al., 1992; Kessler et al., 1994).

Por otro lado, las diferencias interregionales en la prevalencia de la depresión mayor son más que notables. Especialmente llamativa es la baja prevalencia encontrada en los países asiáticos. En cambio, los países occidentales presentan, en su mayoría, unas cifras de depresión superiores a la media global. La explicación de esta diferencia no es sencilla, ya que obedece a múltiples causas, que sólo podemos dilucidar en parte. No parece lógico pensar que estas menores cifras de depresión traduzcan unos menores niveles de sufrimiento en determinadas poblaciones. De hecho, los países asiáticos, que muestran una prevalencia muy baja de depresión mayor, cuentan con una de las más altas tasas de suicidio del mundo (Chen et al., 2012).

Probablemente, la principal causa de esta diferencia radique en la distinta patoplastia de la enfermedad: la misma enfermedad se manifiesta de formas distintas según el medio. Las diferencias culturales determinan distintas formas de expresión del malestar. Así, en los países occidentales, predomina la expresión franca de síntomas mentales, con una mayor capacidad de introspección y una separación entre lo psíquico y lo somático. En cambio, en los países no occidentales, la separación entre cuerpo y mente no está tan claramente establecida, y las somatizaciones son más frecuentes. Por ejemplo, en China, donde la prevalencia de depresión es llamativamente baja, predomina un constructo diagnóstico poco conocido en Europa: la neurastenia, caracterizado por fatiga inmotivada y molestias

musculares, además de otras quejas somáticas inespecíficas. Se ha aventurado que esta enfermedad podría ser el equivalente oriental de nuestra depresión (Pérez et al., 2004). El comité *ad hoc* sobre aspectos culturales del DSM-IV identificó estos problemas a la hora de establecer diagnósticos en culturas no occidentales. Se plantearon diversas soluciones, como incluir las quejas somáticas como criterio diagnóstico de los trastornos depresivos (Mezzich, 1999; Pérez et al., 2004).

Asimismo, tenemos que admitir las limitaciones de los instrumentos de medida empleados. Tanto los criterios diagnósticos como las escalas utilizadas para su valoración fueron diseñados para su aplicación en poblaciones occidentales. El proceso de traducción y validación es complejo y dista de ofrecer resultados perfectos (Ali et al., 2016; Jablensky, 2016). Las diferencias señaladas podrían contribuir tanto a la infraestimación como a la sobreestimación de este diagnóstico, cuya validez en culturas no euroamericanas es difícil de establecer.

2.4.3 Impacto de la depresión mayor

El último informe sobre carga global de enfermedad (Global Burden of Disease; GBD) realizado por la organización mundial de la salud (OMS) coloca a la depresión mayor como el principal contribuidor a la carga de enfermedad en los países desarrollados, mientras que ocupa el tercer puesto a nivel mundial (Murray et al., 2013). La depresión mayor origina grandes costes, tanto directos como indirectos, y se acompaña de un aumento de la comorbilidad y de la mortalidad. La OMS también afirma que la carga global de enfermedad atribuida a las enfermedades mentales se incrementó en un 40% de 1990 a 2010. A su vez, un 40% de esta carga se debe exclusivamente a la depresión mayor.

Junto con el dolor de espalda, la depresión mayor es una de las dos únicas enfermedades crónicas que figura en el top ten de causas de años vividos con discapacidad (Years Lived with Disability; YLDs) en todos los países del mundo (Vos et al., 2015). Además, esta enfermedad supone un elevado coste económico para la sociedad, tanto de forma directa como indirecta, y produce en quien la padece un incremento de la comorbilidad física y una reducción de la esperanza de vida (Egede, 2007; Farmer et al., 2008; Kessler, 2012). La depresión mayor tiene un mayor impacto en la salud global que enfermedades físicas crónicas como la artritis reumatoide, la cardiopatía coronaria o la diabetes mellitus (Egede, 2008). A pesar de ello, sigue recibiendo menor atención que estas enfermedades en lo que se refiere a provisión de recursos sanitarios y mentalización de la población (Jonsson & Bebbington, 1994; Egede, 2007; Kessler, 2012).

2.5 Etiopatogenia de la depresión mayor

La etiopatogenia de la depresión mayor todavía no ha sido esclarecida, pero se postula que esta enfermedad es el resultado de la compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales (Cervilla, 2017).

2.5.1 Principales modelos teóricos

La hipótesis monoaminérgica y otros factores neurobiológicos: La hipótesis monoaminérgica destaca como una de las principales teorías etiopatogénicas de esta enfermedad. La hipótesis monoaminérgica fue formulada por Joseph Schildkraut en los años 60, gracias a los descubrimientos relacionados con los primeros antidepresivos: la imipramina y la iproniazida (Schildkraut & Kety, 1967). Según esta teoría, la depresión podría estar desencadenada por un descenso de monoaminas en determinadas regiones del sistema nervioso central. La serotonina es la monoamina más estudiada en relación con la depresión, pero otras monoaminas como la dopamina o la noradrenalina también juegan un importante papel en el desarrollo del trastorno (Ressler et al., 2000).

Asimismo, numerosos estudios han relacionado la depresión con alteraciones a nivel de la neurogénesis y el desarrollo cerebral, que a su vez podrían estar causadas por defectos en el metabolismo de algunos factores neurotróficos, como el BDNF (brain-derived neurotrophic factor). El BDNF interviene además en el proceso de diferenciación de las neuronas serotoninérgicas (Martinowich & Lu, 2008).

Hipótesis de la respuesta al estrés alterada: Una respuesta al estrés alterada, regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también ha sido asociada a la depresión mayor. En este sentido, el receptor de corticoesteroides podría tener un papel relevante en el desencadenamiento de la enfermedad (Holsboer, 2000).

El estrés crónico constituye un factor precipitante para el inicio de la depresión. Si bien la respuesta al estrés es necesaria para el mantenimiento de la homeóstasis, si el eje hipotalámico–pituitario–adrenal permanece activado durante demasiado tiempo puede resultar muy nocivo para numerosas áreas de la salud física, incluyendo la depresión y otras enfermedades mentales (Bao et al., 2008).

La depresión como enfermedad neuroinmune: El sistema inmune también podría intervenir en la etiopatogenia de la depresión. La depresión es entendida por algunos autores como una enfermedad neuroquímica en la que se produce un estado de hiperactivación del sistema inmune celular, con un aumento de la secreción de citoquinas, que tendría consecuencias a nivel neuroendocrino y neuroquímico, induciendo cambios en el comportamiento (Maes, 1999; Hodes et al., 2015).

Se cree que podría tratarse de una relación bidireccional, mediante la cual el sistema nervioso central y el inmune interactúan entre sí de manera que un estado pro-inflamatorio podría inducir síntomas depresivos mientras que un estado depresivo activaría la respuesta inflamatoria. Entre los marcadores inflamatorios más frecuentemente elevados en depresión, destacan el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina 6 (IL-6) (Dowlati et al., 2010).

Teoría de la pérdida objetal: La teoría de la pérdida de objeto y sus distintas variantes es uno de los modelos más relevantes respecto a los orígenes psicológicos de la depresión. En el texto clásico *El duelo y la melancolía*, Sigmund Freud ahonda en la definición de melancolía y la diferencia de la tristeza no patológica, como la ocasionada por un duelo. En el duelo, se ha producido una pérdida real de un objeto amado, mientras que en la depresión melancólica este objeto es de carácter emocional o simbólico. El dolor que siente

el sujeto hacia la pérdida de este objeto se revierte contra uno mismo mediante el mecanismo de introyección (Freud, 1917/1976).

Este sentimiento de vacío se incrementaría cuando el sujeto se enfrente a sucesivas pérdidas que le recuerden a esta pérdida primaria, o al encontrarse con nuevos objetos de deseo que le recuerden al que perdió. Como explica J. Kristeva: «Quizás nos enlutamos más al percibir en el amante la sombra de un objeto amado anteriormente perdido» (Kristeva, 1987/2017).

Teoría de la indefensión aprendida: Según la teoría de la indefensión aprendida, un sujeto sometido repetidamente a un estímulo negativo, frente al cual no puede defenderse, perdería la capacidad de afrontamiento ante adversidades futuras (Vollmayr & Gass, 2013). La experiencia de fracaso e impotencia disuaden a la persona de volver a intentarlo, anulan su instinto de lucha o huida, haciendo que perciba las dificultades como situaciones sin salida.

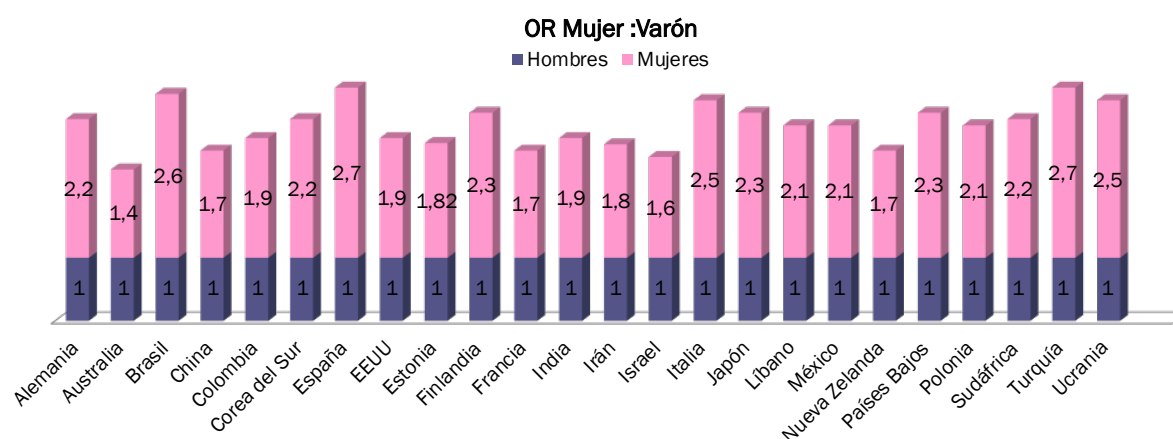
Una fábula ilustra este modelo: un elefante es enjaulado en un circo cuando todavía es pequeño e indefenso. El candado que cierra la jaula es también pequeño y débil, pero el elefante carece de la fuerza suficiente para romperlo, y así se lo demuestran los sucesivos golpes inútiles que se inflige contra los barrotes en un intento de escapar. Al poco tiempo, el elefante deja de intentar huir. Pasan los años y el elefante es ahora un animal imponente, cuya piel roza los barrotes de la jaula, casi incapaces de contenerle. Una embestida bastaría para hacer saltar el candado y liberarse, pero el elefante no es consciente de su fuerza; se encuentra todavía sumido en la percepción de fracaso, de esfuerzo inútil, de su yo anterior, y cree la escapatoria es imposible.

2.5.2 Factores sociodemográficos

Los factores sociodemográficos son las variables más estudiadas dado lo sencillo que es recoger estos datos. De entre ellos, los que han sido más frecuentemente asociados con la depresión mayor son el sexo femenino, el desempleo, y el estado civil separado/divorciado/viudo.

La mayoría de estudios epidemiológicos muestran una asociación significativa entre la depresión mayor y el sexo femenino. Sólo unos pocos estudios, correspondientes a encuestas poblacionales realizadas en Bélgica, Nigeria y China, muestran un resultado no significativo, y aun en estos casos, la prevalencia de depresión mayor fue mayor en mujeres que en hombres, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Lu et al., 2008; Bromet et al., 2011). La figura 4 muestra un resumen de la asociación entre el sexo femenino y la depresión mayor en distintos países.

Figura 4. Asociación entre la depresión mayor y el sexo femenino



Las causas de esta asociación no han sido totalmente establecidas, pero se postulan diversos factores: las diferencias en el rol social; la distinta aceptación cultural de la expresión de la tristeza, que puede repercutir en la validez de las escalas; y el constituyente hormonal, entre otros (Piazza et al., 2014).

Diversos estudios muestran una asociación entre el estado civil separado/divorciado y la prevalencia de depresión mayor. El OR comparado con sujetos casados alcanza el 19,3 para los sujetos separados en Líbano y el 8,2 para los sujetos separados o divorciados en la India. En España, el OR comparado con casados se estima en un 3,2 en separados y en un 3,3 en divorciados (Bromet et al., 2011).

La ocupación laboral también muestra una asociación consistente con la depresión mayor: estar desempleado es un factor que ha sido relacionado positivamente con la depresión en varios estudios, mientras que otros factores sociodemográficos, como el nivel socioeconómico o el nivel educativo, muestran resultados mucho más heterogéneos (Goldney et al., 2010; Kleinberg et al., 2010; Markkula et al., 2015; Liu et al., 2015; McGee & Thompson, 2015).

La tabla 2 ofrece un resumen de los principales factores sociodemográficos asociados a la depresión mayor.

Tabla 2. Factores sociodemográficos asociados a la depresión mayor

Estudio	País	Sexo femenino OR (95% IC)	Mediana de edad	Estado civil. OR (95% IC)				Desempleo. OR (95% IC)
				Separado	Divorciado	Viudo	Soltero	
(Bromet et al., 2011)	Bélgica	NS	29,4	7,3 (1,8–29,7)	NS	NS	NS	
	Brasil	2,6 (1,9–3,5)	24,3	1,6 (1,1–2,3)	3,0 (1,9–4,9)	NS	NS	
	China	NS	18,8	6,2		NS	NS	
	Colombia	1,9 (1,4–2,7)	23,5	NS	NS	NS	NS	
	Francia	1,7 (1,2–2,5)	28,4	6,2 (1,8–21,3)	NS	NS	2 (1,2–3,5)	
	Alemania	1,7 (1,0–3,0)	27,6	3,1 (1,4–7,1)		2,3 (1,2–4,5)	2,6 (1,6–4,2)	
	India	1,9 (1,3–2,7)	31,9	8,2 (2,2–30,6)		2,2 (1,5–3,2)	0,3 (0,1–0,6)	
	Israel	1,6 (1,2–2,1)	25,5	NS	2,2 (1,5–3,4)	2,1 (1,4–3,3)	NS	
	Italia	2,5 (1,6–3,8)	27,7	2,8	NS	NS	NS	
	Japón	2,3 (1,4–4,0)	30,1	10,8 (2,1–55,6)	5,1 (2,1–12,6)	NS	3,1 (1,6–5,7)	
	Líbano	2,1 (1,3–3,4)	23,8	19,3 (5,0–74,4)	NS	NS	NS	
	México	2,1 (1,5–2,9)	23,5	1,9 (1,0–3,6)	NS	2,7 (1,5–5,0)	NS	
	Países Bajos	2,3 (1,5–3,5)	27,2		2,7	NS	NS	
	Nueva Zelanda	1,7 (1,4–2,1)	24,2	3,4 (2,4–4,8)	2,8 (2,0–3,8)	NS	2,3 (1,8–3,0)	
	Sudáfrica	2,2 (1,5–3,2)	22,3	NS	2,1 (1,3–3,5)	2,3 (1,3–4,0)	0,7 (0,5–1,0)	
	España	2,7 (1,9–3,8)	30	3,2 (1,3–7,7)	3,3 (1,2–8,9)	NS	NS	
	Ucrania	2,5 (2,0–3,0)	27,8	6,6 (1,1–38,0)	4,2 (2,9–6,2)	8,0 (5,3–12,0)	NS	
(Chen et al., 2016)	China	1,6 (1,5–1,7)						
(Goldney et al., 2010)	Australia	1,4 (1,2–1,7)		1,7 (1,4–2,0)			1,9 (1,5–2,2)	
(Gureje et al., 2010)	Nigeria	NS	29,2	NS				
(Hasin et al., 2005)	EEUU	2,0 (1,8–2,4)	30,4	2,2 (1,9–2,6)				
(Kessler et al., 2003)	EEUU	1,7 (1,5–2,0)	22,7	1,5 (1,2–1,8)			1,2 (1,0–1,4)	1,5 (1,1–2,0)
(Kleinberg et al., 2010)	Estonia	1,82 (1,4–2,3)		1,6 (1,1–2,2)		1,8 (1,3–2,4)	1,5 (1,0–2,3)	5,2 (2,8–9,4)
(Liu et al., 2015)	China	2,1 (1,5–2,8)		2,3 (1,6–3,4)			0,5 (0,2–0,9)	3,7 (2,4–5,8)
(Lu et al., 2008)	China	NS		1,6 (1,1–4,2)			NS	2,4 (1,4–4,0)
(Markkula et al., 2014)	Finlandia	2,3 (1,6–3,4)		1,5 (1,2–2,0)				
(Slone et al., 2006)	México	1,8 (1,4–2,4)		1,5 (1,0–2,1)				
(Topuzoglu et al., 2015)	Turquía	2,7 (2,1–3,5)		NS				2,7 (1,6–4,3)

OR: Odds Ratio. NS: no significativo

2.5.3 Experiencias traumáticas

La experiencia traumática más consistentemente asociada con la depresión mayor es el maltrato infantil en sus distintas formas (físico, psicológico y sexual), pero especialmente en forma de abusos sexuales. En un estudio retrospectivo realizado en 12.000 sujetos en China, los individuos que reportaron haber sufrido abusos sexuales en la infancia mostraron una prevalencia considerablemente mayor de depresión mayor, con un OR de 4,06 (Chen et al., 2014a). En un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos, en el cual se siguió a niños a partir de 11 años durante 28 años, el OR de los que habían experimentado maltrato físico, comparados con los que no, fue de 1,59 (Widom et al., 2007).

Los acontecimientos vitales estresantes muestran una relación algo más débil con la depresión mayor, con resultados dispares según los estudios (Stegenga et al., 2012). La violencia de género también ha mostrado una relación consistente con la depresión mayor. En un estudio prospectivo realizado en Reino Unido, se siguió a un millar de mujeres durante diez años. Aquellas que reportaron haber padecido violencia de género presentaron el doble de riesgo de desarrollar depresión mayor (Oullet-Morin et al., 2015). Distintas experiencias traumáticas pueden interactuar de forma sinérgica. En un estudio, se halló una notable potenciación en el riesgo cuando en un mismo sujeto se combinaban el maltrato infantil y los acontecimientos vitales estresantes en la adultez: la fuerza de la asociación aumentó de un OR de 5,05 cuando sólo se daba maltrato infantil, a un OR de 12,41 cuando se daban ambos factores (Power et al., 2012). En la tabla 3, se ofrece un resumen de la evidencia sobre experiencias traumáticas en relación con la depresión mayor.

Tabla 3. Factores asociados con la depresión mayor: experiencias traumáticas; OR/HR (95% IC)

Estudio	País	Diseño	n	Maltrato infantil	Violencia de género	AVEs
(Bonomi et al., 2009)	EEUU	Transversal	1,928		3,7 (2,6–4,1)	
(Chen et al., 2014a)	China	Retrospectivo	12,000	Sexual: 4,1 (3,2–5,2)		
(Chen et al., 2016)	China	Transversal	512,891			14,7 (13,7-15,7)
(Deyessa et al., 2009)	Etiopía	Transversal	1,994	Sexual: 2,0 (1,1–3,6)	Física: 2,6 (1,6–4,1); Emocional: 3,9 (2,2–6,9)	
(Gutiérrez et al., 2014)	España	Prospectivo	2,679	Físico: 2,5 (1,9–3,3); Emotional: 2,1 (1,7–2,7) Sexual: 1,8 (1,1–3,0)		
(Kessler et al., 2008b)	EEUU	Prospectivo	5,001	Físico: 2,2 (1,8–2,7); Sexual: 1,8 (1,3–2,5)		
(Kounou et al., 2013)	Togo	Retrospectivo	181	Físico: NS; Emotional: 3,7 (1,5–9,4); Sexual: 2,2 (1,0–4,8)		
(Oullet-Morin et al., 2015)	Reino Unido	Prospectivo	978	1,9 (1,4–2,6)	1,7 (1,1–2,8)	
(Power et al., 2013)	Reino Unido	Retrospectivo	455	5,1 (2,6–9,9). + AVE: 12,4 (6,5–23,6)		NS
(Schulz et al., 2014)	Alemania	Transversal	2,046	Físico: 1,1 (1,1–1,2) Emocional: 1,1 (1,1–1,2) Sexual: 1,1 (1,1–1,2)		
(Spinhoven et al., 2010)	Países bajos	Rretrospectivo	2,981	Físico: 1,6; Emocional: 1,9 Sexual: 1,5		
(Stegenga et al., 2012)	Reino Unido	Prospectivo	6,910			1: 2,4 (1,6–3,6); ≥ 2: 4,0 (2,8–5,9)
(Widom et al., 2007)	EEUU	Prospectivo	1,196	Físico: 1,6 (1,0–2,5); Sexual: NS Múltiple: 1,8 (1,0–3,0)		

AVE=Acontecimientos vitales estresantes; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio; NS=No significativo

2.5.4 Comorbilidad mental

Los pacientes con depresión mayor pueden desarrollar diversas comorbilidades durante el curso de su enfermedad, de la misma forma que la depresión mayor puede aparecer en el transcurso de otros trastornos mentales. Asimismo, distintos trastornos mentales pueden compartir algunos mecanismos patogénicos (Hegelson et al., 2017; McTeague et al., 2017; Podlogar et al., 2017; Talkovsky et al. 2017).

Los trastornos de ansiedad son los cuadros psiquiátricos más frecuentemente comórbidos con la depresión mayor. En estudios prospectivos, el trastorno por ansiedad generalizada aparece como un importante factor de riesgo, llegando a doblar la probabilidad de desarrollar depresión mayor (Kessler et al., 2007; Mathew et al., 2011). La depresión mayor también se ha asociado con los trastornos de personalidad y el consumo de drogas, entre otros (Barkow et al., 2003; Hasin et al., 2005; Reichborn et al., 2010).

Los trastornos de personalidad muestran una desigual asociación con la depresión mayor, dependiendo del tipo de trastorno. Así, el trastorno límite y el paranoide suelen mostrar una asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor en los distintos estudios realizados, mientras que otros, como el histriónico o el evitativo arrojan resultados dispares (Hasin et al., 2005; Kounou et al., 2013; Reichborn et al., 2010). En cuanto a los rasgos de personalidad, el neuroticismo ha sido asociado a un mayor riesgo de presentar depresión mayor, mientras que la extroversión parece comportarse como un factor protector (Jylhä et al., 2009, Kendler et al., 2006).

En cuanto al consumo de drogas, el alcohol ha mostrado una relación ambigua con la depresión mayor. El consumo de esta sustancia no sólo no muestra una asociación significativa con la enfermedad en una buena parte de los estudios que han explorado esta

variable, sino que, a dosis bajas o moderadas, puede incluso comportarse como factor protector (Mathew et al., 2011; Barkow et al., 2013; Bellos et al., 2013; Meng & D'Arcy, 2014). Las causas y consecuencias de un consumo leve o moderado en los países occidentales son radicalmente distintas a las del abuso de alcohol, algo que no se observa con tanta claridad con otras sustancias. En los países occidentales, donde el alcohol es una droga legal socialmente aceptada y de consumo ampliamente extendido, un consumo "estándar" puede traducirse en una buena adaptación al medio (Chan et al., 2009; Valencia-Martín et al., 2013). El consumo de tabaco suele mostrar una asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor (Ohayon & Schatzberg, 2003; Hasin et al., 2005; Pasco et al., 2008; Meng and D'Arcy, 2014). Esta sustancia podría actuar como un marcador de riesgo: las personas con síntomas de depresión y ansiedad tenderían a fumar más. Además, el estrés oxidativo inducido por el tabaco podría contribuir al desarrollo de depresión, según indican algunas investigaciones. Por otro lado, la eficacia del bupropion en el tratamiento tanto de la depresión como de la dependencia a la nicotina sugiere que ambas patologías podrían compartir algunas características neuroquímicas (Kendler et al., 2006; Jylha et al., 2009; Bortolasci et al., 2014). En la tabla 4 se ofrece un resumen de la evidencia de la asociación de la depresión mayor con otras enfermedades mentales.

Tabla 4. Factores asociados a la depresión mayor: otras enfermedades mentales y consumo de drogas

Estudio	País	Diseño	n	OR/HR (95% IC)
(Barkow et al., 2003)	Múltiple	Prospectivo	729	Distimia=1,7 (1,0–2,9); TAG=NS; Trastorno de pánico=NS; Agorafobia=2,7 (1,5–4,7); Dependencia alcohólica=2,0 (1,1–3,7)
(Bellos et al., 2013)	Múltiple	Prospectivo	5.438	Consumo de alcohol=; Ocasional=NS; Ligero= 0,7 (0,5–0,9); Moderado= 0,5 (0,4–0,8); Alto= NS; Muy alto=1,7 (1,05–2,67)
(Choy et al., 2007)	EEUU	Transversal	5.877	Cualquier fobia=1,9 (1,6–2,4); Claustrofobia=1,6; Hidrofobia=1,4; Aerofobia=1,3; Hebatofobia=1,4; Acrofobia=1,7; Zoofobia=1,8; Astrafobia=NS
(Fergusson et al., 2009)	Nueva Zelanda	Prospectivo	1.265	Consumo perjudicial de alcohol= 1,9 (1,5–2,4)
(Hasin et al., 2005)	EEUU	Transversal	43.093	TAG=8,6 (7,1–10,5); T. de pánico= ,4 (4,2–7,0); Fobia social= 4,1 (3,4–5,1); Fobia específica= 2,5 (2,1–3,0); Cualquier T. de personalidad=3,6 (3,2–4,1); Evitativo=4,2 (3,4–5,2); Dependiente=4,0 (2,6–6,1); Antisocial=2,5 (2,0–3,1); Histriónico= 2,8 (2,1–3,7); Paranoide= 3,7 (3,1–4,4); Esquizoide=3,7 (3,0–4,5); Obsesivo=2,6 (3,0–3,2); Consumo perjudicial de alcohol=1,3 (1,1–1,7); Drogodependencia= 2,2 (1,7–2,9); Consumo de tabaco=2,2 (2,0–2,5)
(Jylha et al., 2009)	Finlandia	Transversal	581	Neuroticismo=1,1 (1,1–1,2); Extroversión= 0,9 (0,9–1,0)
(Kendler et al., 2006)	Suecia	Prospectivo	20.692	Neuroticismo=1,3 (1,3–1,4); Extroversión=0,9 (0,9–1,0)
(Kessler et al., 2007)	EEUU	Transversal	9.090	GAD= 3,2 (2,3–4,3); Neuroticism=NS; Extroversion=NS
(Kounou et al., 2013)	Togo	Retrospectivo	181	T. Antisocial de personalidad=NS; Evitativo=NS; Borderline=5,6 (1,8–18,0); Histriónico=NS; Narcisista=NS; Obsesivo=NS; Paranoide= 3,3 (1,1–9,6); Esquizoide= 3,7 (1,3–10,8)
(Mathew et al., 2011)	EEUU	Prospectivo	816	Trastorno de ansiedad=2,3 (1,7–3,2); Tabaco=NS; Alcohol=NS; Otras drogas=NS
(Meng & D'Arcy. 2014)	Canada	Prospectivo	12.227	Tabaco=1,7 (1,2–1,6); Alcohol. regular use= 0,8 (0,7–0,9)
(Ohayon & Schatzberg. 2003)	Múltiple	Transversal	18.980	Tabaco: <20c/d= 1,3 (1,0–1,5); >20c/d=NS
(Oullet–Morin et al., 2015)	Reino Unido	Prospectivo	978	Personalidad antisocial=2,4 (1,4–4,1); Consumo perjudicial de sustancias=NS
(Pasco et al., 2008)	Australia	Retrospectivo	974	Consumo de tabaco= 1,9 (1,0–3,7)
(Reichborn et al., 2010)	Noruega	Transversal	2.801	Trastorno histriónico de personalidad=NS; Borderline= 1,8 (1,6–2,0); Paranoide= 1,1 (1,0–1,3); Esquizoide=NS; Esquizotípico=NS; Evitativo= 1,1 (1,0–1,2); Antisocial=NS; Narcisista=NS; Dependiente=NS; Obsesivo=NS

OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio; NS=No significativo; T,=Trastorno; TAG=Trastorno de ansiedad generalizada

2.5.5 Comorbilidad física

La esperanza de vida en pacientes depresivos es aproximadamente 15 años menor que en la población general (Lawrence et al., 2013). Este exceso de mortalidad se atribuye en gran medida al empeoramiento de la salud físicas y la frecuente morbilidad con diversas enfermedades físicas crónicas (De Hert et al., 2011; Jokohama et al., 2001).

Varios estudios muestran una asociación estadísticamente significativa entre la depresión mayor y las enfermedades físicas (WHO; 2002; Currie & Wang, 2004; Ohayon & Schatzberg, 2003; Egede et al., 2008; Farmer et al., 2008; Stegmann et al., 2010; Gabilondo et al., 2012; Meng & D'Arcy, 2014). Un estudio prospectivo con un período de seguimiento de 16 años encontró que las enfermedades físicas aumentaban en un 50% el riesgo de padecer depresión mayor (Meng & D'Arcy, 2014). En España, el estudio ESEMED encontró una elevada comorbilidad entre la depresión mayor y las enfermedades crónicas, así como un aumento de la probabilidad de padecer discapacidad a raíz de una enfermedad crónica en pacientes depresivos (Gabilondo et al., 2012). En este sentido, la discapacidad y el empeoramiento general del estado de salud también han sido asociados con la depresión mayor (Gabilondo et al., 2012; Gureje et al., 2012; Ohayon & Schatzberg, 2003). En la tabla 5 se resume la principal evidencia sobre la asociación entre la depresión mayor y la salud física.

Tabla 5. Factores asociados a la depresión mayor: salud física

Estudio	País	Diseño	n	HR/OR (95% IC)
(Anderson et al., 2007)	EEUU	Prospectivo	776	Obesidad: Mujeres: 3,9 (1,3–11,8); Varones: NS
(Barkow et al., 2003)	Varios	Prospectivo	729	Dolor crónico: NS
(Baune et al., 2006)	Australia	Transversal	4,181	Enfermedad coronaria: 1,6 (1,1–2,3); Infarto: 2,3 (1,3–4,0)
(Chen et al., 2014b)	China	Retrospectivo	7265	Asma: 1,8 (1,1–2,9)
(Chien et al., 2012)	Taiwan	Transversal	766,427	Diabetes: 1,5 (1,4–1,7)
(Currie and Wang, 2004)	Canada	Transversal	118,533	Una o más enfermedades crónicas: 1,3 (1,3–1,3); Dolor de espalda: 6,2 (5,16–7,58)
(Egede, 2007)	EEUU	Transversal	30,801	Una o más enf. crónicas: 2,6 (2,3–2,9); Una enf. crónica: 2,2 (2,0–2,5); Dos enf. crónicas: 3,9 (3,2–4,8); Tres o más enf. crónicas: 6,5 (5,2–8,2)
(Gabilondo et al., 2012)	España	Transversal	5,473	Una enf. crónica: NS; Dos: NS; Tres o más: 4,0 (2,7–5,9); Discapacidad: (2,1–6,3); Cáncer: NS; Dolor crónico: 2,1 (1,5–3,0); Enf. respiratorias 2,5 (1,7–3,7); Úlcera: NS; Enf. cardiovasculares: 1,8 (1,2–2,8); Diabetes: NS
(Gureje et al., 2010)	Nigeria	Transversal	6,752	Úlcera: 5,2 (2,0–13,3); Enf. musculoesquelética: 2,6 (1,4–4,8); Dolor crónico: 2,5 (1,4–4,7)
(Kounou et al., 2013)	Togo	Retrospectivo	181	Una o más enf. crónicas: 2,6 (1,1–6,2)
(Mather et al., 2009)	Canada	Transversal	36,984	Una o más enf. crónicas: 1,4 (1,2–1,6)
(Meng & D'Arcy, 2014)	Canada	Prospectivo	12,227	Una o más enf. crónicas: 1,5 (1,3–1,6)
(Modgill et al., 2011)	Canada	Retrospectivo	15,254	Migraña: 1,6 (1,3–1,9)
(Ohayon and Schatzberg, 2003)	Multiple	Transversal	18,980	Una o más enf. crónicas: 2,2 (1,8–2,8); Dolor crónico: 3,6 (2,9–4,4); Una o más enf. crónicas + dolor: 5,2 (4,0–6,8); Sobrepeso (IMC 25–27): 0,7 (0,6–0,9); Obesidad: NS
(Stegmann et al., 2010)	Multiple	Transversal	8,796	Una enf. crónica: 1,5 (1,2–1,9); Dos: 2,0 (1,5–2,8); Tres: 3,5 (2,2–5,5); Cuatro o más: 5,6 (2,9–11,0); Artritis: 2,3; (1,8–2,8); Alergia: 1,3 (1,0–1,7); Enf. cardiovascular: 2,2 (1,5–3,2); Hipertensión: NS; Asma: NS; Diabetes: NS; Úlcer: 2,0 (1,4–2,8)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza; IMC=Índice de Masa Corporal; NS=No significativo; OR=Odds Ratio

2.5.6 Obesidad y otras variables antropométricas

La obesidad presentó una asociación con la depresión mayor más estable y significativa en mujeres que en varones. En un estudio prospectivo efectuado los Estados Unidos a lo largo de 20 años, las mujeres obesas presentaron un riesgo relativo de desarrollar depresión mayor de 3,9, mientras que en los hombres no se halló una asociación significativa (Anderson et al., 2007).

En España, la evidencia sobre la asociación entre depresión mayor y obesidad es escasa, y no existen estudios epidemiológicos a gran escala que hayan explorado esta variable en nuestro medio. El resto de variables antropométricas han sido escasamente estudiadas en relación con la depresión mayor.

2.5.7 Ejercicio físico

Mens sana in corpore sano. Esta sentencia del poeta romano Juvenal, del siglo primero AC (Juvenal, 2011) da fe de la importancia que, desde los albores de la civilización occidental, se le ha dado al correcto equilibrio entre mente y cuerpo. En las últimas décadas, esta noción ha cobrado gran importancia a la luz de la evidencia científica de los beneficios que comporta la actividad física para la salud mental (Biddle et al., 2003; Landers & Arent, 2007). Entre las enfermedades mentales que pueden beneficiarse de la realización de ejercicio físico regular, la depresión mayor destaca tanto por la gran efectividad que ha mostrado este tipo de abordaje, como por el impacto que tiene esta enfermedad mental en términos de prevalencia, incremento de la morbimortalidad y elevados costes asociados (Kessler, 2012).

Los tratamientos convencionales presentan una elevada tasa de falta de respuesta y el abordaje psicofarmacológico no está exento de efectos secundarios potencialmente graves. La práctica de ejercicio físico como estrategia de prevención en la comunidad y como opción terapéutica en la práctica clínica podría suponer una valiosa herramienta para el manejo de esta enfermedad (Brett et al., 2018).

Varios estudios han hallado una asociación inversa entre la depresión mayor y la práctica de ejercicio físico, tanto en estudios transversales, como en longitudinales, en los cuales el ejercicio físico aparece como un factor protector frente al desarrollo de la enfermedad (Snehal et al., 2014; Zhai et al., 2015; Hiles et al., 2017). El ejercicio físico también se relaciona inversamente con los síntomas depresivos (Galper et al., 2006; Hassmén et al., 2000). Asimismo, el efecto antidepresivo del ejercicio ha sido explorado en varios ensayos clínicos realizados en las últimas décadas, mostrando una reducción de los síntomas depresivos, con tamaños del efecto de moderados a grandes (Lawlor & Hopker, 2001; Stathopoulou et al., 2006; Landers & Arent, 2007; Krogh et al., 2011; Kvam et al., 2016; Schuch et al., 2016). En un meta-análisis realizado en 2009, los datos provenientes de 58 ensayos clínicos aleatorizados, mostraron la eficacia de la práctica de ejercicio físico como tratamiento para la depresión mayor (Rethorst et al., 2009). Estos hallazgos fueron también corroborados por un reciente meta-análisis publicado en 2018 (Morres et al., 2018).

2.6 Bases genéticas de la depresión mayor

2.6.1 Significado evolutivo

Las bases genéticas de la depresión probablemente hayan permanecido inmutables desde mucho antes de que aparecieran los primeros registros de la enfermedad. La mente humana actual, al igual que el resto de nuestro organismo, apenas ha variado en sus mecanismos básicos desde la aparición del Homo Sapiens hace unos 200.000 años. Sin embargo, el ser humano ha atravesado por lo que se conoce como *genoma-lag*, un desfase entre la evolución de la genética y la evolución del ambiente, de forma que hemos asistido a cambios espectaculares en nuestro medio que no han tenido tiempo de traducirse en cambios sobre el genoma (Sanjuán, 2009). Este cambio trascendental consiste en la aparición de la civilización, de la vida en sociedad, lo cual ha alterado las formas de interrelación entre los individuos.

Existe un significado evolutivo en las raíces de la depresión y otras enfermedades mentales, que ha permitido que se perpetúen a lo largo de los siglos. Por ejemplo, las fobias tienen su origen en el miedo, una conducta de alarma esencial para evitar el peligro. Cuando, por cualquier motivo, el ajuste de este sistema falla y el umbral de sensibilidad disminuye y comienza a reaccionar ante una fuente en realidad exenta de peligro, lo que era una conducta adaptativa se convierte en enfermedad (Sanjuán, 2009).

De manera similar, podemos entender la depresión como la corrupción de un mecanismo adaptativo, una función fisiológica que se convierte en patológica. Esta función no es otra que la tristeza. Se suele pensar en la tristeza como una emoción inútil, desagradable, de la que sólo cabe librarse lo antes posible. Como bien ilustra la película de animación *Del revés*, la tristeza es una emoción tan necesaria como la alegría (Docter, 2015).

Las emociones humanas, incluida la tristeza, tienen un significado evolutivo, proporcionando ventajas para la supervivencia que han permitido que se perpetúen de generación en generación. Esta función evolutiva de las emociones fue explorada por Charles Darwin en la obra *The expression of the emotions in man and animals* (Darwin, 1872) y ha seguido siendo explorada por numerosos autores en las décadas posteriores (Cosmides & Tooby, 2000; LeDoux, 2012; Leary, 2015). Las emociones son adaptaciones al entorno que pueden cumplir determinadas funciones de regulación del comportamiento, tanto del sujeto que las presenta como de su entorno. Las emociones asociadas a las amenazas u oportunidades del entorno permiten que se lleven a cabo las acciones adecuadas, siempre que no se conviertan en desadaptativas. Por ejemplo, una reacción de miedo ante una amenaza puede suscitar una reacción de huida, evitando así el peligro, pero cuando el mecanismo falla, el miedo puede llegar a paralizar al sujeto, tornándose en una desventaja. Las emociones a menudo se acompañan de gestos y expresiones que señalan a otros sujetos el estado en el que se encuentra el individuo, con el objetivo de suscitar una respuesta por su parte (Leary, 2015).

En el caso de la tristeza, esta emoción nos proporciona un período de reposo, de ahorro de energías, después de un acontecimiento traumático. Es también una llamada de auxilio, sobre todo en su forma de expresión más paroxística: el llanto. No sentir tristeza ante hechos que deberían motivarla es patológico. Asimismo, una tristeza inmotivada o de una intensidad desproporcionada al estímulo constituye también una patología. De la misma forma que la respuesta inflamatoria es una defensa que se torna en ataque cuando es demasiado intensa (por ejemplo, en el shock séptico) o inmotivada (las alergias), podríamos considerar a la depresión como una disregulación emocional caracterizada por una tristeza

patológica, que suele acompañarse de otras manifestaciones clínicas, variables según el contexto.

2.6.2 Heredabilidad

Se estima que la heredabilidad de la depresión mayor está entre el 32 y el 37% (Sullivan et al., 2000; Lubke et al., 2012; Otte et al., 2016). Pero este componente genético es complejo: lejos de una concepción mendeliana, la depresión mayor sigue el modelo poligénico multifactorial, especialmente relevante en psiquiatría, donde la interacción de diferentes genes con el ambiente es crucial para el desarrollo de los distintos trastornos. Por ello, es más conveniente hablar de vulnerabilidad genética, la cual va a hacer más probable que se desarrolle la enfermedad mental en presencia de diversos factores ambientales.

2.6.3 Estudios genéticos en depresión

El primer estudio en explorar los polimorfismos o variantes genéticas asociadas a la depresión se realizó en 1978 y se centró en los genes que codificaban proteínas séricas utilizando como muestra pacientes con trastornos afectivos (Beckman et al., 1978). Desde entonces, se han realizado numerosos estudios que han identificado diversos genes implicados en la etiopatogenia de la depresión. Sin embargo, los esfuerzos por identificar variantes genéticas concretas han dado resultados dispares, en ocasiones con hallazgos contradictorios entre un estudio y otro, lo que da fe de la complejas bases genéticas de esta enfermedad (Levinson et al., 2014; Shadrina et al., 2018). Se cree que la vulnerabilidad genética a padecer depresión podría ser el resultado de la interacción de múltiples polimorfismos de escasa penetrancia con efecto acumulativo (Lubke et al., 2012).

A pesar de esta heterogeneidad en los resultados, existen ciertos genes que han mostrado una asociación consistente con la depresión mayor en distintos estudios, como muestran los meta-análisis más relevantes al respecto (Lopez-Leon et al. 2008; Murphy et al., 2013; Gatt et al., 2015; Wray et al., 2018).

En uno de los primeros meta-análisis realizados, Lopez-Leon et al. (2008) exploraron 20 polimorfismos asociados con la depresión mayor, ubicados en 18 genes, encontrando una asociación estadísticamente significativa para seis genes: el *APOE*, el *DRD4*, el *GNB3*, el *MTHFR*, el *SLC6A3* y el *SLC6A4*. Una década más tarde, el más reciente meta-análisis realizado hasta la fecha, con una muestra total de 135.458 casos de depresión mayor y 344.901 controles, identificó 44 loci independientes y significativamente asociados con el trastorno (Wray et al., 2018).

De entre los numerosos genes candidatos, el que cuenta con una evidencia más sólida es el gen del transportador de serotonina (*SERT*), que también recibe el nombre de *SLC6A4*. Este gen se localiza en el cromosoma 17 y codifica para el transportador de serotonina, encargado de llevar a cabo la recaptación de serotonina en el espacio intersináptico, jugando un importante papel en la regulación de los niveles de este neurotransmisor (Shadrina et al., 2018). Se han descrito varios polimorfismos en el transportador de la serotonina que también son capaces de modular la influencia de otros factores de riesgo para la depresión. En un estudio prospectivo, Caspi et al. (2003) hallaron que los acontecimientos vitales estresantes (AVEs) se asociaban con la depresión en algunos sujetos; un polimorfismo en la región promotora del gen *SERT* era el responsable de esta diferencia: los sujetos que habían sufrido AVEs y que poseían una o dos copias del alelo de riesgo en este gen (llamado short o S), presentaban más síntomas de depresión, mayor prevalencia de depresión clínica y más riesgo de suicidio que los homocigotos para el otro

alelo (llamado long o L) (Caspi et al., 2003). Un caso similar de interacción gen-ambiente lo encontramos para el maltrato en la infancia: el alelo de riesgo S en la región 5-HTTLPR (5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region) del gen *SERT* ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar depresión mayor en sujetos expuestos a maltrato en la infancia (Gutiérrez et al., 2015). El alelo S en dicho polimorfismo también ha sido relacionado con niveles más bajos de serotonina en la región presináptica (Heils et al., 2002; Lesch et al., 1996).

Otros polimorfismos encontrados en este gen incluyen la variante A/G en el polimorfismo de único nucleótido (SNP) rs25531, la variante C/T en el SNP rs25532, o la mutación 1425V en el exón 9, o los alelos Stin2.9, Stin2.10, y Stin2.12 en el intrón 2. Sin embargo, sólo el alelo S ha mostrado una asociación significativa con la depresión en los estudios de meta-análisis realizados al respecto (Lopez-Leon et al., 2008; Murphy et al., 2013; Shadrina et al., 2018). Algunas variantes del gen del transportador de la serotonina también han sido relacionados con una mayor vulnerabilidad al suicidio (Courtet et al., 2004).

Por otro lado, determinados polimorfismos en el gen que codifica para el factor neurotrófico cerebral (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) también han sido relacionados con la depresión. La variante Val66Met de este gen, consistente en una sustitución de metionina por valina en el codón 66, ha sido asociada con un mayor riesgo de depresión (Ribeiro et al., 2007). Sin embargo, otros autores han encontrado que es la variante que codifica para metionina en esta posición (especialmente los homocigotos que poseen metionina en ambos alelos), la que incrementa la probabilidad de padecer depresión (Fielingsdorf et al., 2010). Esta inconsistencia en los resultados puede que se deba a que las variantes del gen *BDNF* por sí solas no constituyan factores de riesgo sólidos para la depresión mayor, pero sin embargo sí puede que tengan un efecto relevante cuando

interaccionan con otros factores, tanto genéticos como no genéticos. Por ejemplo, en un estudio se encontró que el poseer a la vez la variante Val66Met del *BDNF* y el alelo S del *SERT* conferían un mayor riesgo de depresión mayor en la edad adulta, pero solo en personas con antecedentes de maltrato en la infancia. (Gutiérrez et al., 2015). Es notable que estos factores, de forma aislada, no tuvieran una asociación significativa, pero que sí aumentarían el riesgo cuando se combinaban entre sí, mostrando una vez más la compleja herencia genética y la etiopatogenia multifactorial de la depresión mayor.

Los genes relacionados con la respuesta al estrés también han sido estudiados por su posible implicación en la etiopatogenia del trastorno. Algunos estudios han encontrado variantes de estos genes asociadas con un mayor riesgo de depresión, especialmente en relación al polimorfismo rs242939 del gen *CRHR1*, que codifica para los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (Lui et al., 2006; Xiao et al., 2011). Sin embargo, los genes implicados en la respuesta al estrés no arrojaron resultados significativos en los meta-análisis de Lopez-Leon et al. (2008) y Gatt et al. (2015).

Algunos de los genes relacionados con la regulación del ritmo circadiano han sido asociados con la depresión mayor. Determinados polimorfismos en los genes *PER2*, *PER3*, *CK1ε* y *CLOCK* se relacionan con síntomas depresivos (Gallego & Virshup, 2007). Asimismo, la depresión se ha asociado con una expresión aumentada de los genes *CLOCK*, *PER1* y *BMAL1* (Gouin et al., 2010). Otros genes relacionados con el ritmo circadiano que han sido relacionados con la depresión son el *BMAL1*, el *NPAS2*, el *CRY1* y el *TIMELESS* (Kishi et al., 2011).

Otros genes estudiados en relación a la depresión mayor son los genes que codifican los receptores de serotonina (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C*), dopamina (*DRD3*, *DRD4*) y noradrenalina (*SLC6A2*), o los genes que codifican para las enzimas monoamino-oxidasa

(*MAO*) y catecolmetil transferasa (*COMT*), con resultados dispares (Sardina et al., 2018). Las distintas variantes genéticas suelen explicar de forma individual muy pequeños porcentajes de la enfermedad. Por ello, a menudo se recurre a la estrategia de combinarlos entre sí, dando lugar a los llamados scores de riesgo genético (GRS, Genetic Risk Score) (Cooke-Bailey et al., 2016).

2.7 La depresión y el suicidio

El suicidio es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Más de 800,000 personas se quitan la vida cada año en el mundo y se calcula que la frecuencia de intentos de suicidio es unas veinte veces mayor (Bertolote et al., 2005; World Health Organization, 2018). Se trata de la segunda causa de muerte en adultos jóvenes y la número 17 para cualquier grupo de edad (World Health Organization, 2014).

Aunque el suicidio puede ocurrir en ausencia de trastorno mental, en la mayoría de los casos se asocia a un diagnóstico psiquiátrico (Cavanagh et al., 2003; Arsenault-Lapierre, 2004). La depresión mayor es uno de los trastornos con un más elevado riesgo de suicidio, junto con el trastorno bipolar, el trastorno límite de personalidad, la anorexia nerviosa y el trastorno por estrés post-traumático (Chesney et al., 2014). Además, la elevada prevalencia del trastorno depresivo mayor hace que este sea el diagnóstico más frecuente entre los pacientes con comportamiento suicida. La conducta suicida es uno de los síntomas criterio para establecer el diagnóstico de depresión mayor según el DSM-5, entendida tanto como ideación tanática, ideación autolítica (con o sin un plan estructurado) o intento de suicidio (consumado o no consumado) (APA, 2013).

2.7.1 Tratamiento antidepresivo en conducta suicida

En ausencia de dianas terapéuticas específicas, el manejo de los pacientes con comportamiento suicida depende en gran medida del trastorno de base. La intervención psicofarmacológica más frecuentemente empleada en estos casos son los antidepresivos (Ganz, Braquehais and Sher, 2010).

Sin embargo, existe cierta controversia sobre su uso, especialmente a raíz de que un estudio mostrara un incremento del riesgo de muerte por suicidio entre adolescentes en tratamiento con antidepresivos (Stone, 2014; Courtet & López-Castroman, 2017), si bien estos resultados han sido cuestionados por numerosos autores. El inicio de tratamiento antidepresivo en presencia de ideación autolítica es controvertido debido a que puede producirse una activación antes de obtener un efecto terapéutico, de forma que un paciente deprimido podría encontrarse con mayor energía pero persistiendo en su deseo de morir, con el consiguiente riesgo de paso al acto. Debido a esto, algunos autores asocian benzodiacepinas durante las primeras semanas, junto con monitorización, que estaría especialmente recomendada en los más jóvenes (Stone et al., 2009; Hetrick, 2015).

A pesar de esto, los estudios que apoyan que el tratamiento antidepresivo reduce el riesgo de suicidio son más numerosos que aquellos que defienden la tesis contraria (Bridge et al., 2007). Un estudio observacional con un período de seguimiento de 27 años mostró que el tratamiento antidepresivo producía una reducción del riesgo de suicidio del 20% (Leon et al., 2011). Algunos estudios ecológicos muestran una relación entre las ventas de antidepresivos y la muerte por suicidio, pero otros estudios no han sido concluyentes (Baldessarini et al., 2007; Braun et al., 2016; Lu et al., 2014; Ekundayo et al., 2015).

Aunque las alteraciones del sueño son un importante factor de riesgo para la conducta suicida (Porrás et al., 2018), los efectos específicos de la medicación hipnótica no han sido suficientemente estudiados y los resultados de los estudios disponibles arrojan resultados contradictorios (Youssef and Rich, 2008).

En un estudio de cohortes realizado por el doctorando y colaboradores, se exploraron los distintos factores que pueden contribuir al riesgo de reintento, con especial atención al papel del tratamiento psicofarmacológico (Irigoyen et al., 2019). Para ello, seguimos a lo

largo del tiempo a 371 pacientes que habían realizado un intento de suicidio. Los pacientes fueron seguidos desde la inclusión hasta que se produjo un nuevo intento, pérdida del caso por otras causas, o hasta un máximo de dos años. En el momento de su inclusión, la mayoría de los sujetos (94,3%) estaba en tratamiento con antidepresivos, solos o en combinación con otros fármacos. El diagnóstico más frecuente en la muestra fueron los trastornos afectivos (38,3% de la muestra). Durante el período de seguimiento, 70 sujetos (18,9%) cometieron un reintento de suicidio. El 60% de los reintentos se produjo en los primeros 6 meses. La figura 5 muestra la curva de supervivencia.

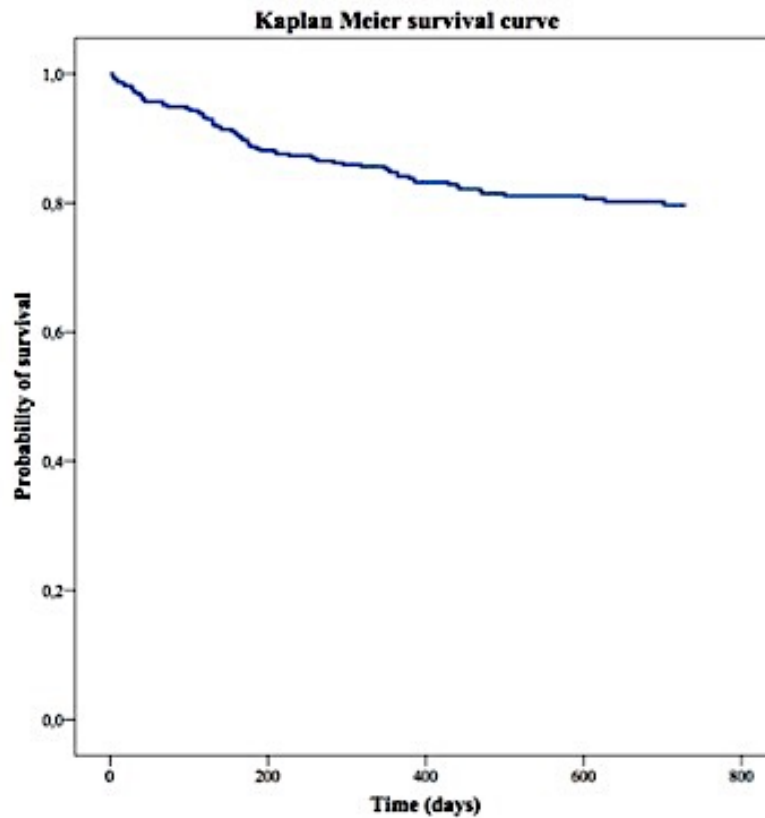


Figura 5. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los reintentos de suicidio

Los trastornos afectivos (HR=1,76; IC 95% 1,10–2,82) fueron unos de los factores asociados a un mayor riesgo de reintento en el análisis bivariante, junto con los trastornos de personalidad del Cluster B, los trastornos psicóticos, la comorbilidad entre diagnósticos del eje I y el eje II, los intentos previos a la inclusión, el tratamiento con antipsicóticos, y la politerapia. En cambio, la buena adherencia al tratamiento se asoció con un menor riesgo de reintento (HR=0,40; IC 95% 0,19–0,81). Potenciar el cumplimiento terapéutico podría ser una estrategia eficaz para prevenir la conducta suicida (Irigoyen et al., 2019).

2.7.2 Alteraciones del sueño y conducta suicida

El insomnio y otras alteraciones del sueño están entre los síntomas más frecuentes en la depresión mayor. Asimismo, es un factor que en las últimas décadas se ha asociado de forma consistente al suicidio. Recientemente, se ha propuesto su uso como biomarcador que podría alertar sobre el riesgo de conducta suicida.

En una revisión sistemática realizada por el doctorando, se exploró esta asociación entre las alteraciones del sueño y el suicidio. En esta revisión, realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed y Embase actualizada a fecha de octubre de 2018 (Porrás et al., 2018). Tras un proceso de selección, 65 artículos fueron incluidos en la revisión. Encontramos que el suicidio se asociaba a distintas alteraciones del sueño en la mayoría de estudios que exploraban esta relación. Un meta-análisis realizado en 2012 halló una asociación significativa entre ambas variables, con riesgos relativos que oscilaban entre el 1,95 (95% CI, 1,45–2,69) y el 2,95 (95% CI, 2,48–3,50) (Pigeon et al., 2012). Un meta-análisis posterior centrado en poblaciones psiquiátricas, encontró que el sueño alterado se

asociaba a la conducta suicida en el contexto de varias enfermedades mentales, con ORs 2,69 (95% CI, 1,62–4,48) para la ideación suicida, 4,36 (95% CI 2,2–8,33) para el intento de suicidio y 1,59 (95% CI 1,17–2,17) para el suicidio consumado (Malik et al., 2014).

El insomnio es la alteración del sueño más estudiada en relación con el suicidio. Las parasomnias (principalmente las pesadillas) y los trastornos respiratorios del sueño también han mostrado una asociación consistente con el suicidio, mientras que la evidencia es más escasa para la hipersomnia. En las tablas 6, 7 y 8 se muestran los resultados completos.

Tabla 6. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios de meta-análisis

Estudio	Variable de sueño	Variable de suicidio	N	Población	Asociación (95% IC)
Pigeon et al., 2012	Cualquier alteración del sueño	Cualquier conducta suicida	31 muestras	Muestras mixtas	RR=1,91 (1,64–2,23)
		Ideación			RR=1,86 (1,52–2,28)
		Intento			RR=2,01 (1,47–2,74)
		Suicidio consumado			RR=1,96 (1,32–2,91)
Malik et al., 2014	Cualquier alteración del sueño	Ideación	19 muestras	Pacientes psiquiátricos	OR=2,69 (1,62–4,48)
		Intento			OR=4,36 (2,2–8,33)
		Suicidio consumado			OR=1,59 (1,17–2,17)
Chiu et al., 2018	Duración del sueño	Ideación	12 muestras	Community-dwelling adolescents	Curva dosis-respuesta en U; menor riesgo: 9h
		Plan			OR=0,89 (0,88–0,90)
		Intento			Curva dosis-respuesta en U; menor riesgo: 8-9h

95% IC=Intervalo de confianza al 95%; OR=Odds ratio; NS=No significativo; RR=Riesgo relativo

Tabla 7. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios longitudinales

Estudio	Variable de sueño	Variable de suicidio	Período de seguimiento	N	Población	Asociación (95% CI)
Gunnell et al., 2013	< 4 h sleep (vs. 6–8)	Suicidio consumado	7,4 años	393,983	Población adulta comunitaria	OR=3,5 (2,0–6,1)
	4–6 h sleep (vs. 6–8)					OR=1,5 (1,1–1,9)
	> 8 h sleep (vs. 6–8)					OR=1,5 (1,1–2,0)
Bernert et al., 2014	Baja calidad del sueño	Suicidio consumado		420	Suicidas vs. Población adulta comunitaria	OR=1,39 (1,14–1,69)
	Insomnio de conciliación					OR=2,24 (1,27–3,93)
	Sueño no reparador					OR=2,17 (1,28–3,67)
Kodaka et al., 2014	Cualquier alteración del sueño	Suicidio consumado		49	Suicide decedents	OR=12,7
Koyawala et al., 2015	Insomnio de mantenimiento	Intento		80	Adolescentes suicidas vs. controles sanos	OR=4,2 (1,55–11,55)
	Dificultades para retomar el sueño					OR=3,4 (1,27–9,13)
Ballard et al., 2016	Insomnio de mantenimiento	Ideación	24 horas	65	Pacientes psiquiátricos	β =0,31
Li et al., 2016	Insomnio	Intento	8 años	388	Pacientes psiquiátricos	HR=4,63 (1,40–15,63)
Bernert et al., 2017	Variabilidad en los parámetros del sueño	Ideación	21 días	4,847	Estudiantes universitarios	β =0,27 (0,06–0,66)
	Pesadilla					β =0,22 (0,03–0,33)
	Insomnio					β =0,18 (0,0–0,40)
	Otros parámetros de sueño					NS
Rod et al., 2017	Apnea del sueño	Suicidio consumado	5,1 años	446,135	Casos: apnea del sueño Controles: pacientes	Men: HR=1,76 (1,19–2,60)
	Cronotipo diurno					Women: HR=4,33 (1,96–9,56) OR=1,27 (1,05–1,54)

	Otros parámetros de sueño					NS
Rössler et al., 2018	Alteraciones del sueño leves	Cualquier conducta suicida		591	Población adulta comunitaria	OR=1,9 (1,4–2,5)
	Alteraciones del sueño moderadas					OR=3,3 (2,5–4,4)
	Alteraciones del sueño graves					OR=1,9 (1,3–2,8)
Eikelenboom et al., 2018	Insomnio	Intento	6 años	1713	Pacientes psiquiátricos	1,51 (1,13–2,02)
Lin et al., 2018	Insomnio	Intento	13 años	479,967	Casos: insomnia Controles: pacientes psiquiátricos	HR= 3,53 (3,06–4,08)
Littlewood et al., 2018	Insomnio objetivo	Ideación severity	24 años	51	Pacientes con antecedentes de conducta suicida	-0,0876 (de -0,1387 a -0,0133)
	Insomnio subjetivo					-0,0801 (de -0,0984 a -0,0071)
	Baja calidad del sueño subjetiva					-0,1093 (de -0,2508 a -0,0532)
	Sleep efficiency; Sleep onset latency					NS

95% IC=Intervalo de confianza al 95%; OR=Odds ratio; NS=No significativo; RR=Riesgo relativo

Tabla 8. Asociación epidemiológica entre el sueño y el suicidio: Estudios transversales

Estudio	Variable de sueño	Variable de suicidio	N	Población	Asociación (95% CI)
Jang et al., 2013	< 4 h sueño (vs. 6–7)	Ideación	75,066	Población adolescente comunitaria	Hombres: OR=1,64 (1,29–2,08); Mujeres: OR=2,50 (1,69–3,69)
	< 4 h sueño (vs. 6–7)	Intento			Hombres: OR=2,06 (1,34–2,17); Mujeres: OR=3,89 (1,74–8,66)
McCall et al., 2013	Insomnio	Ideación severity	50	Pacientes psiquiátricos	β =0,64 (0,14–1,15)
An et al., 2015	Insomnio	Ideación	4,674	Población adulta comunitaria	OR=75 (1,17–2,62)
Blank et al., 2015	Insomnio	Cualquier conducta suicida	6,483	Población adolescente comunitaria	OR=2,63 (1,34–5,16)
Gelaye et al., 2016	Baja calidad del sueño	Ideación	1054	Población adulta comunitaria	OR=3,46 (2,27–5,26)
Littlewood et al., 2016	Pesadillas	Cualquier conducta suicida	91	Pacientes psiquiátricos	OR=1,71 (1,05–2,45)
Lopes et al., 2016	Despertar precoz	Cualquier conducta suicida	214	Pacientes psiquiátricos	OR=2,3 (1,1–4,9)
		Ideación			OR=2,5 (1,3–5,0)
		Intento			OR=4,4 (1,9–10,4)
	Insomnio de mantenimiento	Cualquier conducta suicida			OR=4,4 (2,4–8,0)
		Plan			OR=4,9 (2,5–9,5)
		Intento			OR=4,8 (2,1–10,9)
	Insomnio de conciliación	Cualquier conducta suicida			OR=4,9 (2,8–8,8)
		Ideación			OR=6,0 (3,2–11,2)
		Intento			OR=10,8 (4,7–25,2)
	Hipersomnia diurna	Ideación			OR=9,5 (9,1–10,0)
		Intento			OR=5,5 (2,2–13,2)
	Supartini et al., 2016	Baja calidad del sueño			Ideación

	Parámetros actigráficos				NS
Wong et al., 2016	Insomnio de conciliación	Ideación	10,123	Población adolescente comunitaria	OR=3,51 (2,51–4,90)
	Insomnio de mantenimiento				OR=4,44 (3,42–5,75)
	Despertar precoz				OR=2,47 (1,77–3,43)
	Insomnio de conciliación	Plan			OR=5,56 (3,03–10,20)
	Insomnio de mantenimiento				OR=5,44 (3,08–9,60)
	Despertar precoz				OR=3,52 (2,07–6,01)
	Insomnio de conciliación	Intento			OR=5,37 2,48–11,64
	Insomnio de mantenimiento				OR=5,95 (2,61–13,56)
	Despertar precoz				OR=2,64 (1,64–4,26)
Gelaye et al., 2017	Baja calidad del sueño	Ideación	1298	Mujeres embarazadas	OR=1,28 (1,15–1,41)
Michaels et al., 2017	(Tiempo total de sueño) ²	SB	789	Población adulta comunitaria	$\beta = 0,02$
Richardson et al., 2017	Insomnio	Ideación	6700	Militares	OR=1,34 (1,18–1,52)
Stanley et al., 2017	Pesadillas	SR	379	Pacientes psiquiátricos	OR=1,83
	Otras parasomnias				NS
Russel et al., 2018	Insomnio	Ideación	1,045	Población adolescente comunitaria	OR=3,19 (2,05–4,99)
	Pesadillas				OR=3,38 (2,35–4,85)
Bishop et al., 2018	Apnea del sueño	Plan	40,149	Población adulta comunitaria	OR=1,56 (1,08–2,26)
		Ideación			OR=1,50 (1,18–1,91)
		Intento			NS
Verkooijen et al., 2018	Cualquier alteración del sueño	Ideación/Plan/Intento	16,781	Población adolescente comunitaria	OR=3,90–4,14
Whitmore. 2018	Sueño acortado: 4–5 hours	Ideación	12,974	Población adolescente comunitaria	OR=1,81 (1,62–2,02)
	Sueño acortado: 6–7 hours				OR=1,17 (1,06–1,29)
IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; NS=No significativo; OR=Odds ratio					

Las alteraciones del sueño son a menudo difíciles de separar de otros trastornos mentales. Aunque los trastornos del sueño son reconocidos como enfermedades independientes en la clasificación DSM-5, a menudo también constituyen síntomas de otras enfermedades mentales. Por ello, las enfermedades mentales se han propuesto como uno de los principales mecanismos explicativos para la asociación entre el sueño y el suicidio.

En la mayoría de los estudios revisados, la asociación entre ambas variables prevaleció tras ser ajustada por la presencia de depresión y otros trastornos mentales. No obstante, el tamaño del efecto generalmente disminuyó tras realizar este ajuste (Pigeon et al., 2012; Rod et al., 2017; Blank et al., 2015; Michaels et al., 2017 Stanley et al., 2017), y en algunos estudios incluso desapareció la significación. Es el caso de un estudio reciente, en el que se encontró que la asociación entre el sueño y el suicidio estaba mediada plenamente por la presencia de síntomas depresivos (Don Richardson et al., 2018). En otro estudio, los síntomas depresivos también mediaron la asociación entre el insomnio y la ideación autolítica (Allan et al., 2017). Las alteraciones del sueño también se asocian a una mayor recurrencia y resistencia al tratamiento en depresión (Emslie et al., 2012; Lee et al., 2013). Asimismo, el efecto del sueño en la conducta suicida es incrementado por la presencia concomitante de otras patologías mentales, como demuestra el meta-análisis de Malik et al. (2014), en el que la fuerza de la asociación varió según el diagnóstico psiquiátrico. Los ORs más elevados se encontraron en la depresión (OR= 3,05; 95% CI 2,07-4,48), el trastorno por estrés postraumático (OR=2,56; 95% CI, 1,91-3,43), el trastorno de pánico (OR=3,22; 95% CI, 1,09-9,45), y la esquizofrenia (OR=12,66, 95% CI, 1,40-114,44) (Malik et al., 2014).

La disregulación emocional y las alteraciones en los ritmos circadianos también se han propuesto como posibles mediadores para la asociación entre el sueño y el suicidio. Otros

de los factores que pueden mediar esta asociación son las alteraciones neurocognitivas inducidas por el sueño (Dell’Osso et al., 2014). La pérdida de sueño, ya sea en cantidad o en calidad, podría llevar a mayores niveles de impulsividad, lo que podría incrementar los intentos de suicidio no planificados. La figura 6 ilustra cómo las alteraciones neurocognitivas podrían estar implicadas en la asociación entre el sueño y el suicidio.

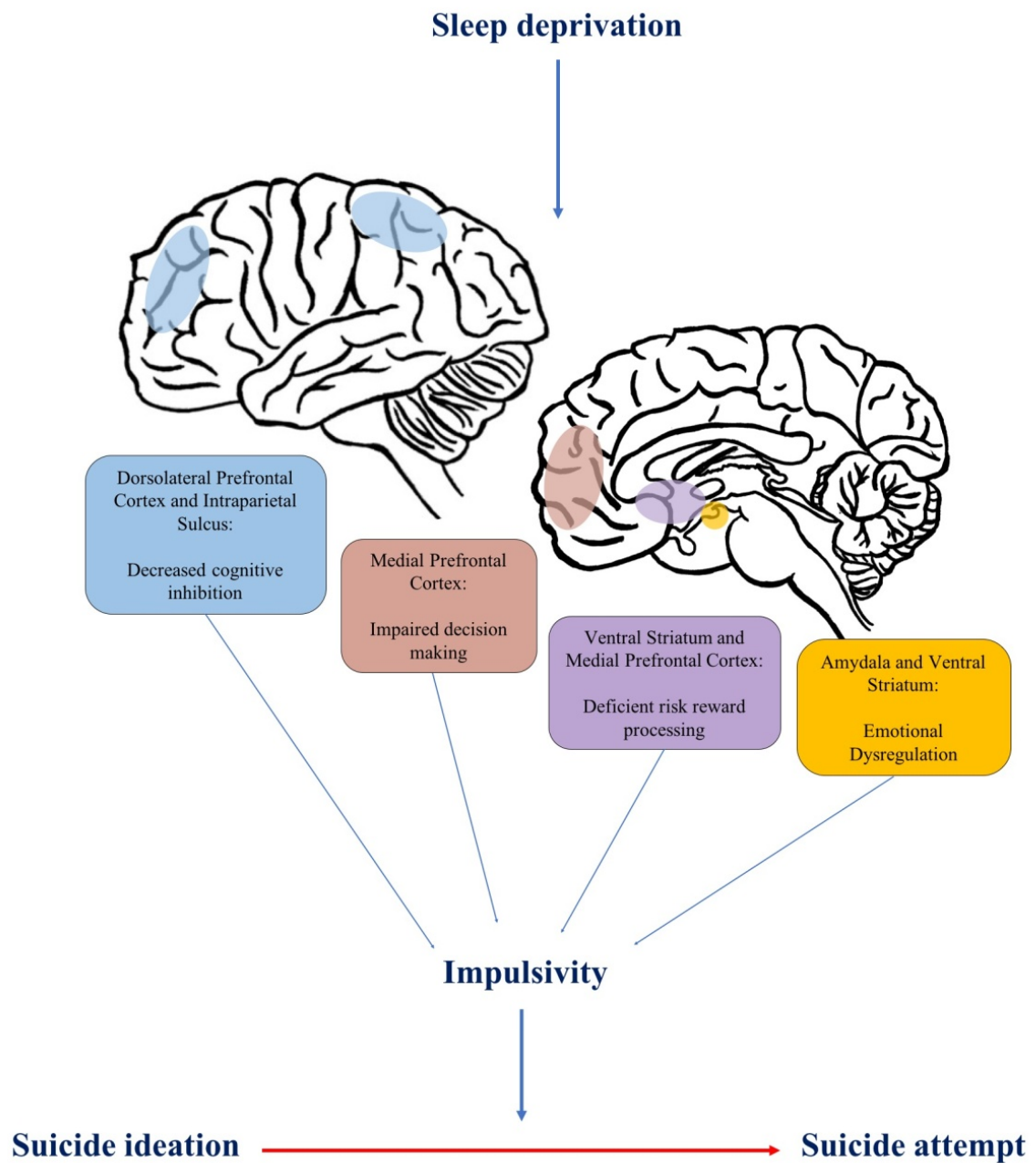


Figura 6. Influencia sobre la conducta suicida de las alteraciones neurocognitivas derivadas de las alteraciones del sueño

Además, algunos estudios sostienen que las alteraciones del sueño a edades tempranas pueden tener un impacto negativo para el desarrollo neuropsicológico, principalmente mediante una disregulación de la neurotransmisión serotoninérgica en el cortex prefrontal (Kohyama, 2016).

Las alteraciones del sueño podrían ser una diana terapéutica para disminuir la conducta suicida. Sin embargo, el manejo de las alteraciones del sueño es problemático, con índices elevados de falta de respuesta, y muchos de los tratamientos empleados presentan efectos perjudiciales a largo plazo para la propia estructura del sueño.

Los antidepresivos son uno de los tratamientos más recomendados para el insomnio cuando existe comorbilidad con la depresión. Aunque los ISRS pueden incrementar inicialmente el tiempo total de sueño a expensas de la fase no REM, algunos estudios indican que pueden deteriorar la estructura del sueño, aumentando la latencia del sueño y reduciendo el número de períodos REM (Holshoe, 2009; Kierlin & Littner, 2011). Sin embargo, en un estudio prospectivo realizado en 2016, el uso continuado de ISRS se asoció a una mejoría de la calidad del sueño incluso tras controlar por la presencia de síntomas depresivos (Aarts et al., 2017).

Las alteraciones del sueño también podrían actuar como biomarcadores que alertaran del riesgo de suicidio, con lo que podrían ser muy útiles en la prevención del suicidio (Littlewood et al., 2018). Según los resultados de nuestra revisión sistemática, la detección temprana de problemas de sueño en entornos de atención primaria puede ayudar a reducir las tasas de suicidio. A diferencia de otros problemas de salud mental, los trastornos del sueño carecen de estigma social, por lo que son una puerta de entrada ideal para que los pacientes en riesgo se pongan en contacto con los servicios de salud, principalmente a nivel de atención primaria.

Hasta el 46% de los fallecidos por suicidio contactaron con su médico de familia en el mes anterior a la muerte (Hauge et al., 2018). Asimismo, el 90% de las jóvenes fallecidas por suicidio habrían recibido atención primaria en el año anterior a la muerte (McCarty et al., 2011). Sin embargo, sólo el 3% de los suicidas comentaron específicamente su ideación autolítica en atención primaria. El riesgo de suicidio tiende a pasar desapercibido a menos que los pacientes lo declaren directamente, ya que la evaluación del riesgo no se realiza de forma rutinaria (Schulberg et al., 2004; Feldman et al., 2007). El insomnio, las pesadillas y otros trastornos del sueño podrían ser signos de advertencia de comportamiento suicida, especialmente cuando se combinan con otros factores de riesgo como la depresión o los factores vitales estresantes, y podrían indicar la necesidad de preguntar directamente a los pacientes por su posible ideación tanática.

2.8 Características de la población andaluza

Este estudio se ha realizado en la población andaluza adulta. Andalucía es la región más meridional de la Península Ibérica. Está formada por 8 provincias, que comparten nombre con sus respectivas capitales (figura 7). Esta división fue establecida por Javier de Burgos durante la división territorial que se produjo en España en 1833. Históricamente, podemos dividir Andalucía en dos regiones históricas: Andalucía Oriental o Alta, que comprende las provincias de Almería, Granada, Jaén y Málaga, y Andalucía Occidental o Baja, a la cual pertenecen Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla.



Figura 7. División territorial de Andalucía

Andalucía es la comunidad autónoma más poblada de España, y la segunda en extensión. La provincia más poblada es Sevilla, capital de la región, con casi dos millones de habitantes. La distribución poblacional de Andalucía se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Número de habitantes por provincia		
Provincia	Nº de habitantes	Densidad de población
Almería	702,819	72,5/km ² (188/sq mi)
Cádiz	1,243,519	158,8/km ² (411/sq mi)
Córdoba	805,857	72,4/km ² (188/sq mi)
Granada	924,550	68,7/km ² (178/sq mi)
Huelva	521,968	47,7/km ² (124/sq mi)
Jaén	670,600	49,1/km ² (127/sq mi)
Málaga	1,625,827	204,1/km ² (529/sq mi)
Sevilla	1,928,962	129,2/km ² (335/sq mi)

La región andaluza fue una de las más castigadas por la crisis económica y la cifras de desempleo en las distintas provincias se encuentran entre las más altas de Europa. En 2017, esta cifra era del 25,5%, habiéndose dado una progresión positiva en los últimos años, tras alcanzar su punto más alto en 2013 cuando llegó al 36,2% (INE, 2018a; INE, 2018b).

3. Justificación, Hipótesis y Objetivos

El estudio PISMA-ep fue llevado a cabo por la necesidad de obtener información sobre la epidemiología de las enfermedades mentales en Andalucía que permitiera realizar una adecuada planificación sanitaria al respecto. A pesar de las similitudes que existen entre España y otros países de su entorno, así como las que existen entre Andalucía y el resto de España, las idiosincrasias a nivel regional y nacional impiden una traslación directa de los resultados de los estudios realizados en otros países de Europa.

No existen estudios previos a nivel epidemiológico que hayan estudiado la depresión mayor en la población andaluza. Asimismo, varias de las variables consideradas en nuestro estudio no habían sido exploradas previamente en la población española a nivel epidemiológico. Entre los potenciales factores asociados a la depresión mayor aún no estudiados en España destacan:

- Obesidad y otras variables antropométricas (índice de masa corporal y sus categorías, peso y altura, perímetros de cadera y de cintura).
- Varias enfermedades físicas crónicas: epilepsia, acúfenos, enfermedad renal crónica, anemia, vértigo y hepatopatía (asimismo, el único estudio que exploró la asociación entre la depresión mayor y el cáncer carecía de tamaño muestral suficiente como para analizar los resultados obtenidos).
- Uso de medicación no psicofarmacológica.
- Práctica de ejercicio físico.
- Polimorfismos genéticos de riesgo.

Asimismo, algunos subtipos de la depresión mayor, como son la depresión melancólica y la depresión con síntomas psicóticos, habían recibido escasa atención en los estudios epidemiológicos realizados previamente, sin datos sobre su prevalencia en población española.

Finalmente, no existen estudios epidemiológicos que exploren la prevalencia de depresión en España después del inicio de la crisis económica de 2008, que afectó al país, y especialmente a la región de Andalucía, con particular fuerza (INE, 2018a; INE, 2018b). Esto es relevante dada la evidencia de que el desempleo incrementa el riesgo de depresión (McGee & Thompson, 2015; Bijlsma et al., 2017; Wege, Angerer & Li, 2017). Asimismo, existe evidencia de que la prevalencia total de enfermedades mentales aumentó en España a raíz de la crisis (Medel-Herrero & Gómez-Beneyto, 2017).

Nuestras hipótesis son las siguientes:

- 1) Los trastornos depresivos y en particular la depresión mayor (DM) presentan en la población andaluza cifras de prevalencia similares o dentro del rango de aquéllas reportadas en otras poblaciones europeas occidentales.
- 2) Existe una asociación estadísticamente significativa entre la depresión mayor y ciertos factores sociodemográficos, como el sexo femenino, la edad avanzada, el estado civil separado/viudo/divorciado y el desempleo.
- 3) Existe una asociación estadísticamente significativa entre la depresión mayor y un peor estado de salud física, incluyendo mayor comorbilidad con enfermedades físicas crónicas, y mayor frecuencia de obesidad.

- 4) Existe una asociación estadísticamente significativa e inversa entre la depresión mayor y la práctica de ejercicio físico.
- 5) Existe una asociación estadísticamente significativa entre la depresión mayor y ciertos factores psicopatológicos, como las experiencias traumáticas, los rasgos disfuncionales de personalidad o el consumo de tóxicos
- 6) Podemos construir un score de riesgo genético para depresión, a partir de determinados polimorfismos, que alcance una buena capacidad de predicción del trastorno.

El objetivo de este trabajo es explorar la prevalencia y los factores asociados a la depresión mayor en la población adulta de Andalucía. Para ello, se emplearán los datos procedentes de dos estudios epidemiológicos: el GranadΣp y el PISMA-ep. Este objetivo general puede dividirse en los siguientes objetivos específicos:

1. Estimar la prevalencia actual de depresión mayor en Andalucía.
2. Explorar los factores psicosociales asociados a la depresión mayor, incluyendo: factores sociodemográficos, comorbilidad con otras enfermedades mentales, rasgos de personalidad y consumo de drogas.
3. Explorar la asociación entre la depresión mayor y determinadas variables de salud físicas, incluyendo comorbilidad con enfermedades físicas crónicas, medidas antropométricas, estado de salud general y uso de medicación.
4. Estudiar el papel del ejercicio físico como un potencial factor protector para la depresión mayor.

5. Desarrollar un score de riesgo genético para la depresión mayor en base a polimorfismos con evidencia de asociación con la enfermedad, y explorar su valor predictivo para la detección del trastorno, tanto por sí solo como en combinación con otros factores de riesgo.

Los estudios GranadΣp y PISMA-ep forman parte del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía (PISMA), una iniciativa desarrollada por el Sistema Andaluz de Salud con el con la meta de contribuir a la planificación sanitaria en Salud Mental en la región.

4. Metodología

Contexto y diseño generales

Este trabajo se basa en los resultados de dos estudios epidemiológicos llevados a cabo en población andaluza no institucionalizada: el GranadΣp y el PISMA-ep. Ambos forman parte del Plan Integral de Salud Mental en Andalucía (PISMA), una iniciativa impulsada por la Junta de Andalucía con el objetivo de obtener información sobre la epidemiología de los trastornos mentales en esta comunidad autónoma para mejorar la planificación sanitaria.

Ambos estudios presentan una metodología similar, con algunas diferencias como el número de variables recogidas (mayor en el estudio PISMA-ep), o el ligeramente distinto límite de edad (GranadΣp: 18-80; PISMA-ep: 18-75). Aunque tanto en el GranadΣp como en el PISMA-ep se recogieron muestras de ADN, el procesamiento y análisis de los datos genéticos del estudio PISMA-ep todavía se encuentra en proceso en el momento de realizar esta tesis doctoral.

Los estudios GranadΣp y el PISMA-ep fueron aprobados por el Comité de Ética de investigación de la Universidad de Granada, y ambos cumplen con los estándares establecidos por la declaración de Helsinki de 1975 revisados en 2008 (Shephard, 1976; WMA, 2013). Se han seguido las indicaciones STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational estudios in Epidemiology) durante la realización de estos estudios (Vandenbroucke et al., 2014).

Las descripciones detalladas de la metodología de ambos estudios están disponibles en forma de publicación (Cervilla et al., 2016a; Cervilla et al., 2016b).

4.1 Estudio GranadΣp

Contexto y diseño

El GranadΣp es un estudio transversal realizado en una muestra de población adulta no institucionalizada residente en la provincia de Granada. Este estudio explora la prevalencia y factores asociados a los trastornos mentales en dicha provincia, y fue diseñado como estudio piloto para el estudio PISMA-ep.

Muestra

Estimamos que el tamaño de muestra necesario para nuestro estudio era de 1,176 participantes, el correspondiente a aquel capaz de detectar una prevalencia del 2% con una precisión de $\pm 0.8\%$ e intervalos de confianza al 95%. Se emplearon distintos niveles de estratificación para construir la muestra. Tuvimos en cuenta el tamaño del municipio, estableciendo tres grupos con respecto a los criterios de urbanicidad descritos para la población andaluza (Ocaña-Riola & Sánchez-Cantalojo, 2005): urbano (más de 10,000 habitantes), intermedio (entre 2,001 y 10,000) y rural (hasta 2,000 habitantes). Empleamos un método de aleatorización simple para seleccionar un número de municipios para cada tamaño de población, así como áreas y rutas dentro de cada municipio. En cada ruta escogida al azar, se seleccionaron una de cada cuatro casas consecutivas.

Los criterios de inclusión para los participantes fueron estar entre los 18 y los 80 años de edad, haber residido en Granada durante al menos un año y ser capaces de dar su consentimiento informado para tomar parte en el estudio. Los criterios de exclusión fueron hallarse fuera del rango de edad, no ser capaz de completar la entrevista, no hablar español de forma fluida, estar institucionalizado, y sufrir deterioro cognitivo o déficit intelectual que impida dar consentimiento informado para participar en el estudio. La nacionalidad española no fue un requisito para participar en el estudio, pero se requirió que los pacientes

fueran de ascendencia europea. Los participantes excluidos se sustituyeron con sujetos de su mismo género, edad y localización. De 1,176 sujetos a los que se propuso participar en el estudio, 810 dieron su consentimiento, lo que supone una tasa de respuesta del 69%. El proceso de selección de la muestra se ilustra en la figura 8.

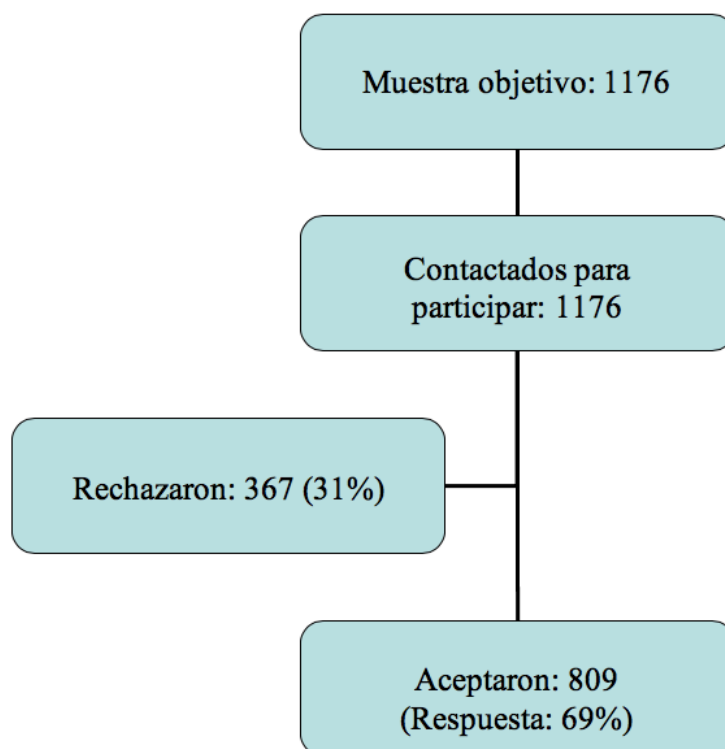


Figura 8. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento del estudio GranadΣp

Variables recogidas

Variable principal: Nuestra variable principal fue la presencia de depresión mayor según criterios DSM-IV / CIE-10, con un criterio temporal de dos semanas previas a la entrevista (prevalencia actual de depresión mayor). Este diagnóstico se obtuvo mediante la entrevista diagnóstica MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), versión 5.0, adaptada al español (Bobes-García, 2006). La MINI es una entrevista breve estructurada que genera diagnósticos compatibles con las clasificaciones DSM-IV (eje I) y CIE-10 (American

Psychiatric Asociación, 2000; World Health Organization, 2009). Es capaz de detectar 16 enfermedades mentales distintas, entre ellas la depresión mayor (Trastorno depresivo mayor, códigos 296.20 – 296.36, en DSM-IV; Trastorno depresivo mayor, código F32, en CIE-10). Varios estudios metodológicos, realizados en diversos contextos socioculturales, han hallado que la entrevista MINI posee unas propiedades psicométricas satisfactorias, con alto grado de validez y fiabilidad cuando se emplea en poblaciones comunitarias (Kadri et al., 2005; Otsubo et al., 2005; Rossi et al., 2004).

Esta entrevista consta de una primera parte de cribado para cada diagnóstico, seguida de una sección específica en caso de detección positiva (Lecrubier et al., 1997). Esta herramienta se empleó tanto para el diagnóstico de depresión mayor como para dos de sus subtipos clínicos: la depresión con síntomas melancólicos y la depresión doble, entendida como la superposición de los diagnósticos de depresión mayor y distimia. Para detectar la depresión con síntomas psicóticos se empleó la subescala SCID-I/P (Subscale de Psychotic Symptoms). Este módulo explora la presencia de trastornos y síntomas psicóticos, un área en la que la MINI es menos precisa (First et al., 2002). La entrevista MINI también nos permitió detectar la presencia de depresión recurrente en pacientes que actualmente sufrían de depresión mayor.

También se empleó la entrevista MINI para valorar la presencia de comorbilidad entre la depresión mayor y dos trastornos psiquiátricos: consumo perjudicial de tóxicos y trastorno de ansiedad generalizada.

Factores sociodemográficos: Mediante preguntas directas y contrastando la información los datos disponibles en el censo, recogimos las siguientes variables: sexo, edad, estado civil, estado laboral, y nivel educativo.

Personalidad: La presencia de trastornos de la personalidad se exploró mediante la escala SAPAS (Standardised Assessment de Personality-Abbreviated Scale). Esta escala proporciona una puntuación del 0 al 8, donde las puntuaciones más altas representan una mayor probabilidad de padecer un trastorno de personalidad (Pluck et al., 2011). Adicionalmente, se exploraron dos rasgos de personalidad: el neuroticismo y la impulsividad, mediante las secciones correspondientes del cuestionario de personalidad Zuckerman–Kuhlman (Zuckerman, 2002). La impulsividad es una tendencia a actuar sin planificación previa y se asocia a una necesidad constante de nuevas sensaciones. El neuroticismo se caracteriza por una tendencia a preocuparse en exceso y una hipersensibilidad a la crítica.

Funcionamiento global: Empleamos la escala de funcionamiento global (GAF; Global Assessment de Functioning) para explorar el funcionamiento del paciente en todos los ámbitos de su vida cotidiana. La escala GAF tiene un rango del 1 al 100 y mayores puntuaciones indican un mejor funcionamiento.

Cognición: La escala SCIP (Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry) se empleó para valorar el estado cognitivo de los sujetos. Esta herramienta se divide en cinco dimensiones: aprendizaje verbal inmediato, aprendizaje verbal diferido, memoria de trabajo, fluencia verbal y velocidad de procesamiento. Puntuaciones más bajas indican mayor deterioro.

Maltrato infantil: El maltrato infantil se exploró utilizando el cuestionario CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), versión abreviada. Tomamos en cuenta tres categorías de maltrato infantil: emocional, que incluía a aquellos pacientes que habían sufrido únicamente este tipo de maltrato; físico, que incluía tanto a aquellos que habían sufrido sólo maltrato físico como a aquellos que habían sufrido maltrato físico y emocional, y

sexual, que incluía a todas las víctimas de abusos sexuales con independencia de que hubieran sufrido también cualquier otro tipo de abuso.

Acontecimientos vitales estresantes (AVEs): Utilizamos la lista estandarizada de Brugha et al. (1990), que contiene doce tipos de eventos estresantes, y que emplea un marco temporal de los últimos seis meses. Estos eventos son: 1. Enfermedad o lesión del sujeto; 2. Enfermedad o lesión de familiar de primer grado; 3. Fallecimiento de familiar de primer grado; 4. Fallecimiento de amigo cercano o familiar a partir de segundo grado; 5. Separación o divorcio; 6. Ruptura de una relación estable; 7. Conflictos con la familia o amigos cercanos; 8. Quedarse sin empleo o estar desempleado por tiempo prolongado; 9. Despido; 10. Problemas financieros; 11. Problemas legales; 12. Robo o pérdida de objeto de valor.

Consumo de drogas: Para determinar la dependencia a la nicotina empleamos el test de Fagerström (Fagerström Test for Nicotine Dependence). Esta herramienta mide la intensidad de la dependencia nicotínica a través de 6 preguntas, produciendo una puntuación de 0 (ninguna dependencia) a 10 (máxima dependencia). El consumo de cannabis se exploró mediante auto-reporte. La dependencia al alcohol se exploró mediante el cuestionario CAGE, acrónimo de Cut-Annoyed-Guilty-Eye, en referencia a las cuatro preguntas de las que se compone: ¿(Ha/Se ha) sentido alguna vez... 1. la necesidad de reducir su consumo de alcohol? 2. molesto porque otras personas criticaran su consumo de alcohol?, 3. culpable por beber demasiado?, 4. que necesitaba beber nada más levantarse por la mañana? El umbral para determinar consumo excesivo de alcohol se sitúa en 2 puntos, lo que equivale a un sí en dos de estas cuatro preguntas (Ewing, 1984).

Estado físico general: Para evaluar el estado de salud física general, empleamos el componente físico del cuestionario de salud SF-12 (12-Item Short Form Health Survey), versión española. Este cuestionario consiste en un subconjunto de preguntas del

cuestionario SF-36. El SF-12 ha mostrado buena correspondencia con el SF-36 cuando se aplica a muestras de más de 500 sujetos (Gandek et al., 1998; Vilagut et al., 2005). El SF-12 arroja puntuaciones en una escala que va desde el 0 (peor estado de salud posible) al 100 (mejor estado de salud posible) (Alonso et al., 1998).

Procedimiento

La recogida de datos se llevó a cabo mediante entrevistas directas, realizadas por psicólogos clínicos. Todos los entrevistadores realizaron un cursillo de formación de una semana de duración impartido por los investigadores. Las entrevistas se llevaron a cabo en el centro de salud primaria más cercano al domicilio, o en el domicilio del participante, a su conveniencia. La recogida de datos se produjo entre octubre de 2011 y septiembre de 2012.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 24.0 y el paquete estadístico STATA-13. Se calculó la prevalencia actual (últimas dos semanas) de trastorno depresivo mayor, obteniéndose frecuencias ajustadas, estratificadas por sexo y edad, y con intervalos de confianza al 95%. Para explorar las asociaciones entre la depresión mayor y las distintas variables se realizaron los siguientes tests estadísticos: chi-cuadrado, t de Student de comparación de medias, y regresión logística. Se construyó un modelo de asociación multivariante mediante regresión logística y método de Wald. El nivel de significación estadística se estableció $p < 0,05$, con intervalos de confianza al 95% y tests de dos colas.

4.1b Estudio genético GranadΣp

Contexto y diseño

Para el análisis genético, empleamos una submuestra del estudio GranadΣp, compuesta por los 429 participantes que accedieron a dar una muestra de ADN, con el objetivo explorar la asociación entre la presencia de depresión mayor y ciertas variables genéticas en la población comunitaria. El estudio presenta un diseño longitudinal retrospectivo, de casos y controles, en el que los casos fueron los 37 sujetos que dieron positivo para depresión mayor en la escala MINI, y los controles fueron los 392 sujetos restantes.

Selección de variantes genéticas

Inicialmente seleccionamos 91 polimorfismos de único nucleótido (SNPs; Single Nucleotide Polymorphisms), en base a la evidencia previa. Escogimos tanto SNPs que habían mostrado una asociación con la depresión en estudios anteriores, como algunas variantes genéticas novedales de genes implicados en la etiopatogenia del trastorno (Ching et al., 2015). Para contrastar la información de la literatura científica, consultamos la lista de SNPs facilitada por la empresa biotecnológica Illumina Inc (San Diego, EEUU). La tabla 10 muestra información detallada de los SNPs candidatos.

SNP	CHR	START	END	REF	ALT	TIPO	GEN
rs2568958	chr1	72537704	72537704	G	A	intergénico	NEGR1,LINC01360
rs2815752	chr1	72585028	72585028	G	A	intergénico	NEGR1,LINC01360
rs1514175	chr1	74764232	74764232	A	G	intrón	FPGT-TNNI3K,TNNI3K
rs543874	chr1	176156103	176156103	A	G	intergénico	LOC101928778,SEC16B
rs713586	chr2	25011512	25011512	T	C	intergénico	ADCY3,DNAJC27
rs1878887	chr3	32862159	32862159	A	G	intrón	TRIM71
rs9816226	chr3	187317193	187317193	A	T	intergénico	ETV5,DGKG
rs10938397	chr4	44877284	44877284	A	G	intergénico	GNPDA2,GABRG1
rs6295	chr5	63294321	63294321	C	G	upstream	HTR1A
rs992105	chr6	35663161	35663161	C	A	intrón	FKBP5

rs737054	chr6	35683465	35683465	G	A	intrón	FKBP5
rs3777747	chr6	35686980	35686980	A	G	intrón	FKBP5
rs1360780	chr6	35715549	35715549	T	C	intrón	FKBP5
rs2350753	chr6	74004861	74004861	C	T	intergénico	KHDC1L,KHDC1
rs4235835	chr6	88699791	88699791	A	G	intergénico	LOC101928911,SPACA1
rs3779250	chr7	30660785	30660785	C	T	intrón	CRHR2
rs2267710	chr7	30662715	30662715	C	T	intrón	CRHR2
rs1076292	chr7	30679226	30679226	C	G	intrón	CRHR2
rs2284217	chr7	30680133	30680133	A	G	intrón	CRHR2
rs7866605	chr9	12906887	12906887	G	A	intergénico	LURAP1L,SNORD137
rs1211166	chr9	86475812	86475812	G	A	intrón	NTRK2
rs1799913	chr11	18003831	18003831	G	T	intrón	TPH1
rs10488683	chr11	18010121	18010121	C	T	intrón	TPH1
rs211107	chr11	18014917	18014917	C	A	intrón	TPH1
rs623580	chr11	18020553	18020553	A	T	intergénico	TPH1,SAAL1
rs652458	chr11	18020983	18020983	A	G	intergénico	TPH1,SAAL1
rs7110238	chr11	18028139	18028139	T	G	intergénico	TPH1,SAAL1
rs11024460	chr11	18040758	18040758	C	T	intergénico	TPH1,SAAL1
rs951624	chr11	18048241	18048241	T	A	intergénico	TPH1,SAAL1
rs6265	chr11	27636492	27636492	C	T	exón	BDNF
rs10767664	chr11	27682562	27682562	T	A	intrón	BDNF
rs3817334	chr11	47607569	47607569	C	T	intrón	MTCH2
rs3759171	chr12	70593883	70593883	A	G	exón	TBC1D15
rs10506643	chr12	70607881	70607881	A	G	downstream	TBC1D15
rs2129575	chr12	70626340	70626340	G	T	intrón	TPH2
rs1386493	chr12	70641446	70641446	A	G	intrón	TPH2
rs6582078	chr12	70661158	70661158	G	T	intrón	TPH2
rs1386497	chr12	70678557	70678557	C	A	intrón	TPH2
rs1487278	chr12	70687118	70687118	T	C	intrón	TPH2
rs1386482	chr12	70698839	70698839	T	G	intrón	TPH2
rs1872824	chr12	70716581	70716581	A	G	intergénico	TPH2,TRHDE-AS1
rs9534486	chr13	46278813	46278813	A	C	intergénico	ESD,HTR2A
rs9526236	chr13	46286528	46286528	C	T	intergénico	ESD,HTR2A
rs3889066	chr13	46291782	46291782	T	A	intergénico	ESD,HTR2A
rs3125	chr13	46306852	46306852	C	G	UTR3	HTR2A
rs6314	chr13	46307035	46307035	G	A	exón	HTR2A
rs977003	chr13	46313002	46313002	A	C	intrón	HTR2A
rs9567735	chr13	46317205	46317205	A	G	intrón	HTR2A
rs7330636	chr13	46321593	46321593	C	T	intrón	HTR2A
rs2296972	chr13	46326472	46326472	A	C	ncRNAintrón	HTR2A-AS1
rs659734	chr13	46333284	46333284	G	A	intrón	HTR2A
rs2770293	chr13	46336975	46336975	C	T	intrón	HTR2A
rs582385	chr13	46343995	46343995	A	G	intrón	HTR2A

rs731779	chr13	46350039	46350039	A	C	intrón	HTR2A
rs9534505	chr13	46358745	46358745	A	G	intrón	HTR2A
rs2070037	chr13	46365071	46365071	T	C	intrón	HTR2A
rs6312	chr13	46368825	46368825	C	T	exón	HTR2A
rs6311	chr13	46369479	46369479	C	T	upstream	HTR2A
rs1328685	chr13	46369891	46369891	G	A	upstream	HTR2A
rs2149434	chr13	46376345	46376345	A	C	intergénico	HTR2A,LINC00562
rs943903	chr13	46396637	46396637	A	G	intergénico	HTR2A,LINC00562
rs2241423	chr15	65873892	65873892	G	A	intrón	MAP2K5
rs12444979	chr16	19841101	19841101	C	T	intergénico	GPRC5B,GPR139
rs7498665	chr16	28790742	28790742	A	G	exón	SH2B1
rs7359397	chr16	28793160	28793160	C	T	downstream	SH2B1
rs1558902	chr16	52361075	52361075	T	A	intrón	FTO
rs1121980	chr16	52366748	52366748	G	A	intrón	FTO
rs3751812	chr16	52375961	52375961	G	T	intrón	FTO
rs12953076	chr17	41209781	41209781	C	T	intrón	MGC57346-CRHR1
rs4076452	chr17	41211660	41211660	G	C	intrón	MGC57346-CRHR1
rs12942300	chr17	41215168	41215168	T	A	intrón	MGC57346-CRHR1
rs7209436	chr17	41225913	41225913	T	C	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs4792887	chr17	41232791	41232791	C	T	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs110402	chr17	41235818	41235818	A	G	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs242924	chr17	41241147	41241147	T	G	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs242939	chr17	41251360	41251360	T	C	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs173365	chr17	41256855	41256855	G	A	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs1396862	chr17	41258778	41258778	G	A	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs1876831	chr17	41263526	41263526	C	T	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs17689966	chr17	41266236	41266236	A	G	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs1876828	chr17	41267306	41267306	C	T	intrón	CRHR1,MGC57346-CRHR1
rs571312	chr18	55990749	55990749	C	A	intergénico	PMAIP1,MC4R
rs17782313	chr18	56002077	56002077	T	C	intergénico	PMAIP1,MC4R
rs2287019	chr19	50894012	50894012	C	T	intrón	QPCTL
rs4680	chr22	18331271	18331271	G	A	exón	COMT
rs508865	chrX	113720371	113720371	T	C	intergénico	XACT,HTR2C
rs505971	chrX	113721064	113721064	A	G	intergénico	XACT,HTR2C
rs12858300	chrX	113803669	113803669	G	C	intrón	HTR2C
rs12688102	chrX	113821246	113821246	C	G	intrón	HTR2C
rs12833104	chrX	113830916	113830916	G	A	intrón	HTR2C
rs6318	chrX	113871991	113871991	G	C	exón	HTR2C
rs2428712	chrX	113893740	113893740	G	A	intrón	HTR2C
rs5946018	chrX	114019626	114019626	A	G	intrón	HTR2C
rs1801412	chrX	114048960	114048960	T	G	UTR3	HTR2C

SNP=Single Nucleotide Polymorphism. polimorfismo de único nucleótido; CHR. Cromosoma; REF,=Alelo de referencia; ALT=Alelo alternativo; START=Inicio de la secuencia genética; END=Fin de la secuencia genética

Genotipado: Las muestras biológicas de saliva se obtuvieron mediante el kit Oragene (OG-500; DNA Genotek Inc.). El ADN se extrajo siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de ADN se midió por absorbancia mediante el lector Infinite® M200 PRO. El genotipado se realizó con el sistema TaqMan® OpenArray™ Genotyping System. Los datos crudos se analizaron con el software TaqManGenotyper v1.2. Los SNPs con un desequilibrio de ligamiento (LD, linkage disequilibrium) de $R^2 > 0,8$ en las correlaciones por pares se retiraron de la muestra.

Construcción del GRS (Genetic risk score)

El GRS se construyó mediante el paquete de software estadístico PredictABEL R package (Kundu et al., 2011), mediante la fórmula ($GRS = \sum_{i=1}^K \beta_i R_i$). Para todos los SNPs candidatos, se calculó el equilibrio Hardy-Weinberg (HWE: Hardy-Weinberg Equilibrium) mediante el test de Wigginton, con un nivel alfa de 0,05. La frecuencia de los alelos menores (MAF; Minor Allele Frequency) fue mayor del 5% y similar a la encontrada para población española. Los SNPs con un *call-rate* menor del 95% fueron excluidos para evitar los sesgos causados por errores en el genotipado. Después de realizar estos controles de calidad, 50 SNPs fueron incluidos finalmente en el análisis. A su vez, los sujetos con un *call-rate* menor del 100% (aquellos para los que no existía información sobre alguno de los 50 SNPs seleccionados) fueron excluidos del análisis, resultando en una muestra final de 428 individuos (37 casos y 301 controles).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando los programas R versión 3.4.4, PredictABEL y PROC-R. Se llevaron a cabo los siguientes tests estadísticos: chi-cuadrado de Pearson, t de Student de comparación de medias, y U de Mann Whitney. Se realizaron asimismo regresiones logísticas binarias y se construyeron varios modelos de asociación

multivariante, combinando el GRS y las siguientes variables no genéticas: índice de masa corporal (IMC), sexo y edad. Se tuvieron en cuenta los rates de false discovery (FDRs, false discovery rates) descritos por Benjamini y Hochberg para corregir los sesgos causados por realizar tests de hipótesis múltiples (Yoav B, y Hochberg Y, 1995). El nivel de significación estadística se estableció $p < 0,05$, con intervalos de confianza al 95% y tests de dos colas.

4.2 Estudio PISMA-ep

Contexto y diseño

El PISMA-ep es un estudio transversal realizado en una muestra de población adulta no institucionalizada residente en Andalucía. Este estudio sigue las indicaciones STROBE (STrengthening the Reporting de OBservational estudios in Epidemiology), fue aprobado por el comité ético de investigación de la Universidad de Granada, y cumple con los estándares establecidos por la declaración de Helsinki de 1975 revisados en 2008. Una descripción detallada de la metodología de este estudio se encuentra disponible en forma de publicación (Cervilla et al., 2016b).

Muestra

Estimamos que el tamaño de muestra necesario para nuestro estudio era de 4.518 participantes, el correspondiente a aquel capaz de detectar una prevalencia del 2% con una precisión de $\pm 0,5\%$, intervalos de confianza al 95% y un tamaño del efecto de 1,5. Se emplearon distintos niveles de estratificación para construir la muestra. Tuvimos en cuenta el tamaño del municipio, estableciendo tres grupos con respecto a los criterios de urbanicidad descritos para la población andaluza (Ocaña-Riola & Sánchez-Cantalojo, 2005): urbano (más de 10,000 habitantes), intermedio (entre 2,001 y 10,000) y rural (hasta 2,000 habitantes). Empleamos un método de aleatorización simple para seleccionar un número de municipios para cada tamaño de población, así como áreas y rutas dentro de cada municipio. En cada ruta escogida al azar, se seleccionaron una de cada cuatro casas consecutivas.

Los criterios de inclusión para los participantes fueron estar entre los 18 y los 75 años de edad, haber residido en Andalucía durante al menos un año y ser capaces de dar su consentimiento informado para tomar parte en el estudio. Los criterios de exclusión fueron

hallarse fuera del rango de edad, no ser capaz de completar la entrevista, no hablar español de forma fluida, estar institucionalizado, y sufrir deterioro cognitivo o déficit intelectual que impida dar consentimiento informado para participar en el estudio. La nacionalidad española no fue un requisito para participar en el estudio, pero se requirió que los pacientes fueran de ascendencia europea.

Variables recogidas

Variable principal: Nuestra variable principal fue la presencia de depresión mayor según criterios DSM-IV / CIE-10, con un criterio temporal de dos semanas previas a la entrevista (prevalencia actual de depresión mayor). Este diagnóstico se obtuvo mediante la entrevista diagnóstica MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), versión 5.0, adaptada al español (Bobes-García, 2006). La MINI es una entrevista breve estructurada que genera diagnósticos compatibles con las clasificaciones DSM-IV (eje I) y CIE-10 (American Psychiatric Asociación, 2000; World Health Organization, 2009). Es capaz de detectar 16 enfermedades mentales distintas, entre ellas la depresión mayor (Trastorno depresivo mayor, códigos 296.20 – 296.36, en DSM-IV; Trastorno depresivo mayor, código F32, en CIE-10). Varios estudios metodológicos, realizados en diversos contextos socioculturales, han hallado que la entrevista MINI posee unas propiedades psicométricas satisfactorias, con alto grado de validez y fiabilidad cuando se emplea en poblaciones comunitarias (Kadri et al., 2005; Otsubo et al., 2005; Rossi et al., 2004).

Esta entrevista consta de una primera parte de cribado para cada diagnóstico, seguida de una sección específica en caso de detección positiva (Lecrubier et al., 1997). Esta herramienta se empleó tanto para el diagnóstico de depresión mayor como para dos de sus subtipos clínicos: la depresión con síntomas melancólicos y la depresión doble, entendida como la superposición de los diagnósticos de depresión mayor y distimia. Para detectar la depresión con síntomas psicóticos se empleó la subescala SCID-I/P (Subscale de Psychotic

Symptoms). Este modulo explora la presencia de trastornos y síntomas psicóticos, un área en la que la MINI es menos precisa (First et al., 2002). La entrevista MINI también nos permitió detectar la presencia de depresión recurrente en pacientes que actualmente sufrían de depresión mayor.

También se empleó la entrevista MINI para valorar la presencia de comorbilidad entre la depresión mayor y dos trastornos psiquiátricos: consumo perjudicial de tóxicos y trastorno de ansiedad generalizada.

Factores sociodemográficos: Mediante preguntas directas y contrastando la información de los datos disponibles en el censo, recogimos las siguientes variables: sexo, edad, estado civil, estado laboral, y nivel educativo.

Personalidad: La presencia de trastornos de la personalidad se exploró mediante la escala SAPAS (Standardised Assessment de Personality-Abbreviated Scale). Esta escala proporciona una puntuación del 0 al 8, donde las puntuaciones más altas representan una mayor probabilidad de padecer un trastorno de personalidad. Adicionalmente, se exploraron dos rasgos de personalidad: el neuroticismo y la impulsividad, mediante las secciones correspondientes del cuestionario de personalidad Zuckerman–Kuhlman. La impulsividad es una tendencia a actuar sin planificación previa y se asocia a una necesidad constante de nuevas sensaciones. El neuroticismo se caracteriza por una tendencia a preocuparse en exceso y una hipersensibilidad a la crítica.

Funcionamiento global: Empleamos la escala de funcionamiento global (GAF; Global Assessment de Functioning) para explorar el funcionamiento del paciente en todos los ámbitos de su vida cotidiana. La escala GAF tiene un rango del 1 al 100 y mayores puntuaciones indican un mejor funcionamiento.

Maltrato infantil: El maltrato infantil se exploró atizando el cuestionario CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), versión abreviada. Tomamos en cuenta tres categorías de maltrato infantil: emocional, que incluía a aquellos pacientes que habían sufrido únicamente este tipo de maltrato; físico, que incluída tanto a aquellos que habían sufrido sólo maltrato físico como a aquellos que habían sufrido maltrato físico y emocional, y sexual, que incluía a todas las víctimas de abusos sexuales con independencia de que hubieran sufrido también cualquier otro tipo de abuso.

Acontecimientos vitales estresantes (AVEs): Utilizamos la lista estandarizada de Brugha et al. (1990), que contiene doce tipos de eventos estresantes, y que emplea un marco temporal de los últimos seis meses. Estos eventos son: 1. Enfermedad o lesión del sujeto; 2. Enfermedad o lesión de familiar de primer grado; 3. Fallecimiento de familiar de primer grado; 4. Fallecimiento de amigo cercano o familiar a partir de segundo grado; 5. Separación o divorcio; 6. Ruptura de una relación estable; 7. Conflictos con la familia o amigos cercanos; 8. Quedarse sin empleo o estar desempleado por tiempo prolongado; 9. Despido; 10. Problemas financieros; 11. Problemas legales; 12. Robo o pérdida de objeto de valor.

Consumo de drogas: Para determinar la dependencia a la nicotina empleamos el test de Fagerström (Fagerström Test for Nicotine Dependence). Esta herramienta mide la intensidad de la dependencia nicotínica a través de 6 preguntas, produciendo una puntuación de 0 (ninguna dependencia) a 10 (máxima dependencia). El consumo de cannabis se exploró mediante auto-reporte. La dependencia al alcohol se exploró mediante el cuestionario CAGE, acrónimo de Cut-Annoyed-Guilty- Eye, que se compone de cuatro preguntas: ¿(Ha/Se ha) sentido alguna vez... 1. la necesidad de reducir su consumo de alcohol? 2. molesto porque otras personas criticaran su consumo de alcohol?, 3. culpable por beber demasiado?, 4. que necesitaba beber nada más levantarse por la mañana? El

umbral para determinar consumo excesivo de alcohol se sitúa en 2 puntos, lo que equivale a un sí en dos de estas cuatro preguntas (Ewing, 1984).

Estado de salud física: Para evaluar el estado de salud física general, empleamos el componente físico del cuestionario de salud SF-12 (12-Item Short Form Health Survey), versión española. Este cuestionario consiste en un subconjunto de preguntas del cuestionario SF-36. El SF-12 ha mostrado buena correspondencia con el SF-36 cuando se aplica a muestras de más de 500 sujetos (Gandek et al., 1998; Ware et al., 1996; Vilagut et al., 2005). El SF-12 arroja puntuaciones en una escala que va desde el 0 (peor estado de salud posible) al 100 (mejor estado de salud posible) (Alonso et al., 1998).

Enfermedades físicas crónicas: Para explorar las comorbilidades físicas empleamos una lista estandarizada de veintiuna enfermedades físicas crónicas agrupadas en quince categorías: 1. Alergias (Rinitis alérgica y Otras alergias), 2. Anemia, 3. Cáncer, 4. Enfermedades cardiovasculares (Embolia, Hipertensión, y enfermedad isquémica), 5. Dolor crónico (Artritis, Migraña, y Otros tipos de dolor crónico), 6. Diabetes Mellitus, 7. Epilepsia, 8. Úlcera gástrica, 9. Hipercolesterolemia, 10. Alteraciones tiroideas, 11. Enfermedad renal crónica, 12. Hepatopatía, 13. Enfermedades respiratorias (Asma y Bronquitis crónica), 14. Acúfenos, y 15. Vértigo. A los participantes se les preguntó si habían padecido alguna de estas enfermedades durante su vida.

Medicación: Se les preguntó a los sujetos si estaban actualmente en tratamiento con alguno de los siguientes grupos farmacológicos empleados con frecuencia: 1. Analgésicos, 2. Antibióticos, 3. Antihistamínicos, 4. Antidepresivos, 5. Antihipertensivos, 6. Hipnótico-sedantes, 7. Anticonceptivos, 8. Medicamentos con acción sobre el aparato digestivo, 9. Insulina/hipoglucemiantes orales, 10. Medicamentos cardiológicos, 11. Hormonas tiroideas, y 12. Estatinas.

Ejercicio físico: Se preguntó a los participantes si realizaban ejercicio físico con regularidad y en caso de respuesta positiva a qué intensidad. Se establecieron tres grados de intensidad, basándonos en las unidades METs (Metabolic Equivalents de Task): leve (< 3 METs), moderada ($3 - 5$ METs) e intensa (≥ 6 METs). Los METs correspondientes a la actividad descrita por el sujeto se determinaron mediante una tabla de equivalencias para los tipos más frecuentes de ejercicio.

Medidas antropométricas: Se recogió el peso (kg) y la altura (m) de cada participante, y se calculó el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula (kg/m^2). Se establecieron cuatro categorías de IMC, siguiendo los criterios de la OMS (WHO, 2018): 1. Peso bajo (BMI $< 18,5$ kg/m^2), 2. Peso normal (BMI $18,5 - 24,99$ kg/m^2), 3. Sobrepeso (BMI $25,0 - 29,99$ kg/m^2) y 4. Obesidad (BMI ≥ 30 kg/m^2). También se midieron los perímetros de cadera y de cintura.

Procedimiento

La recogida de datos se llevó a cabo mediante entrevistas directas, realizadas por psicólogos clínicos (de 5 a 10 para cada una de las 8 provincias). Todos los entrevistadores realizaron un cursillo de formación de una semana de duración impartido por los investigadores. Las entrevistas se llevaron a cabo en el centro de salud primaria más cercano al domicilio, o en el domicilio del participante, a su conveniencia. La recogida de datos se produjo entre 2013 y 2014. Se designó un coordinador por cada ocho entrevistadores, encargado de chequear la correcta realización de los cuestionarios.

Los domicilios en los que no se obtuvo respuesta después de cuatro intentos realizados en diferentes fechas y horarios fueron sustituidos por el siguiente disponible en la misma ruta. Abordamos a un total de 5,496 sujetos para compensar las pérdidas por rechazo (989 sujetos). 4.507 personas aceptaron participar en el estudio, lo que supone una tasa de respuesta del 82%. El proceso de reclutamiento está ilustrado en la figura 9.

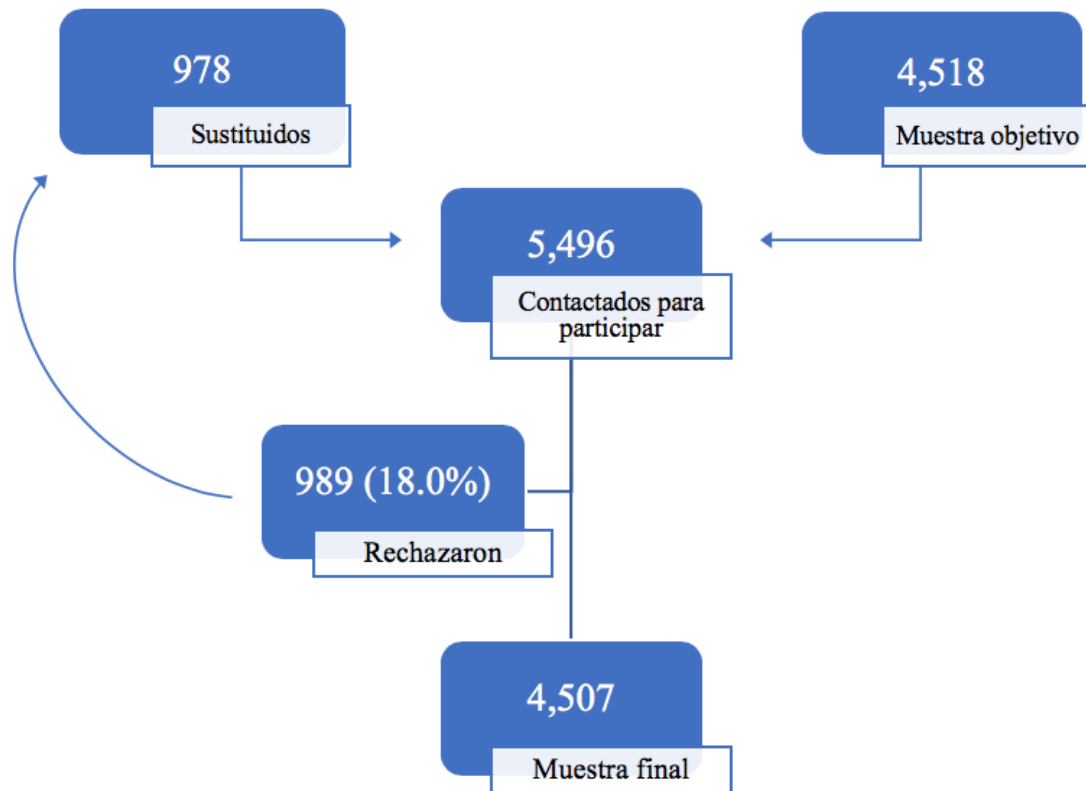


Figura 9. Diagrama de flujo del proceso de reclutamiento del estudio PISMA-ep

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 24.0 y el paquete estadístico STATA-13. Se calculó la prevalencia actual (últimas dos semanas) de trastorno depresivo mayor, obteniéndose frecuencias ajustadas, estratificadas por sexo y edad, y con intervalos de confianza al 95%. Para explorar las asociaciones entre la depresión mayor y las distintas variables se realizaron los siguientes tests estadísticos: chi-cuadrado, t de Student de comparación de medias, y regresión logística. Se construyó un modelo de asociación multivariante mediante regresión logística y método de Wald. El nivel de significación estadística se estableció $p < 0,05$, con intervalos de confianza al 95% y tests de dos colas.

5. Resultados

5.1 Prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en la provincia de Granada: resultados del estudio GranadΣp.

Características basales de la muestra

Nuestra muestra se compone de 810 sujetos, con un 48% de varones y un 52% de mujeres. La mediana de edad fue de 47,2 años. La mayoría de los participantes (72,2%) estaba casado o tenía pareja, y el porcentaje de desempleo era del 21,9%. En la tabla 11, se ofrece una descripción detallada de la muestra.

Tabla 11. Características de la muestra			
		n (Total=810)	%
Sexo	Varón	389	48,0
	Mujer	421	52,0
Edad (años)	18-24	53	6,5
	25-40	264	32,6
	41-64	368	45,4
	> 65	144	17,8
Estado civil	Casado/relación estable	585	72,2
	Soltero	138	17,1
	Separado/Divorciado	51	6,4
	Viudo	35	4,3
Estado laboral	Estudiante a tiempo completo	52	6,4
	Empleado	351	43,3
	En paro	177	21,9
	Jubilado	110	13,6
	Labores del hogar	92	11,4
	Incapacitado	27	3,3
Nivel educativo	Estudios primarios o menos	170	21,0
	Estudios secundarios o superiores	640	79,0
Urbanicidad	Urbano	487	60,2
	Intermedio	241	29,8
	Rural	81	10,0

Prevalencia de depresión mayor

La prevalencia actual de depresión mayor en la población de Granada fue del 5,2% (IC 95%: 3,7–6,7). En cuanto a los subtipos de depresión mayor, las frecuencias de depresión melancólica, psicótica y doble fueron del 2,8%, 1,1% y 1,0% respectivamente. Para todas las formas de depresión, la prevalencia fue más alta en mujeres. En cuanto a la edad, encontramos una tendencia al alza desde la cohorte más joven hasta el grupo de 41–64 años, con un declive de la prevalencia de depresión mayor a partir de los 65 años. No se halló ningún patrón de distribución por edades para los subtipos clínicos de depresión. Los resultados completos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Prevalencia actual (%) de la depresión mayor y sus subtipos en Granada

	Depresión mayor (IC 95%)	Depresión melancólica (IC 95%)	Depresión psicótica (IC 95%)	Depresión doble (IC 95%)
Sexo				
Varón	2,8 (1,2 – 4,5)	1,5 (0,3 – 2,8)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,3 (0,0 – 0,8)
Mujer	7,1 (4,7 – 9,6)	7,1 (2,2 – 5,9)	2,1 (2,2 – 5,9)	1,7 (0,4 – 2,9)
Edad (años)				
18 – 24	1,9 (0,0 – 5,5)	5,7 (0,0 – 11,9)	1,9 (0,0 – 5,5)	0,0 (0,0 – 0,0)
25 – 40	3,4 (1,2 – 5,6)	1,9 (0,2 – 3,5)	1,9 (0,2 – 3,5)	1,5 (0,0 – 3,0)
41 – 64	7,4 (4,7 – 10,2)	3,4 (1,5 – 5,4)	0,6 (0,0 – 1,4)	0,9 (0,0 – 1,8)
> 65	4,2 (0,9 – 7,5)	2,1 (0,0 – 4,4)	0,7 (0,0 – 2,1)	0,7 (0,0 – 2,1)
Total	5,2 (3,7 – 6,7)	2,8 (1,7 – 4,0)	1,1 (0,4 – 1,7)	1 (0,3 – 1,6)
IC=Intervalo de confianza al 95%				

Asociaciones bivariantes para la depresión mayor

En el análisis bivariante, el sexo femenino se asoció con una prevalencia más elevada de depresión mayor, con una odds ratio (OR) de 2,4 (IC 95% 1,2–4,8, $p<0,001$). Otras variables significativamente asociadas con la depresión mayor fueron los antecedentes familiares de enfermedad mental (OR=3,4, IC 95% 1,8–6,3, $p<0,001$) y haber sufrido

abusos sexuales en la infancia (OR=19,1, IC 95% 2,6–139,3, $p<0,001$), mientras que no encontramos resultados estadísticamente significativo para los otros tipos de maltrato infantil (emocional y físico). El estado laboral fue un factor significativamente asociado a la depresión mayor para las categorías de ‘en paro’(OR=2,9, IC 95% 1,3-6,7, $p=0,031$), ‘labores del hogar’(OR=3,2, IC 95% 1,2–8,5, $p=0,025$), e ‘incapacitado’(OR=4,3, IC 95% 1,1–16,5, $p=0,017$). El estado civil y el nivel educativo no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la depresión mayor.

Los sujetos deprimidos obtuvieron una puntuación significativamente más baja en las escalas GAF, SCIP y SF-12, indicando un decremento en el funcionamiento general, un mayor deterioro cognitivo y un peor estado de salud general, respectivamente. Asimismo, la depresión se asoció con una mayor puntuación en la escala SAPAS de trastornos de personalidad y con un mayor grado de neuroticismo e impulsividad. El número de acontecimientos vitales estresantes (AVE) sufridos fue mayor en el grupo de sujetos deprimidos, los cuales también mostraron un riesgo más elevado de suicidio en la escala MINI de comportamiento suicida.

Las tablas 13 y 14 ofrecen resultados más detallados sobre estas y otras variables.

Tabla 13. Asociaciones bivariantes entre la depresión mayor y las covariables

		OR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Sexo	Male	1,0 (ref)		
	Mujeres	2,4*	(1,2–4,8)	<0,001
Estado civil	Casado/relación estable	1,0 (ref)		
	Sin pareja	1,3	(0,7–2,5)	0,101
Estado laboral	Activo	1,0 (ref)		
	En paro	2,9*	(1,3–6,7)	0,031
	Jubilado	2,0	(0,7–1,5)	0,112
	Labores del hogar	3,2*	(1,2–8,5)	0,025
	Incapacitado	4,3*	(1,1–16,5)	0,017
	Estudiante a tiempo completo	0,3	(0,0–5,4)	0,292
Nivel educativo	Primarios o inferiores	0,7	(0,4–1,5)	0,120
	Secundarios o superiores	1,0 (ref)		
Antecedentes familiares psiquiátricos	Sí	3,4*	(1,8–6,3)	<0,001
	No	1,0 (ref)		
Trauma infantil	Cualquier tipo	1,5	(0,7–3,3)	0,041
	Sexual	19,1*	(2,6–139,3)	<0,001
	Físico	0,4	(0,1–2,8)	0,397
	Emocional	1,6	(0,6–4,1)	0,132
	Ninguno	1,0 (ref)		
Comorbilidades psiquiátricas	Consumo de cannabis	3,2*	(1,5–6,7)	<0,001
	Dependencia a la nicotina	1,4	(0,5–3,6)	0,872
	Cualquier drogodependencia	18,6*	(5,9–58,3)	0,021
	Cualquier trastorno de ansiedad	15,7*	(7,8–31,6)	0,018
	Cualquier trastorno psicótico	25,9*	(9,4–71,3)	0,011

IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio,
 * Estadísticamente significativo

Tabla 14. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: diferencia de medias

	Sin depresión mayor		Con depresión mayor				
	Mediana	SD	Mediana	SD	df	Valor t	Valor <i>p</i>
Funcionalidad	92,1	10,9	62,4	9,1	47,1	20,14	<0,001
Estado de salud	50,5	8,2	43,1	8,8	807	5,24	<0,001
Neuroticismo	1,4	1,7	3,0	1,9	149,5	-8,08	<0,001
Impulsividad	-1,2	1,1	-0,9	1,3	145,3	-2,31	0,022
Screening de trastorno de personalidad	3,0	1,4	4,1	1,5	148,3	-5,82	<0,001
Coficiente intelectual	112,0	19,1	104,9	18,1	159,0	0,82	0,420
Riesgo de suicidio	0,1	0,5	1,0	1,0	807	-10,43	<0,001
Dependencia alcohólica	0,2	0,6	0,1	0,3	807	1,15	0,249
Dependencia a la nicotina	1,3	2,3	1,8	2,8	145,3	0,07	0,039
Número de AVE	1,6	1,5	2,1	1,7	807	-2,33	0,02
Deterioro cognitivo	97,2	30,7	83,5	25,3	806	3,33	0,002

AVE=Acontecimientos Vitales Estresantes; SD=Desviación estándar (standard deviation)

Modelo de asociación multivariante para la depresión mayor

En el modelo multivariante, los siguientes factores resultaron significativamente asociados con la depresión mayor: historia familiar de enfermedad mental, neuroticismo, acontecimientos vitales estresantes, consume de cannabis, estado de salud empeorado y deterioro cognitivo. El sexo femenino se asoció con la depresión mayor en el análisis bivariante, pero perdió su significación después de controlar por neuroticismo y estado de salud. La tabla 15 muestra los resultados completos.

Tabla 15. Modelo de asociación multivariante para la depresión mayor				
	OR	IC 95%	SD	valor <i>p</i>
Antecedentes familiares de enfermedad mental	2,70	1,35–5,34	0,941	0,005
Neuroticismo	1,52	1,26 –1,84	0,148	<0,0001
AVE	1,28	1,02–1,60	0,146	0,030
Estado de salud general (SF-12)	0,94	0,91–0,97	0,017	0,001
Deterioro cognitivo	0,99	0,97–1,00	0,006	0,024
Consumo de cannabis	2,95	1,11–7,81	1,465	0,029

AVE=Acontecimientos Vitales Estresantes; IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; SD=Desviación estándar (standard deviation)

5.2 Desarrollo de un score de riesgo genético para la depresión mayor en la: resultados del estudio GranadΣp.

Características basales de la muestra

Nuestra muestra se compone de 428 participantes (37 casos y 391 controles), con una distribución por sexos de: 58,2% mujeres, 41,8% varones. La mediana de edad fue de 48 años en el grupo control y de 53,4 años en el grupo de casos. Se ofrecen más detalles en la tabla 16.

Tabla 16. Características de la muestra				
	Sin depresión mayor		Con depresión mayor	
	n (total=391)	Mediana (SD)	n (total=37)	Mediana (SD)
Edad (años)		48,04 (16,18)		53,41 (16,51)
Sexo				
Varones	227		22	
Mujeres	164		15	
IMC (kg/m ²)		26,19 (4,67)		27,52 (4,74)
Categorías IMC			12/17/8	
Peso normal	170		12	
Sobrepeso	149		17	
Obesidad	72		8	
GRS		51,27 (3,34)		53,43 (3,33)
GRS=Score de riesgo genético (genetic risk score); IMC=Índice de masa corporal; SD=Desviación estándar (standard deviation)				

Asociaciones genéticas

Los SNPs candidatos fueron incorporados a un GRS y se exploró su asociación con la depresión mayor, tanto solo como en conjunto con otros factores de riesgo no genéticos. El GRS no siguió una distribución normal en nuestra muestra ($D=0,08$, $p<0,001$ en el test Lilliefors). El GRS se asoció de forma significativa a la depresión mayor tras ajustar por

sexo y edad (OR=1,22; 95 % CI: 1,1- 1,35; p=0,0002). La figura 10 representa las curvas ROC para cada uno de los modelos de asociación.

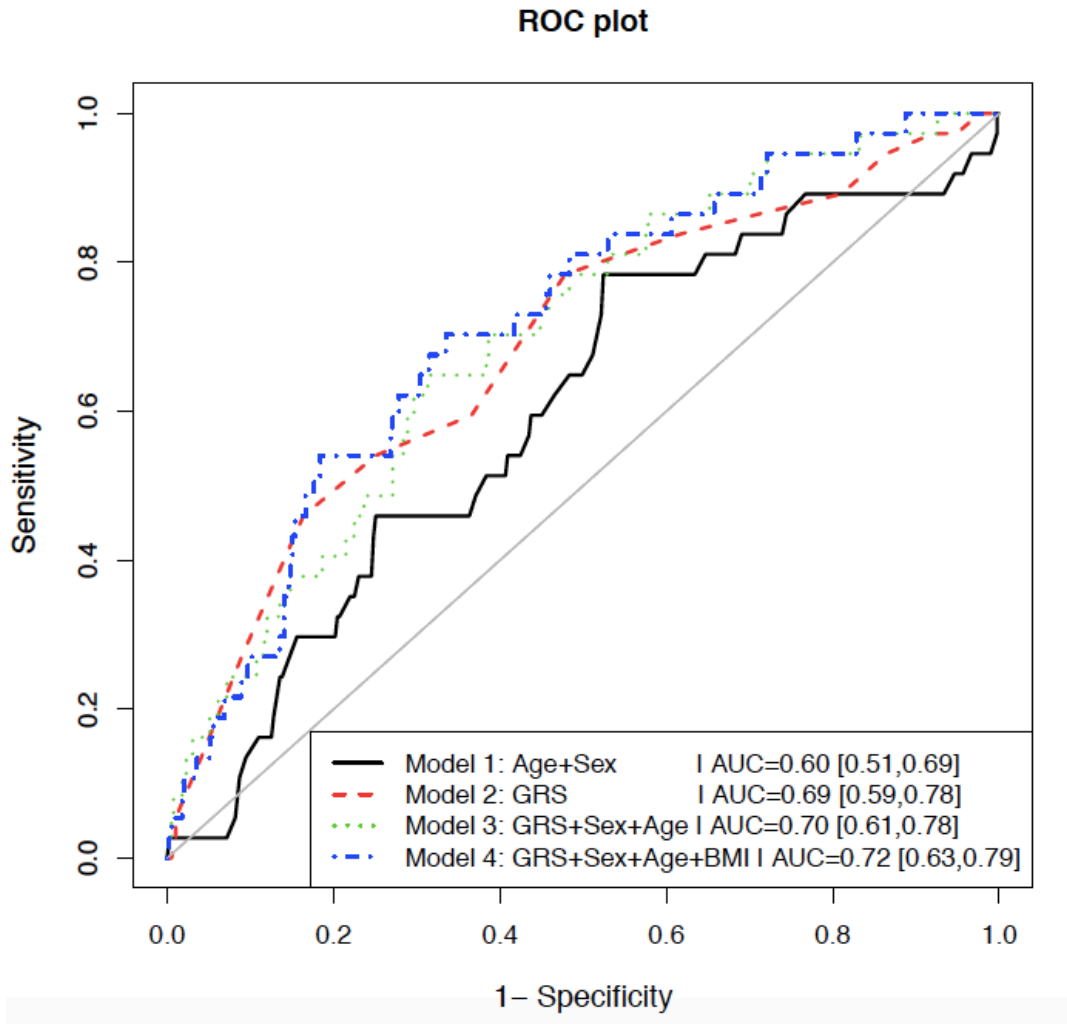


Figura 10. Curvas ROC para los distintos modelos predictivos.

Tomados de forma individual en lugar de agrupados, dos de los 50 SNPs seleccionados se asociaron significativamente a la depresión mayor: el rs17689966, en el gen *CRHRI*, cromosoma 17 (OR=1,81; IC 95%: 1,1-2,9; p=0,02), y el rs951624, entre los genes *TPHI* y *SAALI*, cromosoma 11 (OR=2,39; 95 % CI: 1,1-5,2; p=0,03). En la tabla 17 se muestran los valores de la asociaciones de cada uno de los SNP individualmente con la depresión mayor.

Tabla 17. Asociación entre la depresión mayor y los SNPs seleccionados

SNP	Alelo menor	OR	beta	SE	IC 95%		Valor <i>p</i>	FDR
					Lím,inf	Lím,sup,		
rs17689966	A	1,81	0,59	0,25	1,10	2,96	0,02	0,67
rs951624	A	2,39	0,87	0,39	1,10	5,16	0,03	0,67
rs731779	C	0,46	-0,79	0,41	0,20	1,02	0,05	0,67
rs242939	C	0,17	-1,78	1,01	0,02	1,21	0,08	0,67
rs977003	A	0,65	-0,42	0,24	0,41	1,05	0,08	0,67
rs2284217	A	1,64	0,49	0,28	0,94	2,85	0,08	0,67
rs737054	A	1,55	0,44	0,27	0,90	2,64	0,11	0,74
rs1514175	A	1,43	0,36	0,24	0,89	2,30	0,14	0,74
rs2267710	C	1,45	0,37	0,26	0,88	2,39	0,14	0,74
rs242924	T	1,43	0,36	0,25	0,88	2,33	0,15	0,74
rs3777747	G	1,42	0,35	0,25	0,87	2,31	0,16	0,74
rs7359397	T	0,73	-0,32	0,27	0,43	1,23	0,23	0,77
rs9526236	C	0,75	-0,28	0,25	0,47	1,22	0,25	0,77
rs9816226	A	1,4	0,33	0,30	0,78	2,49	0,26	0,77
rs2070037	C	0,7	-0,36	0,33	0,36	1,34	0,28	0,77
rs10938397	G	0,77	-0,26	0,24	0,48	1,24	0,29	0,77
rs4792887	T	0,64	-0,45	0,44	0,27	1,51	0,31	0,77
rs1360780	T	0,76	-0,28	0,27	0,44	1,30	0,31	0,77
rs3759171	G	0,75	-0,29	0,29	0,42	1,32	0,32	0,77
rs12942300	A	0,64	-0,44	0,45	0,27	1,54	0,32	0,77
rs543874	G	1,39	0,33	0,34	0,71	2,70	0,34	0,77
rs10767664	T	0,74	-0,30	0,31	0,40	1,36	0,34	0,77
rs2568958	G	0,79	-0,24	0,28	0,46	1,35	0,38	0,80
rs3779250	C	1,24	0,22	0,25	0,76	2,02	0,39	0,80
rs12953076	T	0,77	-0,26	0,32	0,41	1,44	0,41	0,81
rs1076292	C	1,22	0,20	0,25	0,75	2,00	0,43	0,81
rs1211166	G	0,78	-0,25	0,34	0,40	1,50	0,45	0,81
rs1328685	G	0,74	-0,30	0,40	0,34	1,64	0,46	0,81
rs6295	C	0,83	-0,18	0,25	0,51	1,37	0,47	0,81
rs713586	C	0,85	-0,17	0,24	0,53	1,36	0,49	0,82
rs1878887	G	1,23	0,21	0,32	0,66	2,31	0,51	0,83
rs2296972	A	0,84	-0,18	0,29	0,47	1,48	0,54	0,84
rs652458	G	0,87	-0,13	0,25	0,53	1,43	0,59	0,86
rs6314	A	0,79	-0,24	0,47	0,32	1,96	0,61	0,86
rs7110238	G	1,13	0,12	0,25	0,70	1,84	0,62	0,86
rs943903	G	1,14	0,13	0,26	0,69	1,89	0,62	0,86
rs1386493	A	1,16	0,15	0,32	0,62	2,15	0,64	0,87
rs2129575	T	0,88	-0,13	0,34	0,45	1,71	0,70	0,92
rs1872824	A	1,09	0,09	0,26	0,65	1,82	0,74	0,94
rs3125	G	0,9	-0,10	0,33	0,47	1,72	0,75	0,94
rs10488683	C	1,07	0,07	0,25	0,66	1,73	0,79	0,95
rs6311	T	1,06	0,06	0,25	0,65	1,73	0,81	0,95
rs1396862	A	1,07	0,06	0,27	0,63	1,81	0,82	0,95
rs10506643	G	0,94	-0,06	0,41	0,42	2,10	0,88	0,98
rs11024460	T	1,03	0,03	0,28	0,59	1,80	0,91	0,98
rs1487278	C	1,02	0,02	0,31	0,56	1,89	0,94	0,98
rs6582078	G	1,02	0,02	0,25	0,62	1,67	0,94	0,98
rs2241423	A	0,98	-0,02	0,30	0,54	1,76	0,94	0,98
rs659734	G	0,99	-0,01	0,47	0,40	2,47	0,99	0,99
rs7866605	A	0	-13,22	1009,1	0,00	Inf	0,99	0,99

SNP=Single Nucleotide Polymorphism. polimorfismo de único nucleótido; SE=Error estándar; IC=Intervalo de confianza; lím. inf.=Límite inferior; lím. sup.=límite superior; FDR=False discovery rate

Valor predictivo del GRS

Se construyeron cuatro modelos, combinando el score de riesgo genético con factores no genéticos (Modelo 1: Edad + Sexo; Modelo 2: GRS; Modelo 3: GRS + Sexo + Edad; Modelo 4: GRS + Sexo + Edad + IMC). De los cuatro modelos construidos, el que mostró un menor área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) fue el compuesto únicamente por factores no genéticos (edad y sexo) (AUC= 0,60; IC 95%: 0,51–0,69) (ver figura 10). El modelo basado únicamente en el score de riesgo genético presentó un AUC de 0,69 (IC 95%: 0,59-0,78). Los dos modelos restantes, que aunaban el score de riesgo genético con variables no genéticas, obtuvieron una AUC mayor en términos totales, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Así, la adición del sexo y la edad al modelo produjo un aumento no significativo en la capacidad de predicción del GRS: AUC, de 0,69 a 0,7; IDI=0,01 (-7e-04,-0,02); p=0,06, y cfNRI=0,25 [-0,09,-0,58]; p=0,15. Un resultado similar se obtuvo al añadir al modelo el IMC. Los resultados de sobre la capacidad predictiva de los distintos modelos se muestran en la tabla 18.

No se hallaron asociaciones significativas entre los SNPs y las categorías de IMC, ni considerando los SNPs por separado ni integrados en el GRS. Los resultados completos se muestran en las figuras 11-15, y en la tabla 19.

Tabla 18. Cambios en el modelo tras la adición de factores de riesgo no genéticos

	Modelo inicial: Modelo 1 Modelo final: Modelo 2		Modelo inicial: Modelo 2 Modelo final: Modelo 3		Modelo inicial: Modelo 3 Modelo final: Modelo 4	
NRI	0,23 (0,08-0,37)		0,12 (-0,006 - 0,24)		0,014 (-0,08 - 0,11)	
valor <i>p</i>	0,003*		0,06		0,78	
cfNRI	0,53 (0,21-0,85)		0,25 (-0,09 - 0,58)		0,18 (-0,16 - 0,51)	
valor <i>p</i>	<0,001*		0,15		0,30	
IDI	0,03 (0,005-0,05)		0,01 (-7e-04 - 0,02)		0,002 (-0,007 - 0,01)	
valor <i>p</i>	0,020*		0,06		0,66	
AUC	0,60 (0,51-0,69)	0,69 (0,59-0,78)	0,69 (0,59-0,78)	0,70 (0,61-0,78)	0,70 (0,61-0,78)	0,72 (0,63-0,79)

Modelo 1 (Edad + Sexo); Modelo 2 (GRS); Modelo 3 (GRS + Sexo + Edad) y Modelo 4 (GRS + Sexo + Edad + IMC). NRI=Net reclassification improvement; cfNRI=category-free NRI; IDI=Integrated discrimination improvement; AUC=Área bajo la curva (area under the curve)
*Estadísticamente significativo (p<0.005)

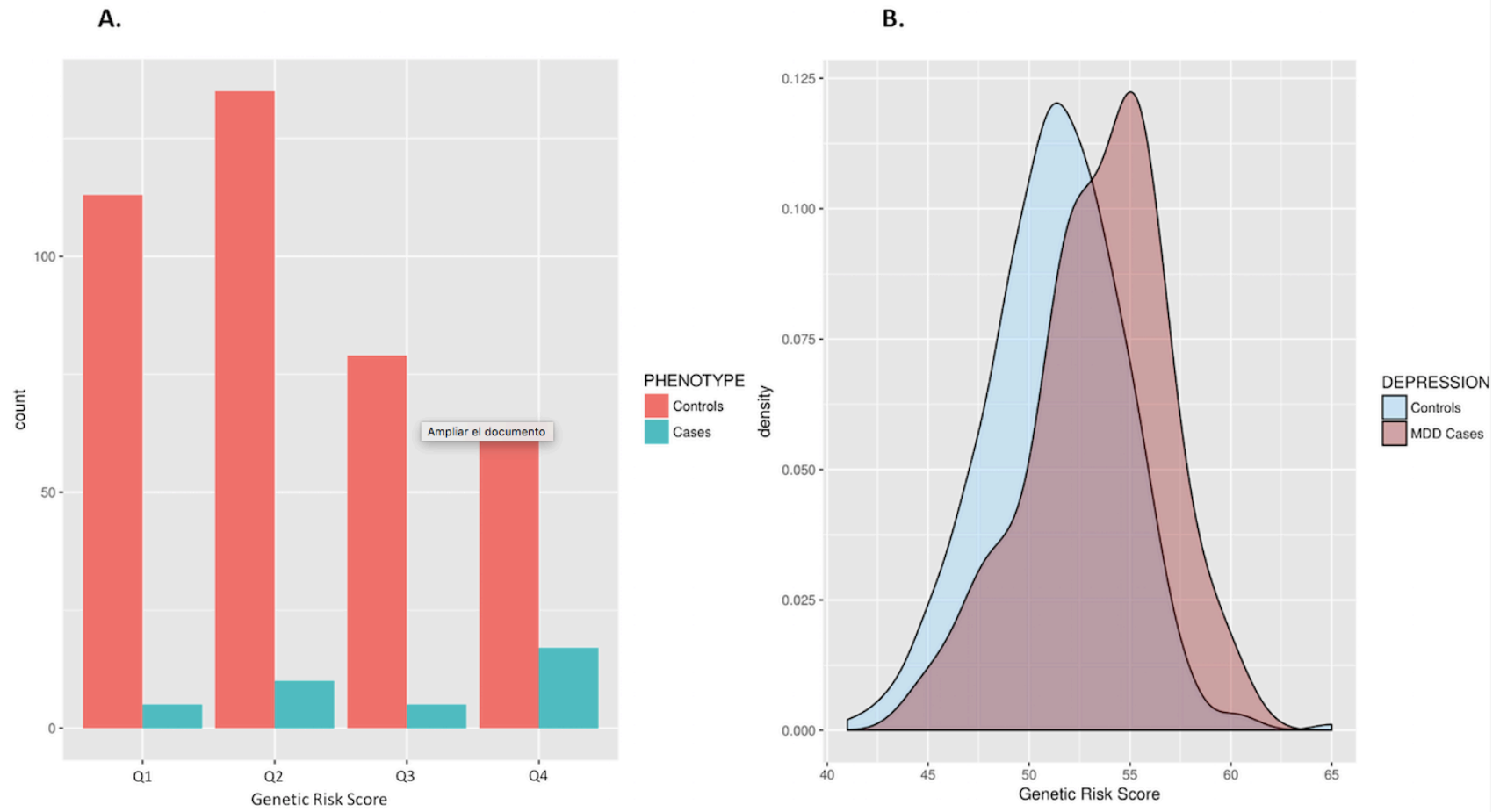


Figura 11. A. Gráfica de densidad de distribución para el GRS. B. Casos y controles contenidos en cada cuartil del GRS.

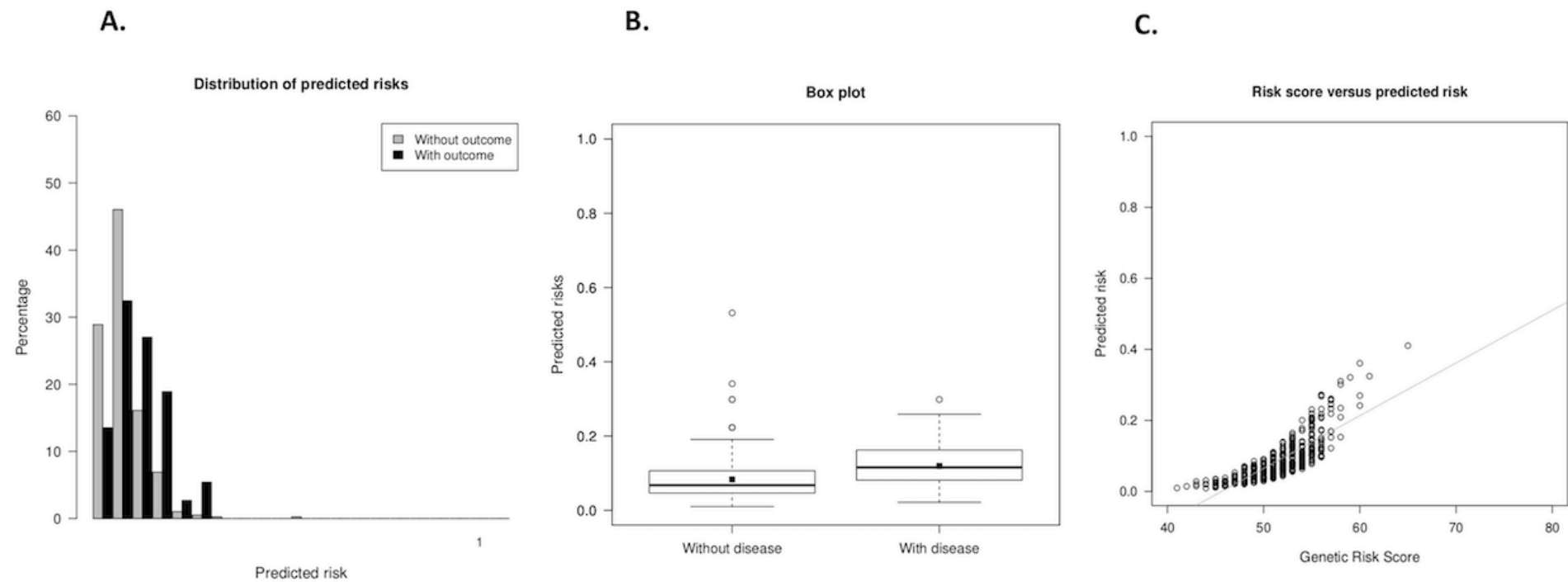


Figura 12. Distribución del riesgo para el modelo 2 de predicción basado en el GRS.

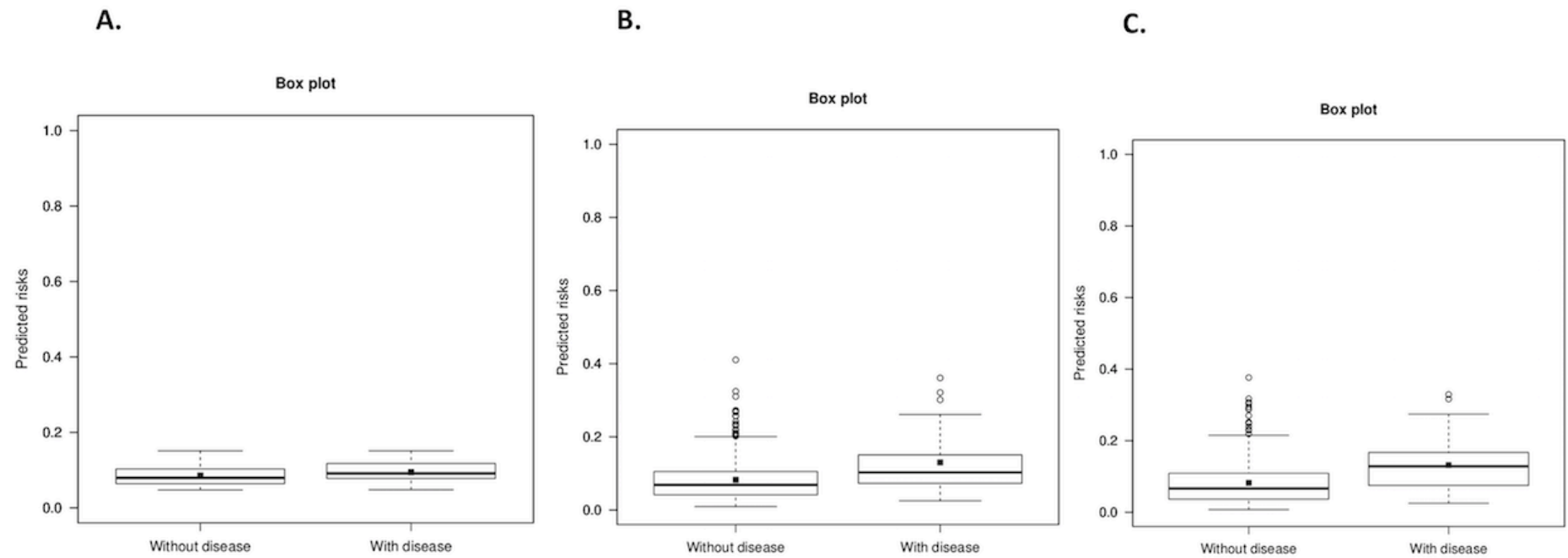


Figura 13. Distribución del riesgo para los modelos predictivos 1 (A), 3 (B) y 4 (C).

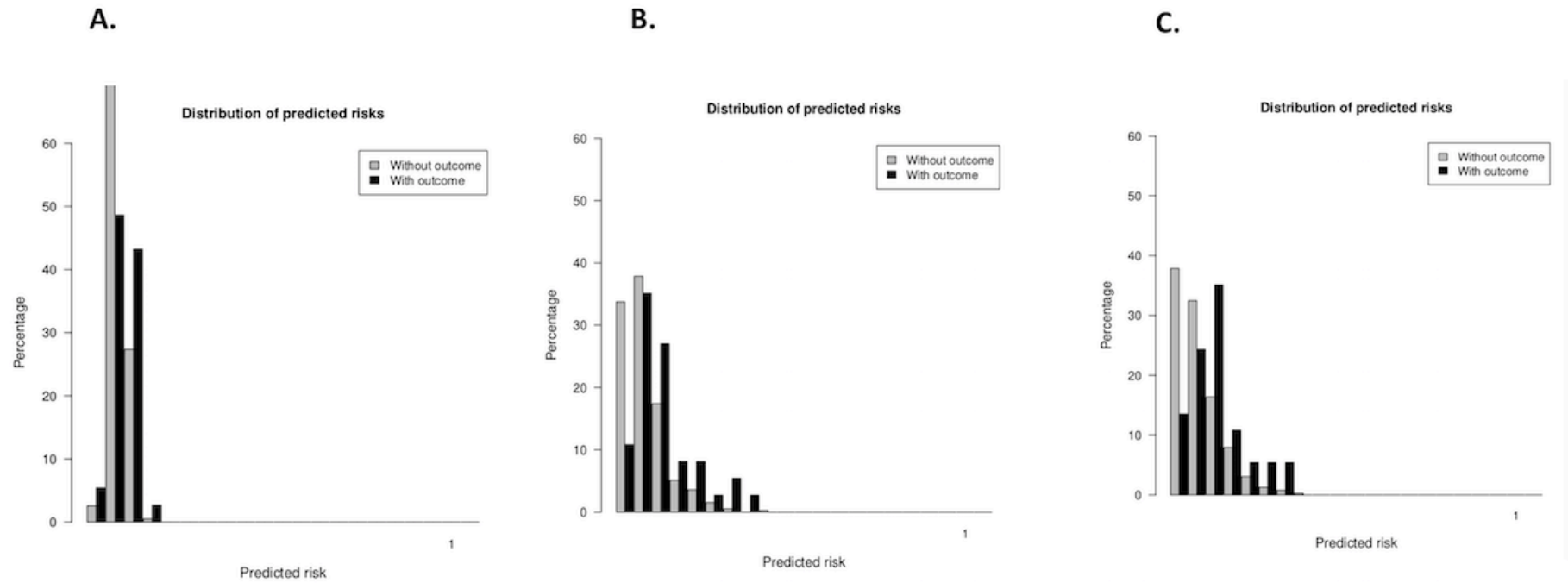


Figura 14. Gráfica de barras de distribución del riesgo para los modelos 1 (A), 3 (B) y 4 (C).

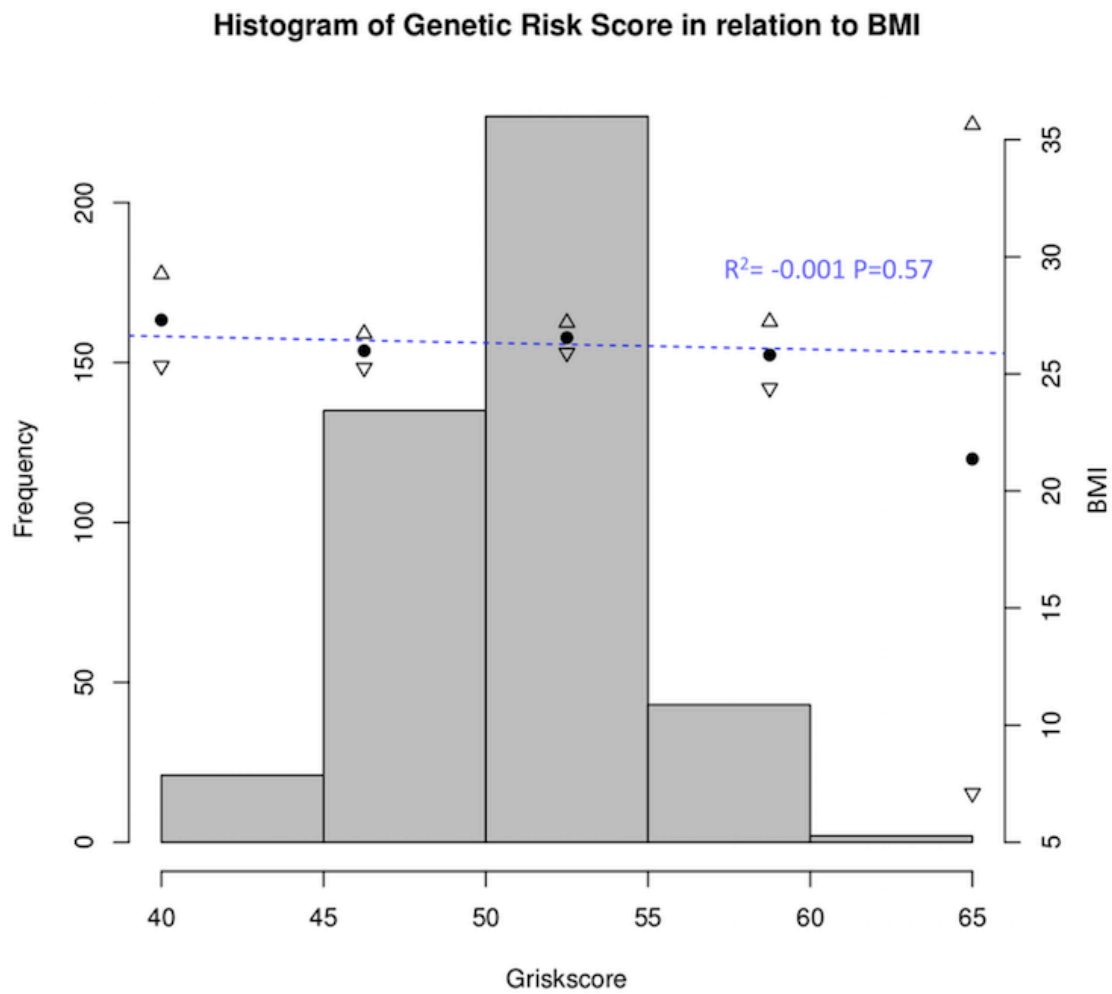


Figura 15. Histograma del riesgo genético en relación con el IMC

Tabla 19. Asociaciones entre los SNPs y el IMC

SNP	Alelo menor	Beta	SE	ci,lo	ci,up	t-value	Valor <i>p</i>	FDR
rs242924	T	-0,57	0,32	-1,19	0,05	-1,81	0,07	0,97
rs12942300	A	0,75	0,47	-0,17	1,67	1,60	0,11	0,97
rs2267710	C	0,50	0,33	-0,14	1,14	1,52	0,13	0,97
rs3779250	C	0,47	0,31	-0,15	1,09	1,50	0,14	0,97
rs1514175	A	0,40	0,31	-0,20	1,00	1,30	0,19	0,97
rs7359397	T	0,39	0,32	-0,23	1,01	1,24	0,22	0,97
rs1878887	G	-0,51	0,42	-1,33	0,31	-1,22	0,22	0,97
rs11024460	T	-0,42	0,35	-1,11	0,28	-1,18	0,24	0,97
rs977003	A	0,34	0,29	-0,23	0,92	1,17	0,24	0,97
rs7110238	G	-0,36	0,31	-0,98	0,25	-1,16	0,25	0,97
rs3125	G	-0,45	0,39	-1,22	0,32	-1,15	0,25	0,97
rs713586	C	-0,33	0,30	-0,92	0,26	-1,09	0,28	0,97
rs737054	A	-0,33	0,35	-1,02	0,36	-0,94	0,35	0,97
rs3777747	G	-0,28	0,31	-0,89	0,33	-0,91	0,36	0,97
rs1360780	T	0,29	0,33	-0,36	0,93	0,88	0,38	0,97
rs6295	C	-0,27	0,31	-0,88	0,35	-0,85	0,39	0,97
rs2568958	G	0,27	0,33	-0,38	0,92	0,81	0,42	0,97
rs12953076	T	0,30	0,38	-0,45	1,04	0,78	0,44	0,97
rs9526236	C	0,22	0,30	-0,38	0,82	0,73	0,47	0,97
rs2284217	A	-0,28	0,39	-1,03	0,48	-0,71	0,48	0,97
rs543874	G	-0,29	0,46	-1,19	0,61	-0,63	0,53	0,97
rs2070037	C	-0,22	0,37	-0,95	0,50	-0,60	0,55	0,97
rs242939	C	-0,31	0,54	-1,36	0,74	-0,58	0,56	0,97
rs2296972	A	0,20	0,35	-0,49	0,90	0,57	0,57	0,97
rs1328685	G	-0,26	0,47	-1,18	0,65	-0,56	0,58	0,97
rs9816226	A	-0,17	0,40	-0,96	0,63	-0,41	0,68	0,97
rs951624	A	-0,23	0,61	-1,42	0,96	-0,38	0,70	0,97
rs2129575	T	-0,15	0,41	-0,96	0,66	-0,37	0,71	0,97
rs10938397	G	0,11	0,30	-0,47	0,69	0,37	0,71	0,97
rs6582078	G	-0,11	0,31	-0,71	0,50	-0,35	0,72	0,97
rs1076292	C	0,11	0,32	-0,51	0,73	0,34	0,73	0,97
rs7866605	A	1,07	3,17	-5,14	7,29	0,34	0,74	0,97
rs1396862	A	0,11	0,34	-0,55	0,78	0,33	0,74	0,97
rs10506643	G	-0,13	0,49	-1,09	0,84	-0,26	0,80	0,97
rs1211166	G	0,10	0,39	-0,66	0,86	0,25	0,80	0,97
rs1487278	C	0,09	0,39	-0,68	0,86	0,24	0,81	0,97
rs3759171	G	0,08	0,34	-0,59	0,74	0,23	0,82	0,97
rs1872824	A	-0,07	0,32	-0,71	0,56	-0,23	0,82	0,97
rs4792887	T	-0,11	0,47	-1,02	0,81	-0,23	0,82	0,97
rs1386493	A	-0,08	0,41	-0,88	0,71	-0,21	0,84	0,97
rs6314	A	-0,08	0,54	-1,13	0,97	-0,15	0,88	0,97
rs10488683	C	-0,05	0,31	-0,65	0,55	-0,15	0,88	0,97
rs659734	G	-0,09	0,60	-1,27	1,09	-0,15	0,88	0,97
rs943903	G	0,05	0,33	-0,60	0,70	0,14	0,89	0,97
rs10767664	T	-0,04	0,36	-0,75	0,67	-0,11	0,91	0,97
rs6311	T	-0,02	0,31	-0,63	0,59	-0,07	0,94	0,97
rs17689966	A	-0,02	0,31	-0,62	0,59	-0,05	0,96	0,97
rs652458	G	0,01	0,31	-0,60	0,62	0,04	0,97	0,97
rs2241423	A	-0,01	0,37	-0,73	0,71	-0,03	0,97	0,97
rs731779	C	0,01	0,39	-0,76	0,78	0,03	0,97	0,97

SNP=Polimorfismo de único nucleótido (single nucleotide polymorphism); SE=Error estándar; Lím,inf.=Límite inferior del intervalo de confianza; Lím,sup=límite superior del intervalo de confianza; FDR=false discovery rate,

5.3 Prevalencia y factores psicosociales asociados a la depresión mayor en Andalucía: resultados del estudio PISMA-ep

Características sociodemográficas de la muestra

Nuestra muestra se compone de 4,507 sujetos, con un 49,1% de varones y un 50,9% de mujeres. La mediana de edad fue de 42,8 años. La mayoría de los participantes (60,9%) estaba casado o tenía pareja, y el porcentaje de desempleo era del 27,1%. En la tabla 20, se ofrece una descripción detallada de la muestra.

Prevalencia de depresión mayor

La prevalencia actual de depresión mayor en la población de Granada fue del 6,41% (IC 95% 5,71–7,17). La prevalencia de la depresión mayor con características melancólicas fue del 2,84%, lo que corresponde a un 46% de los casos de depresión mayor. La prevalencia de trastorno depresivo recurrente sumado a episodio actual depresivo fue del 3,77% (3,23 – 4,37). Para todas las formas de depresión, la prevalencia fue más alta en mujeres. La tabla 21 muestra la prevalencia actual de depresión mayor por sexo y edad.

Asociaciones bivariantes entre la depresión mayor y los factores sociodemográficos

Entre los factores sociodemográficos, el sexo femenino, no tener pareja, el desempleo y el nivel educativo bajo se asociaron significativamente con la depresión mayor. Entre los factores psicosociales asociadas con la depresión mayor destacan los antecedentes familiares de enfermedad mental, haber sufrido maltrato en la infancia, haber experimentado al menos un AVE, y la dependencia a tóxicos. La depresión se asoció con un mayor grado de neuroticismo e impulsividad, menor apoyo social y mayor edad.

Los resultados completos se muestran en las tablas 22 y 23.

Tabla 20. Características de la muestra

	Total de la muestra (n=4507)		Con depresión mayor (n=295)		Sin depresión mayor (n=4.212)	
	n (%)	Mediana (SD)	n (%)	Mediana (SD)	n (%)	Mediana (SD)
Sexo						
Varones	2.214 (49,1%)		93 (31,5%)		2,121 (50,4%)	
Mujeres	2.293 (50,9%)		202 (68,5%)		2,091 (49,6%)	
Edad		42,8 (15,2)		46,6 (15,5)		42,5 (15,2)
18–30	1.106 (24,5%)		55 (18,6%)		1,051 (25,0%)	
31–45	1.522 (33,8%)		84 (28,5%)		1,438 (34,1%)	
46–60	1.135 (25,2%)		92 (31,2%)		1,044 (24,8%)	
61–75	744 (16,5%)		64 (21,7%)		679 (16,1%)	
Estado civil						
Casado / en pareja	2.747 (60,9%)		155 (52,5%)		2,592 (61,5%)	
Soltero	1.212 (26,9%)		70 (23,7%)		1,142 (27,1%)	
Separado / Divorciado	360 (8,0%)		45 (15,3%)		315 (7,5%)	
Viudo	188 (4,2%)		25 (8,5%)		163 (3,9%)	
Estado laboral						
Activo	1.941 (43,1%)		68 (23,1%)		1,873 (44,5%)	
Estudiante	316 (7,0%)		15 (5,1%)		301 (7,1%)	
Labores del hogar	442 (9,8%)		61 (20,7%)		381 (9,0%)	
Desempleado	1.222 (27,1%)		102 (34,6%)		1,119 (26,6%)	
Jubilado	504 (11,2%)		33 (11,2%)		471 (11,2%)	
Incapacitado	81 (1,8%)		16 (5,4%)		65 (1,5%)	
Nivel educativo						
Analfabeto	52 (1,2%)		9 (3,1%)		43 1,0%)	
Alfabetizado sin estudios primarios	562 (12,5%)		67 (22,7%)		495 (11,8%)	
Estudios primarios	1,751 (38,8%)		124 (42,0%)			
Estudios secundarios o superiores	1,332 (29,6%)		95 (32,2%)			
Acontecimientos vitales estresantes	2,397		239		2,158	

Historia familiar de salud mental	751		109		642	
Consumo de drogas						
Dependencia nicotínica	419		55		364	
Dependencia alcohólica	134		21		113	
Cualquier drogodependencia	99		31		68	
SD=Desviación estándar (standard deviation)						

Tabla 21. Prevalencia actual de depresión mayor en Andalucía

	Prevalencia actual de depresión mayor. % (IC 95%)
Sexo	
Varones	4,2 (3,4 – 5,0)
Mujeres	8,8 (7,6 – 10,0)
Edad (años)	
18 – 24	5,0 (4,6 – 5,4)
25 – 40	5,5 (5,0 – 6,0)
41 – 64	8,1 (7,6 – 8,6)
> 65	8,6 (8,0 – 9,2)
Total	6,5 (6,0 – 7,0)
IC=Intervalo de confianza	

Tabla 23. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: factores sociodemográficos y psicosociales

		OR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Sexo	Varones	1 (ref)		
	Mujeres	2,203	1,71–2,84	<0,001
Edad		1,017	1,01–1,03	<0,001
Rango de edad	18–30	1 (ref)		
	31–45	1,116	0,79–1,58	0,537
	46–60	1,684	1,19–2,38	0,003
	61–75	1,801	1,24–2,62	0,002
Estado civil	Casado/relación estable	1 (ref)		
	Soltero	1,025	0,77–1,37	0,868
	Separado/Divorciado	2,389	1,68–3,40	<0,001
	Viudo	2,565	1,63–4,03	<0,001
Estado laboral	Activo	1 (ref)		
	En paro	2,511	1,83–3,44	<0,001
	Retired	1,930	1,26–2,96	<0,001
	Disabled	6,780	3,73–12,33	<0,001
	Labores del hogar	4,410	3,07–6,34	<0,001
	Estudiante a tiempo completo	1,373	0,78–2,43	0,278
Nivel educativo	Secundarios o superiores	1 (ref)		
	Analfabeto	4,512	2,14–9,53	<0,001
	Alfabetizado sin estudios primarios	2,92	2,10–4,05	<0,001
	Estudios primarios	1,64	1,25–2,17	<0,001
Rasgos de personalidad	Neuroticismo	1,790	1,675–1,913	<0,001
Haber sufrido al menos un AVE		2,976	2,176–4,072	<0,001

AVE=Acontecimiento vital estresante; IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio

5.4 Variables de salud física asociadas a la depresión mayor en Andalucía (resultados del estudio PISMA-ep)

Asociación entre la depresión mayor y las enfermedades físicas crónicas

La prevalencia actual (últimas dos semanas) de depresión mayor fue del 6,5% en el conjunto de la muestra y del 9,4% entre los participantes que sufrían algún tipo de enfermedad física crónica. La prevalencia de enfermedades físicas crónicas a lo largo de la vida fue del 48,2% en la muestra completa y del 69,49% entre los sujetos deprimidos. Los sujetos con enfermedades físicas presentaron una prevalencia de depresión mayor del 9,43%, en contraste con el 3,86% entre pacientes sin enfermedades físicas crónicas. Las enfermedades físicas crónicas con mayor comorbilidad con depresión fueron la embolia (30,0%), los acúfenos (26,2%), la úlcera gástrica (25,3%) y el cáncer (22,5%). Los resultados completos se muestran en la tabla 24 y en la figura 16.

El padecimiento de cualquier enfermedad física crónica se asoció significativamente con la depresión mayor (OR ajustado=2,60; IC 95%: 2,01—3,35; $p<0,001$). Las siguientes enfermedades mostraron una asociación independiente del estado de salud general: cáncer (OR ajustado=2,12; IC 95%: 1,30–3,45; $p=0,003$), úlcera gástrica (OR ajustado=4,40; IC 95%: 2,54–7,60; $p<0,001$), acúfenos (OR ajustado=4,36; IC 95%: 2,43–7,80; $p<0,001$), y vértigo (OR ajustado=2,90; IC 95%: 2,01–74,17; $p<0,001$).

El estado de salud física general también se asoció de forma inversa y significativa con la depresión mayor (OR ajustado=0,92; IC 95%: 0,90–0,93; $p<0,001$). Los resultados completo se muestran en la tabla 25.

Tabla 24. Prevalencia de enfermedades físicas crónicas

	Total de la muestra	Sin depresión mayor	Con depresión mayor
	n (%)	n (%)	n (%)
Cualquier enfermedad	2.174 (48,2%)	1,969 (46,7%)	205 (68,5%)
1 enfermedad	1,087 (24,1%)	1,016 (24,1%)	71 (24,1%)
2 enfermedades	532 (11,8%)	485 (11,5%)	47 (15,9%)
3 o más enfermedades	555 (12,3%)	468 (11,1%)	87 (29,5%)
Alergias	664 (14,7%)	611 (14,5%)	53 (18,0%)
Rinitis alérgica	430 (9,5%)	397 (9,4%)	33 (11,2%)
Otras alergias	309 (6,9%)	286 (6,8%)	23 (7,8%)
Anemia	137 (3,0%)	116 (2,8%)	21 (7,1%)
Cáncer	40 (0,9%)	31 (0,7%)	9 (3,1%)
Enfermedades cardiovasculares	542 (12,0%)	483 (11,5%)	59 (20,0%)
Embolia	10 (0,2%)	7 (0,2%)	3 (1,0%)
Hipertensión	517 (11,5%)	463 (11%)	54 (18,3%)
Infarto	51 (11,3%)	43 (1,0%)	8 (2,7%)
Diabetes mellitus	237 (5,3%)	208 (4,9%)	29 (9,8%)
Epilepsia	26 (0,6%)	21 (0,5%)	5 (1,7%)
Hipercolesterolemia	375 (8,3%)	322 (7,6%)	53 (18,0%)
Hipo/hipertiroidismo	183 (4,1%)	160 (3,8%)	23 (7,8%)
Nefropatía	65 (1,8%)	55 (1,3%)	10 (3,4%)
Hepatopatía	46 (1,0%)	37 (0,9%)	9 (3,1%)
Sd. de dolor crónico	1,031 (22,9%)	904 (21,5%)	127 (43,1%)
Artritis	203 (4,5%)	160 (3,8%)	43 (14,6%)
Migraña	398 (8,8%)	346 (8,2%)	52 (17,2%)
Otro dolor crónico	680 (15,1%)	585 (13,9%)	95 (32,3%)
Úlcera gástrica	75 (1,7%)	56 (1,3%)	19 (6,4%)
Enfermedades respiratorias	274 (6,1%)	243 (5,8%)	31 (10,5%)
Asma	201 (4,5%)	178 (4,2%)	23 (7,8%)
Bronquitis crónica	116 (2,6%)	102 (2,4%)	14 (4,7%)
Acúfenos	65 (1,4%)	48 (1,1%)	17 (5,8%)
Vertigo	232 (5,1%)	189 (4,5%)	43 (14,6%)

Figura 16. Prevalencia de enfermedades físicas crónicas en sujetos con o sin depresión mayor

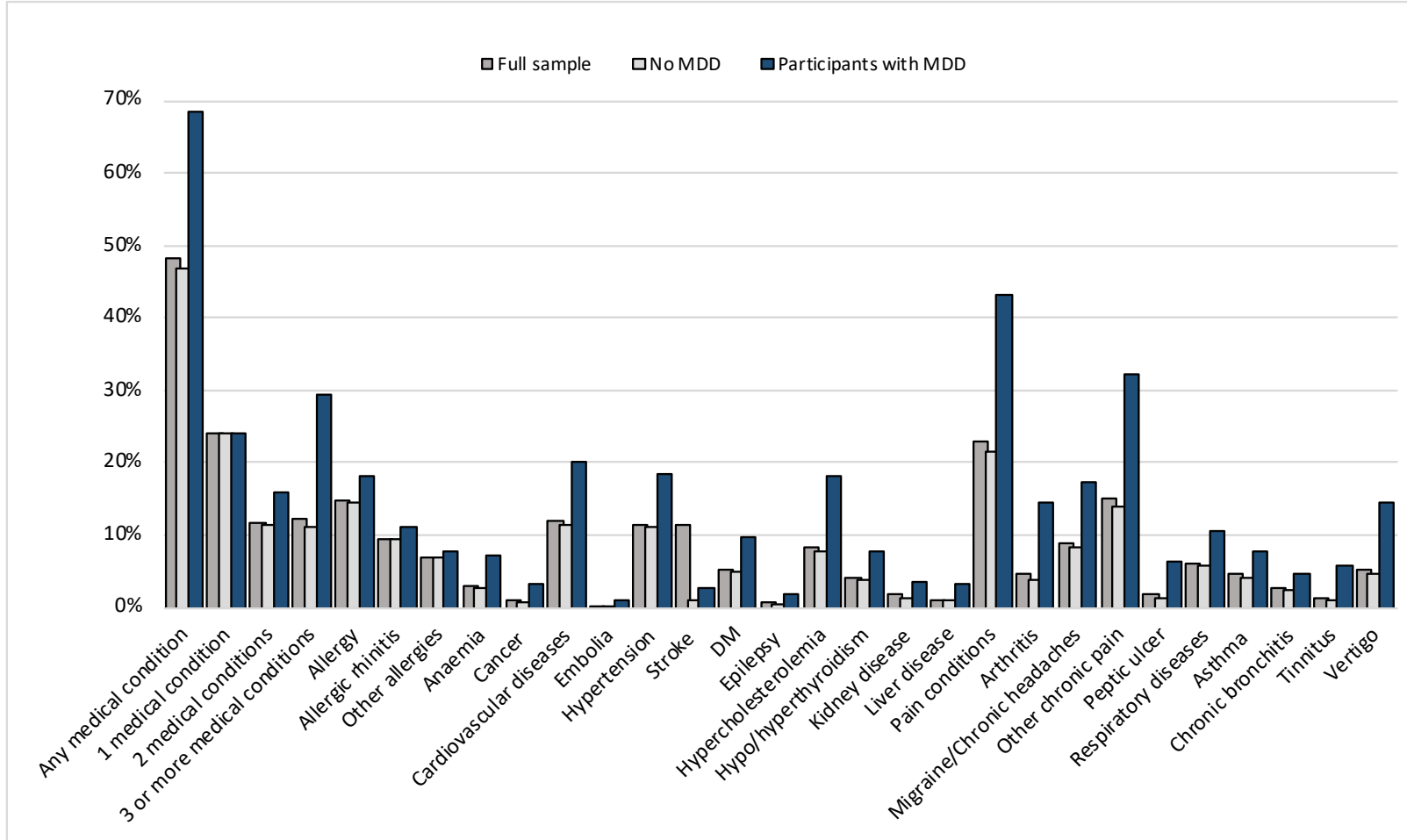


Tabla 25. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: enfermedades físicas crónicas

	OR (IC 95%) – Crudo	Valor <i>p</i>	OR (IC 95%) – Ajustado for edad y sexo	Valor <i>p</i>
Cualquier enfermedad física	2,60* (2,01–3,35)	<0,001	2,19* (1,67–2,86)	<0,001
Nº de enfermedades físicas	1,44* (1,35–1,52)	<0,001	1,38* (1,29–1,48)	<0,001
Alergias	1,29 (0,95–1,76)	0,106	1,24 (0,91–1,70)	0,171
Anemia	2,71* (1,67–4,38)	<0,001	2,12* (1,30–3,45)	0,003
Cáncer	4,2* (2,0–9,0)	<0,001	3,28* (1,7–2,82)	0,002
Enfermedades cardiovasculares	1,93* (1,43–2,61)	<0,001	1,50* (1,07–2,12)	0,020
Diabetes	2,10* (1,40–3,16)	<0,001	2,10* (1,40–3,16)	0,013
Epilepsia	3,44* (1,29–9,19)	0,014	2,46 (0,90–6,69)	0,078
Úlcera gástrica	5,11* (2,99–8,72)	<0,001	4,40* (2,54–7,60)	<0,001
Hipo/hipertiroidismo	2,14* (1,36–3,37)	0,001	1,52 (0,96–2,42)	0,075
Nefropatía	2,65* (1,34–5,26)	0,005	2,31* (1,15–4,63)	0,019
Hepatopatía	3,55* (1,70–7,43)	0,001	3,25* (1,53–6,92)	0,002
Hipercolesterolemia	2,65* (1,96–3,64)	<0,001	2,21* (1,56–3,12)	<0,001
Dolor crónico	2,77* (2,17–3,52)	<0,001	2,25* (1,75–2,89)	<0,001
Enfermedades respiratorias	1,92* (1,29–2,84)	0,001	1,84* (1,23–2,73)	0,003
Acúfenos	5,31* (3,01–9,35)	<0,001	4,36* (2,43–7,80)	<0,001
Vértigo	3,63* (2,55–5,18)	<0,001	2,90* (2,01–4,17)	<0,001
Medicación no psicofarmacológica	3,57* (2,76–4,61)	<0,001	2,27* (1,79–2,88)	<0,001
Estado de salud física general (SF-12)	0,92* (0,91–0,93)	<0,001	0,92* (0,90–0,93)	<0,001
IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio, * Estadísticamente significativo				

Medidas antropométricas

Los incrementos en el IMC se asociaron con mayor prevalencia de depresión mayor en el conjunto de la muestra (OR ajustado=1,06; IC 95% 1,04–1,09; $p<0,001$). Considerando el IMC como una variable categórica, el bajo peso (OR ajustado=1,99; IC 95%: 1,02–3,85; $p=0,042$) y la obesidad (OR ajustado=2,23; IC 95%: 1,63–3,06; $p<0,001$) se asociaron significativamente a la depresión mayor en el conjunto de la muestra. Los perímetros de cadera (OR ajustado=1,02; IC 95%: 1,01–1,02; $p=0,001$) y cintura (OR ajustado=1,01; IC 95%: 1,00–1,02; $p=0,003$) también se asociaron positivamente con la depresión mayor. Los resultados completos se muestran en las tablas 26 y 27.

Estratificando por sexos, en las mujeres, el índice de masa corporal (OR ajustado=1,08; IC 95%: 1,05–1,11; $p<0,001$), el sobrepeso (OR ajustado=1,56; IC 95%: 1,05–2,31; $p=0,029$) y la obesidad (OR ajustado=3,05; IC 95%: 2,05–4,55; $p<0,001$) se relacionaron con la depresión mayor, mientras que en los varones no se encontraron resultados significativos para estas variables. Los perímetros de cintura y de cadera también se asociaron significativamente a la depresión mayor en las mujeres. En los varones, sólo el perímetro de cintura mostró una débil asociación con la depresión mayor. Los resultados completos se muestran en la tabla 28.

Tabla 26. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: diferencia de medias

	Sin depresión mayor		Con depresión mayor				
	Mediana	SD	Mediana	SD	df	Valor t	Valor p
Edad	42,53	15,17	46,64	15,50	334,65	- 4,406	<0,0001
IMC	25,83	4,53	27,45	5,99	316,84	- 4,541	<0,0001
Estado de salud física general (SF-12)	50,32	6,68	45,15	9,79	318,24	9,867	<0,0001
Perímetro de cintura	88,22	15,19	90,76	17,09	324,08	- 2,470	0,014
Perímetro de cadera	101,79	13,32	105,54	15,15	323,40	- 4,117	<0,0001
Nº de enfermedades físicas	0,90	1,32	1,99	2,17	309,40	- 8,450	<0,0001
Nº de medicamentos	0,75	1,23	2,08	2,15	307,64	- 10,535	<0,0001
Nº de medicamentos no psicotrópicos	0,63	1,04	1,26	1,52	313,57	- 6,992	<0,0001

IMC=Índice de masa corporal; SD=Desviación estándar (standard deviation)

Tabla 27. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: variables antropométricas

	OR	IC 95%	Valor <i>p</i>	OR ajustado por sexo y edad	IC 95%	Valor <i>p</i>
Medidas antropométricas						
Altura	0,96*	0,94–0,97	<0,001	1,00*	1,00–1,00	0,023
Peso	1,00	1,00–1,01	0,413	1,02*	1,01–1,02	0,001
Perímetro de cadera	1,02*	1,01–1,03	<0,001	1,02*	1,01–1,02	0,001
Perímetro de cintura	1,01*	1,00–1,02	0,006	1,01*	1,00–1,02	0,003
IMC	1,07*	1,05–1,09	<0,001	1,06*	1,04–1,09	<0,001
Categorías IMC						
Peso normal (IMC 18,5–24,9)	1 (ref)			1 (ref)		
Peso bajo (IMC<18,5)	2,14*	1,11–4,12	0,023	1,99*	1,02–3,85	0,042
Sobrepeso (IMC 25,0–29,9)	1,13	0,84–1,51	0,413	1,14	0,84–1,55	0,387
Obesidad (IMC ≥ 30,0)	2,44*	1,81–3,28	<0,001	2,23*	1,63–3,06	<0,001
IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio, * Estadísticamente significativo						

Tabla 28. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: variables antropométricas por sexo

	Mujeres				Varones			
	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>	OR (IC 95%) ajustado por edad	Valor <i>p</i>	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>	OR (IC 95%) ajustado por edad	Valor <i>p</i>
IMC	1,09* (1,07–1,12)	<0,001	1,08* (1,05–1,11)	<0,001	1,01 (0,96–1,06)	0,778	0,99 (0,95–1,05)	0,916
Bajo peso (IMC<18)	1,93 (0,93–4,02)	0,079	2,03 (0,96–4,29)	0,063	2,67 (0,59–12,04)	0,201	2,83 (0,62–12,83)	0,178
Peso normal (IMC 18–25)	1 (ref)				1 (ref)			
Sobrepeso (25<IMC<30)	1,69* (1,17–2,44)	0,005	1,56* (1,05–2,31)	0,029	0,77 (0,48–1,24)	0,281	0,68 (0,42–1,10)	0,114
Obesidad (IMC > 30)	3,75* (2,62–5,39)	<0,001	3,05* (2,05–4,55)	<0,001	1,14 (0,65–1,99)	0,644	1,05 (0,59–1,88)	0,868
Altura	0,97* (0,95–1,00)	0,017	0,99 (0,97–1,1)	0,300	0,96* (0,93–0,99)	0,006	0,96* (0,94–0,99)	0,017
Peso	1,03* (1,02–1,04)	<0,001	1,03* (1,02–1,04)	<0,001	0,99 (0,98–1,01)	0,283	0,99 (0,97–1,01)	0,229
Perímetro de cadera	1,03* (1,02–1,04)	<0,001	1,03* (1,02–1,04)	<0,001	0,99 (0,97–1,01)	0,190	0,99 (0,97–1,00)	0,113
Perímetro de cintura	1,03* (1,02–1,04)	<0,001	1,02* (1,01–1,03)	<0,001	0,99 (0,97–1,00)	0,058	0,98* (0,97–1,00)	0,019

IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; SE=Error estándar (standard error); IMC=Índice de masa corporal

*Estadísticamente significativo at $p < 0,05$

Medicación

En el total de la muestra, 135 sujetos (3,0%) estaban en tratamiento antidepresivo, mientras que 407 (9,0%) tomaban hipnótico-sedantes. El 21,4% de los pacientes con depresión mayor estaba en tratamiento antidepresivo y el 37,6% tomaban hipnótico-sedantes. Los resultados completos se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Uso de medicación			
	Total de la muestra	Sin depresión mayor	Con depresión mayor
	n (%)	n (%)	n (%)
Cualquier tipo de medicación	1,846 (40,86%)	1,641 (39%)	205 (69,5%)
1 tipo de medication	1,012 (22,5%)	944 (22,4%)	68 (23,1%)
2 tipo de medication	465 (10,3%)	405 (9,6%)	60 (20,3%)
3 o más tipos de mediación	369 (8,2%)	292 (6,9%)	77 (26,1%)
Antidepresivos	135 (3,0%)	72 (1,7%)	63 (21,4%)
Antibióticos	109 (2,4%)	89 (2,1%)	20 (5,6%)
Antihistamínicos	384 (8,5%)	353 (8,4%)	31 (10,5%)
Hipnótico-sedantes	407 (9,0%)	296 (7,0%)	111 (37,6%)
Medicación cardiológica	171 (3,8%)	145 (3,4%)	26 (8,8%)
Digestivos	253 (5,6%)	212 (5,0%)	41 (13,9%)
Anticonceptivos	176 (3,9 %)	162 (3,8%)	14 (4,7%)
Hormonas tiroideas	168 (3,7 %)	148 (3,5%)	20 (6,8 %)
Estatinas	380 (8,4 %)	336 (8,0%)	44 (14,9%)
Insulina/hipoglucemiantes	230 (5,1 %)	203 (4,8%)	27 (9,2%)
Antihipertensivos	516 (11,4 %)	322 (7,6%)	53 (18,0%)
Analgésicos	470 (10,4%)	394 (9,4%)	76 (25,8%)

El uso de medicación no psicotrópica se asoció significativamente con la depresión mayor en el análisis bivariante (OR ajustado=2,27; IC 95%: 1,79–2,88; $p<0,001$). En el modelo multivariante, esta asociación desapareció al controlar por la presencia de enfermedades físicas crónicas. Ajustando por edad, sexo y presencia de depresión mayor, los antidepresivos (OR=1,98; IC 95%: 1,27–3,09; $p=0,003$) y los hipnótico-sedantes (OR=2,49; IC 95%: 1,76–3,52; $p<0,001$) se asociaron significativamente con la prevalencia de enfermedades físicas, pero no con la obesidad.

Modelo de asociación multivariante

Siete variables resultaron significativamente asociadas con la depresión mayor tras realizar una regresión logística multivariante en la que incluimos las variables de salud física, el sexo y la edad: sexo femenino (OR=1,83; IC 95%: 1,31–2,54; $p<0,001$), estado de salud general (OR=0,94; IC 95%: 0,92–0,96; $p<0,001$), obesidad (OR=1,67; IC 95%: 1,20–2,31; $p=0,002$), Úlcera gástrica (OR=2,40; IC 95%: 1,16–4,97; $p=0,018$), cáncer (OR=4,12; IC 95%: 1,63–10,37; $p=0,003$), vértigo (OR=2,12; IC 95%: 1,28–3,50; $p=0,004$), y acúfenos (OR=2,62; IC 95% 1,10–6,39; $p=0,034$) (ver tabla 30).

Tabla 30. Modelo de asociación multivariante: variables de salud física

	OR	IC 95%	SE	Valor p
Sexo femenino	1,83	1,31–2,54	0,169	<0,0001
Obesidad	1,67	1,20–2,31	0,167	0,002
Estado de salud	0,94	0,92–0,96	0,010	<0,0001
Úlcera	2,40	1,16–4,97	0,371	0,018
Vertigo	2,12	1,28–3,50	0,749	0,004
Acúfenos	2,62	1,10–6,39	0,454	0,034
Cáncer	4,12	1,63–10,37	0,471	0,003

IMC=Índice de masa corporal; IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; SE=Error estándar (standard error)

5.5 Asociación entre el ejercicio físico y la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep

Descripción de la muestra

El 58,8% de la muestra realizaba ejercicio físico de forma regular frente al 46,1% entre los participantes con depresión mayor. El 13,2% de la muestra total y el 8,8% de los sujetos con depresión practicaba ejercicio físico vigoroso. La prevalencia de obesidad fue del 17,4% en la muestra total y del 30,6% en los deprimidos.

Asociaciones bivariantes

La práctica de ejercicio físico mostró una asociación inversa con la prevalencia de depresión mayor (OR ajustado=0,63; IC 95%: 0,49–0,80; $p<0,001$) en el análisis bivariante. Esta asociación ganó fuerza con el aumento de la intensidad del ejercicio realizado. Los resultados completos se muestran en la tabla 31.

El ejercicio físico mostró estar independientemente asociado con la depresión mayor después de haber ajustado por potenciales factores de confusión como el IMC. El OR para el ejercicio físico fue de 0,70 (IC 95%: 0,51–0,96; $p=0,026$). Otros factores independientemente asociados con la depresión mayor fueron el IMC (OR=1,05; IC 95%: 1,02–1,07; $p<0,001$), el estado de salud físicas general (OR=0,68; IC 95%: 0,61–0,75; $p<0,001$), y el sexo femenino (OR=1,89; IC 95%: 1,36–2,61; $p<0,001$). Los resultados completos se muestran en la tabla 32.

Tabla 31. Asociaciones bivariantes para la depresión mayor: ejercicio físico

	OR	IC 95%	Valor <i>p</i>	OR ajustado por sexo y edad	IC 95%	Valor <i>p</i>
Sedentarismo	1 (ref)			1 (ref)		
Cualquier ejercicio físico	0,58*	0,46–0,73	<0,001	0,63*	0,49–0,80	<0,001
Ejercicio físico ligero	0,69*	0,50–0,95	0,023	0,66*	0,48–0,91	0,012
Ejercicio físico moderado	0,56*	0,42–0,75	<0,001	0,62*	0,46–0,83	0,001
Ejercicio físico intenso	0,38*	0,21–0,69	0,001	0,53*	0,29–0,97	0,039

IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio
*Estadísticamente significativo ($p<0,05$)

Tabla 32. Modelo de asociación multivariantes para la depresión mayor: ejercicio físico. medidas antropométricas y estado de salud física

	OR	IC 95%	SE	Valor <i>p</i>
Ejercicio físico	0,70	0,51–0,96	0,146	0,026
IMC	1,05	1,02 –1,07	0,051	<0,001
Sexo femenino	1,89	1,36–2,61	0,167	<0,001
Salud física (SF12)	0,68	0,61–0,75	0,051	<0,001

IMC=Índice de masa corporal; IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; SE=Error estándar (standard error)

5.6 Modelo general de asociación multivariante para la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep

Al introducir todas las variables significativas en un modelo general de asociación multivariante, doce factores resultaron estar significativa e independientemente asociadas a la depresión mayor. Estos factores fueron: Sexo femenino; Neuroticismo; Historia familiar de salud mental (familiares de 1^{er} grado); Desempleo; IMC; N° de enfermedades físicas crónicas; Estado de salud general (SF12); Ejercicio físico; Maltrato en la infancia (cualquier tipo); Dependencia a la nicotina; Cualquier drogodependencia, y Apoyo social. Los resultados completos se muestran en la tabla 33.

Tabla 33. Modelo de asociación multivariante general para la depresión mayor						
	SE	df	valor <i>p</i>	OR	IC 95%	
					lim. inf.	lim. sup.
Sexo	0,149	1	<0,001	1,776	1,326	2,380
Haber tenido algún AVE	0,166	1	<0,001	2,793	2,016	3,870
Historia familiar de enfermedad mental	0,151	1	<0,001	1,838	1,366	2,471
Neuroticismo	0,030	1	<0,001	1,387	1,309	1,470
Desempleo	0,150	1	0,041	1,359	1,01	1,82
Estado de salud física general	0,009	1	<0,001	0,962	0,945	0,980
IMC	0,013	1	0,001	1,045	1,018	1,072
Nº de enf. físicas crónicas	0,040	1	0,001	1,138	1,052	1,232
Maltrato infantil (cualquier tipo)	0,174	1	0,001	1,778	1,263	2,503
Apoyo social	0,025	1	<0,001	0,875	0,833	0,920
Dependencia nicotínica (FAG≥6)	0,192	1	0,003	1,779	1,221	2,592
Cualquier drogodependencia	0,286	1	<0,001	4,291	2,449	7,517

AVE=Acontecimiento vital estresante; FAG=Test de Fagerstrom; lím. inf.=Límite inferior; lím. sup.=límite superior; IMC=Índice de masa corporal; IC=Intervalo de confianza; OR=Odds ratio; SE=Error estándar (standard error);

6. Discusión

6.1 Prevalencia y factores asociados a la depresión mayor en la provincia de Granada

Los resultados de nuestro estudio revelan que la depresión mayor es una enfermedad mental de elevada prevalencia en la población granadina, afectando a más de una de cada veinte personas. Estas cifras son más elevadas que las halladas en estudios previos realizados en población comunitaria española (Ayuso-Mateos, 2001; Calvó-Perxas et al., 2015; Gabilondo et al., 2010; Urbina-Torija et al., 2007). Lo es más aún si tenemos el distinto período de referencia empleado: en el estudio GranadΣp, se estimó la prevalencia actual de la enfermedad, con un período de referencia de las dos semanas previas, Gabilondo et al. encontraron que la prevalencia de depresión mayor era del 4% en el último año y del 10% a lo largo de la vida (Gabilondo et al., 2010).

Estas diferencias pueden estar causadas por las particularidades de la población andaluza. Los efectos de la reciente crisis económica también son un factor a tener en cuenta, ya que la recesión afectó de forma especialmente intensa a la región, y diversos estudios han mostrado una relación entre el desempleo y la depresión (Bartoll et al., 2013; Córdoba-Doña et al., 2015; Lopez-Bernal et al., 2014), si bien en nuestro estudio el desempleo sólo mostró asociación significativa en el análisis bivariante, perdiendo su significación al incluir otros factores en el modelo multivariante.

El sexo femenino es uno de los factores más consistentemente asociados con la depresión, como muestran numerosos estudios, provenientes tanto de países occidentales como no occidentales (Kessler, 2003; Liu et al., 2015; Markkula et al., 2015). En el estudio que recoge algunos de los resultados de la iniciativa World Mental Health, el sexo femenino se

encontró asociado con la depresión mayor en quince de los dieciocho países analizados (Bromet et al., 2011). Aunque la razón para estas diferencias no se conoce por completo, se han propuesto diversos factores explicativos, como son las posibles diferencias en la expresión genética, los factores psicosociales, o el distinto perfil hormonal (Chang et al., 2017; Fagniat, et al., 2016; Piccinelli , 2000). En nuestro estudio, encontramos que el grado de neuroticismo anulaba la asociación de la depresión con el sexo femenino en el análisis multivariante, apuntando a una posible mayor preponderancia de los factores psicosociales sobre los biológicos.

Los mecanismos por los cuales el cannabis podría llevar a la depresión incluyen alteraciones neuroquímicas de monoaminas, deterioro cognitivo y fracaso psicosocial (Marmorstein & Iacono, 2011; Nader & Sánchez, 2017; Van de Giessen et al., 2016).

En conclusión, la depresión mayor es un trastorno mental altamente prevalente en la población de Granada. Los antecedentes familiares de enfermedad mental, el deterioro cognitivo, el mal estado de salud, el neuroticismo, los AVE y el consumo de cannabis fueron los principales factores asociados a la depresión en la provincial de Granada.

6.2 Desarrollo de un score de riesgo genético para depresión mayor

Los polimorfismos asociados

En nuestro estudio, encontramos que el score de riesgo genético construido a partir de 50 polimorfismos relacionados con la depresión se asociaba a una mayor prevalencia de depresión mayor en la población adulta no institucionalizada.

Sin embargo, considerando los polimorfismos por separado, sólo dos variantes mostraron una asociación individual con la depresión mayor estadísticamente significativa: el alelo G en la región rs17689966, y el alelo A en la región rs951624. Nuestros hallazgos contrastan con los resultados de meta-análisis recientes, ya que no hallamos asociación significativa para algunos de los SNPs que sí se relacionaron con la depresión en dichos estudios (Lopez-Leon et al. 2008; Murphy et al., 2013; Gatt et al., 2015; Wray et al., 2018). Una de las razones para esta falta de asociación puede ser nuestro comparativamente pequeño tamaño muestral.

El rs17689966 es un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) A / G ubicado en el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1), en el cromosoma 17. El gen CRHR1 desempeña un papel importante en el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal, involucrado en la respuesta al estrés (Bodan et al., 2011). Las mutaciones en este gen podrían indicar una desregulación de dicho sistema. El rs17689966 SNP se ha asociado con la depresión mayor en estudios anteriores (Ching-López et al., 2015), así como con esclerosis múltiple (Briggs et al., 2010). Otros polimorfismos del gen CRHR1 han sido asociados con depresión (Starr et al., 2018), dependencia a la heroína (Su et al., 2018), y alcoholismo (Treutlein et al., 2006; Ray et al., 2013). Nuestros hallazgos contribuyen a la idea de que el sistema de respuesta al estrés está involucrado en la etiopatogenia de la depresión.

La variante genética rs951624 se localiza entre los genes *TPHI* y *SAALI*, en el cromosoma 11. Aunque la evidencia referente a esta variante en particular es limitada (Ching-López et al., 2015), varios estudios han hallado una asociación entre los genes *TPHI* y *SAALI* y la depresión (Gizatullin et al., 2006; Mushtaq et al., 2010; Wigner et al., 2018).

El gen *TPHI*, localizado en el cromosoma 11, es uno de los genes que codifican para la enzima triptófano-hidroxilasa, involucrada en la síntesis de la serotonina y la melatonina. El *TPHI* se expresa en el cortex frontal, hipocampo, tálamo, hipotálamo, amígdala y algunos tejidos periféricos. Varios polimorfismos en el gen *TPHI* han sido asociados con la depresión mayor (Gizatullin et al., 2006; Mushtaq et al., 2010; Wigner et al., 2018), y algunos de ellos podrían modular la respuesta al tratamiento antidepresivo (Viikki et al., 2010; Andre et al., 2013).

El gen *SAAL1*, en el cromosoma 11, codifica para la seroproteína amiloide A-1, que pertenece al grupo de apolipoproteínas. Los niveles altos de esta proteína se han asociado con síntomas depresivos (Jang et al., 2017) y enfermedad de Alzheimer (Fania et al., 2017).

Interrelación entre el GRS y factores no genéticos

Uno de los objetivos de nuestro estudio era comprobar si la capacidad predictiva del score construido mejoraba con la adición de factores no genéticos, concretamente obesidad, sexo y edad. En contraste con otros estudios, en los que la adición de otros factores de riesgo aumentó la capacidad de predicción (Rabinowitz et al., 2018), la adición de otros factores a nuestro modelo produjo un aumento no significativo del valor predictivo. El valor predictivo de los GRS a menudo mejora cuando se combinan factores ambientales y genéticos, si bien esta mejora generalmente es pequeña (Dudbridge et al., 2017).

Próximas líneas de investigación

La depresión tiene un componente hereditario que sigue siendo difícil de dilucidar con los tamaños de muestra actuales debido a la naturaleza poligénica del trastorno. A pesar de que se ha encontrado que varios polimorfismos están asociados con la depresión mayor, la búsqueda de variantes genéticas consistentemente asociadas ha sido en gran parte infructuosa, y los diferentes GRS desarrollados hasta ahora han sido capaces de explicar solo una pequeña fracción de la variación. La heredabilidad de la depresión y otros trastornos mentales es compleja y es probable que no surjan genes o variantes con una gran imputabilidad para el desencadenamiento del trastorno por sí mismos (Shadrina et al., 2018). En cambio, el efecto acumulativo de varios polimorfismos de pequeño riesgo individual puede conferir una vulnerabilidad genética que conduzca al inicio de la depresión en presencia de ciertos factores ambientales (Lubke et al., 2012; Wray et al., 2012). En este sentido, la epigenética es un área de investigación prometedora: la modificación epigenética inducida por factores ambientales puede alterar la expresión de genes en ausencia de un cambio en sus secuencias codificantes (Nicoglou & Merlin, 2017).

En resumen, nuestro score de riesgo genético ha demostrado una capacidad aceptable de predicción de la depresión mayor en nuestra muestra comunitaria. Nuestros hallazgos se suman a la evidencia de una vulnerabilidad genética para la depresión mayor. Si bien los biomarcadores genéticos en psiquiatría aún se encuentran en una etapa temprana de desarrollo (Lopresti et al., 2013), esto no debe detener la búsqueda de predictores válidos que identifiquen a las personas en riesgo para enfocar en ellas las estrategias de prevención.

6.3 Prevalencia y factores psicosociales asociados a la depresión mayor en Andalucía

La depresión mayor es una enfermedad de elevada prevalencia en Andalucía. Las cifras de prevalencia obtenidas son mayores que las halladas en estudios previos realizados en población española (Ayuso-Mateos, 2001; Calvó-Perxas et al., 2015; Gabilondo et al., 2010; Urbina-Torija, Flores-Mayor, García-Salazar, Torres-Buisán, & Torrubias-Fernández, 2007), y también ligeramente superiores a las encontradas en la provincia de Granada (Porrás-Seogvia et al., 2018).

Aunque las diferencias metodológicas impiden una comparación directa de los resultados entre estudios, nuestro hallazgo sugiere o bien una mayor prevalencia de la enfermedad en esta región en particular, o bien una tendencia al alza en la población española con respecto a años anteriores (o bien ambas circunstancias al mismo tiempo). Con respecto a las características regionales que podrían justificar esta diferencia, encontramos que la comunidad autónoma de Andalucía presenta una de las tasas de desempleo más elevadas de toda Europa. Esta situación se ha incrementado aún más a raíz de la crisis económica, factor temporal que contribuye asimismo a explicar esta diferencia. Los resultados de nuestro estudio se basan en datos recogidos después del estallido de la recesión económica de 2008, que afectó a la población andaluza con particular intensidad, mientras que los datos de los estudios previos corresponden a fechas anteriores a la crisis (si bien algunos de ellos se publicaron posteriormente a la misma).

La crisis económica afectó de múltiples maneras a la población, pero el desempleo puede que sea el factor más determinante. En nuestro estudio, hallamos una asociación estadísticamente significativa entre el desempleo y la depresión mayor, lo que está en consonancia con numerosos estudios previos. Las cifras de paro en Andalucía durante los años de la crisis fueron de las más altas de Europa. Asimismo, varios autores han hallado

un empeoramiento del estado de salud, tanto física como mental, en la población española tras la crisis económica (Bartoll et al., 2013; Córdoba-Doña et al., 2015; Lopez-Bernal et al., 2014).

Sin embargo, no podemos establecer una relación casual entre ambas circunstancias y tampoco podemos hacer comparaciones directas dada la ausencia de estudios previos sobre la prevalencia de depresión mayor en la región.

Además del desempleo, el sexo femenino se halló asociado a la depresión mayor, tanto en el análisis bivariante como en el multivariante, confirmando los hallazgos de estudios previos (Bromet et al., 2011). A diferencia de lo ocurrido en el estudio piloto Granada, la inclusión del neuroticismo en el modelo multivariante no restó significación a la asociación entre depresión mayor y sexo femenino.

Las drogodependencias y la dependencia nicotínica también se encontraron asociadas a la depresión, mientras que la dependencia al alcohol no arrojó resultados significativos.

El maltrato infantil y los AVEs también fueron factores significativamente asociados al trastorno. El maltrato infantil, y especialmente los abusos sexuales, es uno de los factores psicosociales más consistentemente asociados con la depresión mayor (físico, psicológico y sexual). Los AVE también han sido relacionados con la depresión, aunque de forma algo menos consistente (Stegenga et al., 2012). Asimismo, la combinación de distintas experiencias traumáticas pueden interactuar de forma sinérgica: en un estudio, se halló una notable potenciación en el riesgo cuando se daban conjuntamente los antecedentes de maltrato infantil y la presencia de un AVE en la edad adulta (Power et al., 2012). Este efecto sinérgico puede explicarse por medio de la teoría de la indefensión aprendida, según la cual sujeto sometido repetidamente a un estímulo negativo, frente al cual no puede

defenderse, perdería la capacidad de afrontamiento ante adversidades futuras (Vollmayr & Gass, 2013).

El neuroticismo como dimensión de la personalidad también se asoció a la depresión. La personalidad del sujeto, tanto en su vertiente sana (rasgos de personalidad) como en la patológica (trastornos de personalidad), también influye en la probabilidad de enfermar, por vías probablemente relacionadas con la interacción social. Una forma de interacción positiva favorece el establecimiento de relaciones sociales sólidas, creando una adecuada red de apoyo. Además, la personalidad del sujeto determina en gran parte los recursos de afrontamiento ante situaciones adversas (Roohafza et al., 2016).

6.4 Variables de salud física asociadas a la depresión mayor

Enfermedades físicas crónicas

La elevada comorbilidad entre la depresión mayor y las enfermedades físicas crónicas hace necesaria un abordaje más completo del paciente en la práctica clínica, así como una adecuada coordinación entre los distintos servicios.

El bajo porcentaje de sujetos con depresión mayor que recibe tratamiento antidepresivo puede estar indicando un infradiagnóstico.

Con respecto a las variables antropométricas, la diferencias de género en la asociación de la depresión con la obesidad apuntan a la importancia de los factores psicosociales en esta relación. Las distintas exigencias y estándares de belleza impuestas al sexo femenino pueden derivar en pérdida de autoestima y alteraciones en la imagen corporal.

Casi la mitad de la población andaluza padecía una enfermedad física crónica. La ya de por sí preocupantemente elevada prevalencia de depresión mayor se incrementó considerablemente en los sujetos que padecían una enfermedad física crónica, afectando a casi una de cada diez personas.

Nuestros resultados coinciden con los de estudios previos realizados en España y Europa, que han mostrado una elevada comorbilidad físicas entre los pacientes con depresión mayor (Moussavi et al., 2007; Egede et al., 2008; Farmer et al., 2008; Stegmann et al., 2010; Gabilondo et al., 2012; Meng & D'Arcy, 2014).

Los resultados de las World Mental Health Surveys, basados en una muestra de 245,404 sujetos de 60 países, mostraron una asociación entre la depresión y cuatro enfermedades crónicas: angina, artritis, asma y diabetes (Moussavi et al., 2007). En un estudio de 2008, varias enfermedades, como la úlcera gástrica, la rinitis alérgica, la artritis, las enfermedades de la tiroides, la hipertensión y el asma, fueron más frecuentes en personas con trastornos

depresivos recurrentes (Farmer et al., 2008). Con respecto a la población española, en un estudio transversal con una muestra de 2.121 personas no institucionalizadas se encontró que la depresión mayor estaba asociada con las enfermedades físicas crónicas y con la discapacidad (Gabilondo et al., 2012). La obesidad también se ha asociado con la depresión mayor en varios estudios (Gureje et al., 2012; Ohayon & Schatzberg, 2003).

La naturaleza transversal de nuestro estudio no permite establecer una relación causal entre depresión mayor y enfermedades físicas. Sin embargo, la evidencia previa sugiere que esta causalidad existe y que es fundamentalmente bidireccional (Druss et al., 2011; Meng & D'Arcy, 2014; Šprah et al., 2017). Un estudio prospectivo de 16 años de seguimiento descubrió que la presencia de enfermedades crónicas aumentaba el riesgo de padecer depresión mayor en un 50% (Meng & D'Arcy, 2014).

Existen varios mecanismos por los cuales las enfermedades orgánicas pueden predisponer a un estado depresivo y viceversa. Desde una perspectiva psicológica, las enfermedades físicas pueden ser una experiencia traumática que puede desencadenar un episodio depresivo en personas predispuestas (Helgeson y Zajdel, 2017). Sufrir de una condición física también puede limitar las oportunidades de participar en actividades colectivas, disminuyendo así la interacción social y el apoyo, elementos vitales para el bienestar psicológico (Durkheim, 1951; Berkman et al., 2000). A la inversa, las personas que sufren de depresión tienen más tendencia a llevar estilos de vida poco saludables. Practican menos ejercicio, tienen una dieta inadecuada y el consumo de sustancias también es más frecuente entre esta población (Degenhardt et al., 2001; Hamalainen et al., 2001).

Los factores biológicos, como la modificación de las vías inflamatorias y las alteraciones en el sistema inmunológico, también desempeñan un papel importante en esta conexión (Miller et al., 2009). La depresión tiene un efecto proinflamatorio, mientras que un mayor estado de inflamación favorece la aparición de síntomas depresivos (Miller et al., 2016;

Stewart et al., 2009). Se cree que este mecanismo es especialmente relevante para las enfermedades cardiovasculares (Nicholson et al., 2006; Williams et al., 2007), y apoya aún más la noción de una relación bidireccional entre la depresión y las condiciones físicas (Carney et al., 2002). La disfunción del eje hipotalámico-hipofisario también se ha propuesto como un mediador potencial para esta asociación (Farmer et al., 2008).

Centrándose en la asociación entre la depresión mayor y ciertas enfermedades específicas, el cáncer es un factor bien estudiado para la depresión (Burgess et al., 2005; Nge et al., 2011; Gilbert et al., 2012; Kim et al., 2013a). El pequeño tamaño de la muestra impidió que se pudiera analizar esta variable en el estudio de Gabilondo et al. (2012). Por tanto, nuestro estudio es el primer estudio comunitario en encontrar esta asociación en población española. La conciencia de un estado terminal en los casos incurables de cáncer es un factor psicológico que puede explicar plenamente el desencadenamiento de un episodio depresivo (Kim et al., 2013b). Los factores biológicos y genéticos también pueden estar involucrados en la relación (Gilbert et al., 2012; Kim et al., 2013a).

Algunos estudios comunitarios han encontrado una asociación entre la úlcera péptica y los síntomas depresivos (Goodwin y otros, 2007; Farmer y otros, 2008; Lim y otros, 2014; Hsu y otros, 2015). Un estudio retrospectivo realizado en 2013 con datos de 19 países, incluido España, encontró que la depresión mayor aumentaba el riesgo de desarrollar úlcera péptica (Scott et al., 2013). Se cree que la dependencia a la nicotina y al alcohol, que son más comunes en personas deprimidas, desempeñan un papel clave en esta relación (Goodwin y otros, 2007; Pasco y otros, 2008; Lim y otros, 2014).

Existe evidencia limitada sobre la asociación entre la depresión mayor y los acúfenos. El acúfeno, la audición de un zumbido o un sonido similar en ausencia de estímulos externos, es una condición frecuente en la población general, y se cree que está muy influenciada por factores psicológicos (Erlandsson et al., 1992). Unos pocos estudios en contextos clínicos

han informado sobre un mayor riesgo de depresión mayor en pacientes con tinnitus (Harrop-Griffiths et al., 1987). A nivel poblacional, se ha hallado una asociación entre el tinnitus y formas no específicas de depresión en algunas partes del mundo, como los Estados Unidos o el Reino Unido (Shargorodsky et al., 2010; Loprinzi et al., 2013; McCormarck et al., 2015).

El vértigo es otra condición cuya relación con la depresión apenas se ha estudiado anteriormente. La asociación entre la depresión mayor y los diferentes tipos de vértigo se ha observado ocasionalmente en entornos clínicos (Kozak et al., 2016; Kozak et al., 2018v), pero los estudios poblacionales suelen explorar síntomas depresivos en lugar de trastornos depresivos específicos, y no hay evidencia previa disponible sobre esta asociación en la población española (Bruderer et al., 2017; Park et al., 2018). Entre los diferentes tipos de vértigo, el vértigo orgánico parece tener una asociación con la depresión mayor más intensa que otras formas de vértigo más benignas (Yuan et al., 2015; Goto et al., 2018). La ansiedad derivada del miedo a sufrir un episodio inesperado de vértigo, y las restricciones en la actividad de la vida diaria causadas por estos síntomas, pueden ser algunos de los factores involucrados en esta asociación (Kozak et al., 2018; Radziej et al., 2018). Además, el vértigo es un efecto secundario común de muchos antidepresivos, lo que puede empeorar el curso del trastorno y aumentar el deterioro funcional (Kikuchi et al., 2013).

La comorbilidad va más allá de tener dos o más enfermedades al mismo tiempo. Las enfermedades interactúan entre sí, empeorando el curso clínico del paciente y aumentando exponencialmente el número de interacciones farmacológicas, lo que limita las opciones terapéuticas (Sartorius, 2018). En consecuencia, la colaboración entre los diferentes servicios es fundamental para garantizar una asistencia sanitaria integral. Con demasiada frecuencia, esto no se logra, especialmente cuando la salud mental entra en juego.

Además de la posibilidad de interacciones farmacológicas, el tratamiento de las enfermedades físicas a menudo requiere que los pacientes sigan pautas específicas o lleven un estilo de vida más saludable, lo que puede ser difícil de realizar cuando se sufre depresión (Katon et al., 2003; Piette et al., 2007; Druss et al., 2011). A la inversa, el cumplimiento de la medicación antidepresiva puede verse obstaculizado en presencia de una enfermedad física. La frecuente estigmatización del paciente psiquiátrico se suma a este desafío clínico, hasta el punto de que los psiquiatras suelen ser el principal profesional sanitario al que recurren los pacientes con enfermedades mentales (Oosthuizen et al., 2007). Esta situación requiere un enfoque más holístico en el tratamiento de nuestros pacientes, tanto en el ámbito de la salud mental como en el resto de dimensiones de la práctica clínica.

Obesidad y otras variables antropométricas

En nuestro estudio, encontramos que la mayoría de variables antropométricas se asociaban con la depresión en mujeres pero no en varones. Varios estudios previos han encontrado una asociación entre la obesidad y la depresión (Anderson et al., 2007; Mather et al., 2009; Rivera et al., 2012; Rivera et al., 2017). En muchos de ellos, la asociación también dependía del género (Anderson et al., 2007; Mather et al., 2009; Tyrrell et al., 2018), lo cual podría ser el resultado de los diferentes estándares y exigencias respecto al peso corporal en hombres y en mujeres. Debido a la influencia cultural, las mujeres tienden a ser más sensibles a estas circunstancias que los varones, lo que explicaría la diferente asociación encontrada dependiendo del género (Tronieri et al., 2017). Aunque esta asociación diferencial apunta a una preponderancia de los factores psicológicos, la obesidad también tiene consecuencias biológicas, incluyendo su efecto proinflamatorio (Milaneschi et al., 2018; Ouakinin et al., 2018).

El peso bajo también se asoció con la depresión mayor en nuestro estudio, aunque solo en la muestra completa. El peso bajo es un factor poco explorado en relación con la depresión

mayor, pero los trastornos de la conducta alimentaria acompañados de peso bajo, como la anorexia nerviosa, han sido frecuentemente asociados con la depresión (Fernández-Aranda et al., 2007). Asimismo, la malnutrición es un factor que puede contribuir al desarrollo de depresión (Larrieu & Layé, 2018).

Uso de medicación

Sólo una quinta parte de los pacientes con depresión recibían tratamiento antidepresivo. Un porcentaje tan bajo pueden estar indicando un infradiagnóstico de la depresión mayor a nivel clínico. Existe evidencia de que la depresión mayor puede estar infratratada. Datos de las encuestas WMH de 23 países, incluyendo España, muestran que sólo un 16,5% de los sujetos que padecen depresión reciben un tratamiento mínimamente adecuado para su enfermedad. En esta serie de estudios, el porcentaje para la población española fue del 27% (Thornicroft et al., 2017). El acceso a un adecuado tratamiento puede estar dificultado en las personas con enfermedad mental, en parte debido al estigma asociado a la salud mental. La medicación también es un factor a tener en cuenta en la relación entre la depresión mayor y las enfermedades físicas crónicas. Numerosos tratamientos no psicofarmacológicos se han asociado con un riesgo incrementado de padecer depresión (Skovlund et al., 2016; Chiu et al., 2018), mientras que muchos psicotrópicos pueden tener efectos deletéreos sobre la salud física (Cascade et al., 2009; Hiles et al., 2016; Fenger-Grøn et al., 2018).

6.5 Asociación entre el ejercicio físico y la depresión mayor: resultados del estudio PISMA-ep

El ejercicio físico se asoció de forma inversa con la depresión mayor, con independencia de posibles factores de confusión, como el IMC. Nuestros resultados están en consonancia con los de estudios previos que han encontrado una asociación significativa entre ambas variables en poblaciones europeas (Pinto-Pereira et al., 2014; Hiles et al., 2017).

Diversos mecanismos podrían explicar esta asociación. Algunos autores han hallado que el ejercicio físico tiene propiedades neuroregenerativas, incrementando por ejemplo el factor neurotrófico BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) en distintas áreas cerebrales (Russo-Neustadt et al., 2004; Winter et al., 2007), si bien un reciente meta-análisis no encontró una asociación significativa entre la práctica del ejercicio físico y el incremento de BDNF en pacientes deprimidos (Kurebayashi & Otaki, 2018).

El tamaño del efecto aumentó con la intensidad del ejercicio.

El sistema inmunológico también puede estar involucrado en esta asociación. Se cree que las vías inflamatorias desempeñan un papel clave en las bases neurobiológicas de la depresión. Se han encontrado niveles plasmáticos elevados de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa o interleucina (IL) 6 en pacientes con depresión mayor (Dowlati et al., 2010). Parece que hay una asociación bidireccional entre la depresión mayor y la inflamación por la cual la depresión tendría un efecto proinflamatorio y un mayor estado de inflamación podría inducir síntomas depresivos (Miller et al., 2016; Stewart et al., 2009). Se piensa que este mecanismo está detrás de la relación entre la depresión y las enfermedades cardiovasculares, que también parece ser bidireccional (Nicholson et al., 2006; Williams et al., 2007). El ejercicio ha mostrado tener propiedades antiinflamatorias (Palmefors et al., 2014; Kayambu et al., 2015; Pedersen et

al., 2015). Esta disminución de la inflamación y del estrés oxidativo podría explicar los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el estado anímico, y puede que esté mediada por cambios en el sistema neuroinmune, como la inducción de la liberación de IL-10 y otras citoquinas antiinflamatorias (Eyre et al., 2011; Goldhammer et al., 2005).

La asociación entre la depresión mayor y el ejercicio físico tiene implicaciones potenciales para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad mental. Varios ensayos clínicos que investigaron el uso del ejercicio como una herramienta terapéutica encontraron que el ejercicio físico era un factor protector para la depresión (Lawlor & Hopker, 2001; Stathopoulou et al., 2006; Landers & Arent, 2007; Rethorst et al., 2009; Krogh et al., 2011; Kvam et al., 2016; Schuch et al., 2016; Morres et al., 2018). Sin embargo, al determinar la efectividad del ejercicio físico como una intervención terapéutica para la depresión mayor, se encuentra el problema de la alta tasa de abandono en sujetos gravemente deprimidos que participan en ensayos clínicos (Stubbs et al., 2016).

La intensidad del ejercicio influyó en la magnitud del efecto preventivo sobre la depresión mayor. Incluso el ejercicio ligero parece ser beneficioso, como lo demuestra nuestro estudio e investigaciones anteriores (Helgadóttir et al., 2016; Meyer et al., 2016). Sin embargo, un ejercicio más intenso tuvo un efecto de mayor tamaño en nuestro estudio, lo que también se ha encontrado en estudios anteriores (Rahman et al., 2018).

Aunque esta asociación debe confirmarse en estudios epidemiológicos, los resultados están avalados por la evidencia previa y la plausibilidad biológica. Nuestros hallazgos sugieren que el ejercicio físico podría ser una útil herramienta en la prevención y tratamiento de la depresión mayor, evitando los efectos secundarios derivados de los tratamientos tradicionales.

6.6 Fortalezas & limitaciones

Los estudios GranadΣp y PISMA-ep son las primeras encuestas de salud mental a gran escala llevadas a cabo en Andalucía. El estudio GranadΣp también es el primero en explorar las asociaciones genéticas de depresión mayor en esta población. Además, el estudio PSIMA-ep es la segunda encuesta de salud mental más grande realizada en la población española.

La prevalencia y los factores asociados a la depresión mayor no habían sido explorados previamente en la población andaluza. Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, la asociación entre la depresión mayor y algunas de las variables aquí consideradas, incluidas las variables antropométricas, el uso de medicación, y determinadas enfermedades físicas (anemia, epilepsia, enfermedad renal, enfermedad hepática, acúfenos y vértigo) no se había explorado previamente en la población española a nivel epidemiológico. El PISMA-ep es también el primer estudio que explora la asociación de ejercicio físico y depresión mayor en una gran muestra de población española no institucionalizada.

Nuestros hallazgos deben considerarse a la luz de ciertas limitaciones. El diseño transversal no permite establecer inferencias causales y las asociaciones deben confirmarse en estudios longitudinales. Además, las diferencias metodológicas dificultan la comparación de nuestros resultados con los estudios previos realizados en España y Europa, mientras que la ausencia de estudios similares en Andalucía impide una comparación temporal en la región.

Con respecto a las variables relacionadas con la salud física, el sesgo de indicación y la falta de información sobre agentes farmacológicos específicos son otras limitaciones a tener en cuenta.

Respecto a los análisis genéticos, otra limitación de nuestro estudio es el desequilibrio de los datos obtenidos por genotipado y el tamaño relativamente pequeño para los estudios genéticos, que típicamente requieren de un gran tamaño muestral para establecer conclusiones. También es importante tener en cuenta que nuestra muestra estaba compuesta únicamente por caucásicos, lo que circunscribe la aplicación de nuestros hallazgos.

También es necesario hacer notar algunas limitaciones con respecto a nuestra principal herramienta diagnóstica: la versión empleada de la entrevista MINI (5.0) no permite registrar la duración de los episodios depresivos, ni la prevalencia de depresión mayor a lo largo de la vida. Tampoco podemos descartar una sobreestimación de las cifras de depresión mayor, ya que diversos estudios han mostrado que las escalas psicométricas en general presentan a una mayor sensibilidad que especificidad, con el consiguiente riesgo de falsos positivos. Finalmente, los pacientes con una enfermedad mental pueden ser más reacios a participar, lo que puede resultar en un sesgo de selección.

7a. Conclusiones

- 1) La depresión mayor es una enfermedad mental de elevada prevalencia en la provincia de Granada, afectando a uno de cada veinte habitantes.
- 2) Los antecedentes familiares de enfermedad mental, el deterioro cognitivo, el mal estado de salud, el neuroticismo, los AVEs y el consumo de cannabis fueron los principales factores asociados a la depresión en la provincial de Granada.
- 3) La prevalencia en el conjunto de Andalucía es ligeramente mayor que en la provincia de Granada y mayor a la esperada teniendo en cuenta estudios anteriores realizados en población española. La crisis económica y las características intrínsecas a la población de estudio podrían estar relacionadas con estas diferencias, si bien las diferencias metodológicas impiden una comparación directa de los resultados.
- 4) El sexo femenino, el desempleo, y estado civil separado/divorciado/viudo fueron los principales factores sociodemográficos asociados a la depresión en Andalucía. Entre los factores psicosociales, los antecedentes familiares psiquiátricos, el neuroticismo, los acontecimientos vitales estresantes, la dependencia nicotínica y otras drogodependencias también se asociaron significativamente con la depresión mayor.
- 5) La depresión mayor está relacionada con un peor estado de salud física, mayor frecuencia de enfermedades físicas crónicas y mayor uso de medicación. La elevada comorbilidad entre la depresión mayor y las enfermedades físicas crónicas hace necesario un abordaje más completo del paciente en la práctica clínica.

- 6) Menos de un 25% de los sujetos con depresión mayor recibe tratamiento antidepresivo, lo que puede estar indicando un infradiagnóstico.
- 7) Distintas variables antropométricas estuvieron asociadas con la depresión mayor. La asociación fue distinta dependiendo del género: el sobrepeso, la obesidad y el incremento en el IMC estaban asociados con la depresión mayor en las mujeres, pero no en los varones, lo que sugiere una gran influencia de los factores psicosociales en esta relación.
- 8) El ejercicio físico se asoció de forma inversa con la depresión mayor. El tamaño del efecto aumentó con la intensidad del ejercicio. Nuestros hallazgos sugieren que el ejercicio físico podría ser una útil herramienta en la prevención y tratamiento de la depresión mayor, evitando los efectos secundarios derivados de los tratamientos tradicionales.
- 9) El score de riesgo genético construido con 50 SNPs mostró un aceptable valor predictivo para la depresión mayor. Nuestros resultados contribuyen a la evidencia de una vulnerabilidad genética para la depresión y suponen un paso más hacia la caracterización genética de los trastornos mentales. Se necesita avanzar en la investigación para que esta tecnología pueda ser aplicada tanto en la salud pública como en la práctica clínica.

7b. Conclusions

- 1) Major depression is a highly prevalent condition in the Granada population, affecting just over 1 in every 20 people at the time data were collected.
- 2) Major depression is a highly prevalent mental disorder in the community-dwelling adult population of Andalusia, and is also slightly higher than in the province of Granada. Prevalence in this area is higher than expected considering previous reports in the Spanish population. The economic recession and the cultural idiosyncrasies of the region may help explain this result, although methodological differences preclude a direct comparison of our results with those of previous studies.
- 3) Major depression was significantly more prevalent in women than in men. Other sociodemographic factors associated with major depression were being separated, divorced or widowed, being a homemaker, unemployment, retirement, incapacitation, and having a lower educational level.
- 4) Family history of mental illness, cognitive impairment, neuroticism, LTEs and cannabis use were significantly associated with major depression.
- 5) Major depression was associated with several physical-health related variables, including chronic physical conditions, poorer general health status, and increased use of non-psycho pharmacological medication. The high rates of comorbidity between major depression and chronic physical conditions call for a more holistic management of the patient in the clinical practice.

- 6) Only a fifth of participants with major depression were under antidepressant treatment, which may be indicating underdiagnosis.
- 7) Anthropometric variables were differently associated with major depression depending on the gender. In women, overweight, obesity and higher BMI were correlates for major depression, while this correlation did not appear in men, suggesting a strong influence of psychosocial factors on this relationship.
- 8) We found an inverse association between practice of physical exercise and major depression. The effect of this association increased with the intensity of exercise. Our findings support the potential of physical exercise as a preventive and therapeutic strategy in the management of major depression.
- 9) The genetic risk score constructed with 50 SNPs showed an acceptable predictive value for major depression. Our findings add to the evidence of a genetic vulnerability for major depression. Further research is needed to implement this technology in clinical and public health settings.

8. Financiación

Los estudios GranadΣp y PISMA-ep han sido apoyados económicamente por un subsidio de la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía (10-CTS-6682), así como por una beca de excelencia del Servicio Andaluz de Salud. El doctorando, el director y la codirectora no han recibido ninguna remuneración a título personal.

9. Referencias

- Aarts, N., Zuurbier, L., Noordam, R., Hofman, A., Tiemeier, H., Stricker, B., & Visser, L. (2016). Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Sleep Quality: A Population-Based Study. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 12(07), 989-995. doi:10.5664/jcsm.5932
- Ackerknecht, E., & Maljuri, A. (1993). Breve historia de la psiquiatría. Valencia: Seminari d'estudis sobre la ciència.
- Álamo-González, C., & López-Muñoz, F. (2007). Historia de la psicofarmacología. Madrid: Médica Panamericana.
- Ali, G., Ryan, G., & De Silva, M. (2016). Validated Screening Tools for Common Mental Disorders in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 11(6), e0156939.
- Allan, N., Conner, K., Pigeon, W., Gros, D., Salami, T., & Stecker, T. (2017). Insomnia and suicidal ideation and behaviors in former and current U.S. service members: Does depression mediate the relations?. *Psychiatry Research*, 252, 296-302. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.009
- Álvarez, J.M., & De la Peña-Esbrí, J.J. (2006). Sombras y luces de la melancolía. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 26(2).
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, 4th edition, text revision. Washington: American Psychiatric Press.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*, 5th edition. Arlington: American Psychiatric Press.
- Anderson, S., Cohen, P., Naumova, E., Jacques, P., & Must, A. (2007). Adolescent Obesity and Risk for Subsequent major depression and Anxiety Disorder: Prospective Evidence. *Psychosomatic Medicine*, 69(8), 740-747. doi: 10.1097/psy.0b013e31815580b4
- Andre, K., Kampman, O., Viikki, M., Illi, A., Setälä-Soikkeli, E., Poutanen, O. et al. (2013). TPH1A218C polymorphism and temperament in major depression. *BMC Psychiatry*, 13(1). doi: 10.1186/1471-244x-13-118
- Aristóteles. (2014). *Poética*. Madrid: Alianza Editorial.
- Ayuso-Mateos, J. (2001). Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *The British Journal Of Psychiatry*, 179(4), 308-316.

- Ballard, E., Vande Voort, J., Bernert, R., Luckenbaugh, D., Richards, E., & Niciu, M. et al. (2016). Nocturnal Wakefulness Is Associated With Next-Day Suicidal Ideation in major depression and Bipolar Disorder. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 825–831. doi: 10.4088/jcp.15m09943
- Ban, T. (2001). Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *Journal Of Neural Transmission*, 108(6), 707-716. doi: 10.1007/s007020170047
- Barkow, K. (2003). Risk factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study. *Journal Of Affective Disorders*, 76(1-3), 157-169.
- Bartoll, X., Palència, L., Malmusi, D., Suhrcke, M., & Borrell, C. (2013). The evolution of mental health in Spain during the economic crisis. *European Journal Of Public Health*, 24(3), 415-418.
- Baune, B., Adrian, I., Arolt, V., & Berger, K. (2006). Associations between Major Depression, Bipolar Disorders, Dysthymia and Cardiovascular Diseases in the General Adult Population. *Psychotherapy And Psychosomatics*, 75(5), 319-326.
- Beckman, G., Beckman, L., Cedergren, B., Perris, C., Strandman, E. (1978). Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Human Heredity*, 28(1):41-7.
- Bellos, S., Skapinakis, P., Rai, D., Zitko, P., Araya, R., & Lewis, G. et al. (2013). Cross-cultural patterns of the association between varying levels of alcohol consumption and the common mental disorders of depression and anxiety: Secondary analysis of the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Drug And Alcohol Dependence*, 133(3), 825-831.
- Bernert, R., Hom, M., Iwata, N., Joiner, T. (2017). Objectively Assessed Sleep Variability as an Acute Warning Sign of Suicidal Ideation in a Longitudinal Evaluation of Young Adults at High Suicide Risk. *Journal Of Clinical Psychiatry*, 78(06), e678–e687.
- Berrios, G., & Porter, R. (2012). *Una historia de la psiquiatría clínica*. Madrid: Triacastela. (Publicado originalmente en 1999).
- Biddle, S., Fox, K. and Boutcher, S. (2003). *Physical activity and psychological well-being*. London: Routledge.
- Bijlsma, M., Tarkiainen, L., Myrskylä, M., & Martikainen, P. (2017). Unemployment and subsequent depression: A mediation analysis using the parametric G-formula. *Social Science & Medicine*, 194, 142-150.

- Bishop, T., Ashrafioun, L., & Pigeon, W. (2018). The Association Between Sleep Apnea and Suicidal Thought and Behavior. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 79(1), 17m11480. doi: 10.4088/jcp.17m11480
- Blank, M., Zhang, J., Lamers, F., Taylor, A., Hickie, I., Merikangas, K. (2015). Health Correlates of Insomnia Symptoms and Comorbid Mental Disorders in a Nationally Representative Sample of US Adolescents. *Sleep*, 38(2), 197–204.
- Bobes-García, J. (2006). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Barcelona, Spain: Ars Medica.
- Boerema, A.M., Ten Have, M., Kleiboer, A., de Graaf, R., Nuyen, J., Cuijpers, P., et al. (2017). Demographic and need factors of early, delayed and no mental health care use in major depression: a prospective study. *BMC Psychiatry*, 17, 367.
- Bonomi, A. (2009). Medical and Psychosocial Diagnoses in Women With a History of Intimate Partner Violence. *Archives Of Internal Medicine*, 169(18), 1692.
- Bortolasci, C., Vargas, H., Souza-Nogueira, A., Barbosa, D., Moreira, E., & Nunes, S. et al. (2014). Lowered plasma paraoxonase (PON)1 activity is a trait marker of major depression and PON1 Q192R gene polymorphism–smoking interactions differentially predict the odds of major depression and bipolar disorder. *Journal Of Affective Disorders*, 159, 23-30.
- Bourdon, K., Rae, D., Locke, B., Narrow, W., & Regier, D. (1992). Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Reports*, 107:663–68.
- Briggs, F., Bartlett, S., Goldstein, B., Wang, J., McCauley, J., & Zuvich, R. et al. (2010). Evidence for CRHR1 in multiple sclerosis using supervised machine learning and meta-analysis in 12 566 individuals. *Human Molecular Genetics*, 19(21), 4286-4295. doi: 10.1093/hmg/ddq328
- Bromet, E., Andrade, L., Hwang, I., Sampson, N., Alonso, J., De Girolamo, G. et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1). doi: 10.1186/1741-7015-9-90
- Bruderer, S., Bodmer, D., Stohler, N., Jick, S., & Meier, C. (2017). Population-Based Study on the Epidemiology of Ménière's Disease. *Audiology And Neurotology*, 22(2), 74-82. doi: 10.1159/000475875
- Brugha, T. P. Bebbington, C. Tennant, Hurry, J. (1985). The list of threatening experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat *Psychological Medicine*, 15 pp. 189-194

- Bunting, B., Murphy, S., O'Neil, S., Ferry, F. (2013). Prevalence and treatment of 12-month DSM-IV disorders in the Northern Ireland study of health and stress. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48:81–93.
- Burgess, C., Cornelius, V., Love, S., Graham, J., Richards, M., & Ramirez, A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ*, 330(7493), 702. doi: 10.1136/bmj.38343.670868.d3
- Burton, R. (2008). *The Anatomy of melancholy*. Charlestown, SC: Bibiobazaar. Publicado originalmente en 1621.
- Calvó-Perxas, L., Garre-Olmo, J., & Vilalta-Franch, J. (2015). Prevalence and sociodemographic correlates of depressive and bipolar disorders in Catalonia (Spain) using DSM-5 criteria. *Journal Of Affective Disorders*, 184, 97-103
- Carney, R., Freedland, K., Miller, G., & Jaffe, A. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. *Journal Of Psychosomatic Research*, 53(4), 897-902. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00311-2
- Cascade, E., Kalali, A.H., Kennedy, S.H. (2009). Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)*, Feb;6(2),16-8.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301(5631), 386-389. doi: 10.1126/science.1083968
- Cautin, R.L. (2011). A century of psychotherapy, 1860–1960. In J. C. Norcross, G. R. VandenBos, & D. K. Freedheim (Eds.), *History of psychotherapy: Continuity and change* (pp. 3-38). Washington, DC., US: American Psychological Association
- Cervilla, J. (2017) Trastornos afectivos. In J. Cervilla, *Compendio de psiquiatría* (pp.245-267). Granada: Avicam.
- Cervilla, J. A., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., Rivera, M., Ibáñez-Casas, I., Molina, E., ... Gutiérrez, B. (2016). Protocolo y metodología del estudio epidemiológico de la salud mental en Andalucía: PISMA-ep. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(4), 185–194. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2015.11.004>.
- Cervilla, J., Gutiérrez, B., Rodríguez-Barranco, M., Ibanez-Casas, I., Pérez-García, M., & Valmisa, E. et al. (2018). A Cross-Sectional Study on the Prevalence and Risk Correlates of Mental Disorders. *The Journal Of Nervous And Mental Disease*, 1. doi: 10.1097/nmd.0000000000000873

- Chan, A., von Mühlen, D., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2009). Regular alcohol consumption is associated with increasing quality of life and mood in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Maturitas*, 62(3), 294-300.
- Chang, C., Chang, H., Fang, W., Chang, T., & Huang, S. (2017). Gender-specific association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR and rs25531) and neuroticism, anxiety and depression in well-defined healthy Han Chinese. *Journal Of Affective Disorders*, 207, 422-428.
- Chen, J., Cai, Y., Cong, E., Liu, Y., Gao, J., & Li, Y. (2014). Childhood sexual abuse and the development of recurrent major depression in chinese women. *PLOS One*, 9(1).
- Chen, M., Su, T., Chen, Y., Hsu, J., Huang, K., & Chang, W. et al. (2014). Higher risk of developing major depression and bipolar disorder in later life among adolescents with asthma: A nationwide prospective study. *Journal Of Psychiatric Research*, 49, 25-30.
- Chen, Y., Bennett, D., Clarke, R., Guo, Y., Yu, C., & Bian, Z. (2016). Patterns and correlates of major depression in Chinese adults: a cross-sectional study of 0.5 million men and women. *Psychological Medicine*, 47(05), 958-970.
- Chien, I., Wu, E., Lin, C., Chou, Y., & Chou, P. (2012). Prevalence of diabetes in patients with major depressive disorder: a population-based study. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 569-575.
- Ching-López, A., Cervilla, J., Rivera, M., Molina, E., McKenney, K., & Ruiz, I. et al. (2015). Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, 2743. doi: 10.2147/ndt.s90369
- Chiu, H., Lee, H., Chen, P., Lai, Y., & Tu, Y. (2018). Associations between sleep duration and suicidality in adolescents: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. doi: 10.1016/j.smrv.2018.07.003
- Cho, M., Seong, S., Park, J., Chung, I., Lee, Y., & Bae, A. et al. (2015). Prevalence and Correlates of DSM-IV Mental Disorders in South Korean Adults: The Korean Epidemiologic Catchment Area Study 2011. *Psychiatry Investigation*, 12(2), 164.
- Choy, Y., Fyer, A., & Goodwin, R. (2007). Specific phobia and comorbid depression: a closer look at the National Comorbidity Survey data. *Comprehensive Psychiatry*, 48(2), 132-136.
- Cipriani, A., Furukawa, T., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L., & Ogawa, Y. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of

- adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357-1366. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32802-7
- Colina, F. (2013). *Sobre la locura*. Valladolid: Cuatro.
- Collin, C., Benson, N., Ginsburg, J., Grand, V., Lazyan, M., Weeks, M. (2012). Psicoterapia. In: C. Collin, N. Benson, J. Ginsburg, V. Grand, M. Lazyan, M. Weeks. (2012). *El libro de la psicología* (pp. 88-155). Madrid: Akal.
- Cooke-Bailey, J., & Igo, R. (2016). Genetic Risk Scores. *Current Protocols In Human Genetics*, 1.29.1-1.29.9. doi: 10.1002/cphg.20
- Córdoba-Doña, J., San Sebastián, M., Escolar-Pujolar, A., Martínez-Faure, J., & Gustafsson, P. (2014). Economic crisis and suicidal behaviour: the role of unemployment, sex and age in Andalusia, Southern Spain. *International Journal For Equity In Health*, 13(1), 55.
- Courtet, P., Picot MC., Bellivier F., Torres S., Jollant F., Michelon C., Castelnau D., Astruc B., Buresi C., Malafosse A. (2004). Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biological Psychiatry*, Jan 1;55(1):46-51.
- Courtet, P., & López-Castroman, J. (2017). Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*, 16(3): 317–318. doi:10.1002/wps.20460
- Cuijpers, P., Cristea, I., Karyotaki, E., Reijnders, M., & Huibers, M. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15(3), 245-258. doi: 10.1002/wps.20346
- Currie, S., & Wang, J. (2004). Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107(1), 54-60.
- Darwin, C. (1872). *The expression of the Emotions in Man and Animals*. Londres, Reino Unido: John Murray.
- De Graaf, R., Ten Have, M., van Gool, C., & van Dorsselaer, S. (2011). Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology*, 47(2), 203-213.
- De Hert, M., Correll, C., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., & Asai, I. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10(1), 52-77. doi: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
- Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2001). Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: a comparison of their associations with other drug use and use disorders,

affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*, 96(11), 1603-1614. doi: 10.1046/j.1360-0443.2001.961116037.x

Dell'Osso, L., Massimetti, G., Conversano, C., Bertelloni, C., Carta, M., Ricca, V., & Carmassi, C. (2014). Alterations in circadian/seasonal rhythms and vegetative functions are related to suicidality in DSM-5 PTSD. *BMC Psychiatry*, 14(1). doi: 10.1186/s12888-014-0352-2

Deyessa, N., Berhane, Y., Alem, A., Ellsberg, M., Emmelin, M., Hogberg, U., & Kullgren, G. (2009). Intimate partner violence and depression among women in rural Ethiopia: a cross-sectional study. *Clinical Practice And Epidemiology In Mental Health*, 5(1), 8.

Docter, P. (2015). *Inside out* [Del revés]. Pixar studios.

Don Richardson, J., King, L., St. Cyr, K., Shnaider, P., Roth, M., & Ketcheson, F. et al. (2018). Depression and the relationship between sleep disturbances, nightmares, and suicidal ideation in treatment-seeking Canadian Armed Forces members and veterans. *BMC Psychiatry*, 18(1). doi: 10.1186/s12888-018-1782-z

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. and Lanctôt, K. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), pp.446-457.

Dudbridge, F., Pashayan, N., & Yang, J. (2017). Predictive accuracy of combined genetic and environmental risk scores. *Genetic Epidemiology*, 42(1), 4-19. doi: 10.1002/gepi.22092

Duman, R. (2008). Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000research*, 7,659.

Duncan, W., Slonena, E., Hejazi, N., Brutsche, N., Yu, K., Park, L. (2007). Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. *Biological Psychiatry*, 82(5):361-369.

Egede, L. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29(5), 409-416.

Egede, L. (2008). Depression: greater effect on overall health than angina, arthritis, asthma or diabetes. *Evidence-Based Mental Health*, 11(2), 57-57.

Eikelenboom, M., Beekman A., Penninx B., Smit J. (2018). A 6-year longitudinal study of predictors for suicide attempts in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 1–11. doi:10.1017/s0033291718001423

Emslie, G., Kennard, B., Mayes, T., Nakonezny, P., Zhu, L., & Tao, R. et al. (2012). Insomnia Moderates Outcome of Serotonin-Selective Reuptake Inhibitor Treatment in Depressed

- Youth. *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*, 22(1), 21-28. doi: 10.1089/cap.2011.0096
- Engleman, E.A., Wong, D.T., & Bymaster, F.P. (2007). Antidepresivos (III). El triunfo de la políptica de diseño racional de psicofármacos: descubrimiento de la fluoxetina e introducción clínica de los ISRS. In: C. Álamo & F. López-Muñoz. (2007). *Historia de la psicofarmacología* (pp. 719-746). Madrid: Médica Panamericana.
- Erbes, C.R., Stinson, R., Kuhn, E., Polusny, M., Urban, J., Hoffman, J., Ruzek, J.I., Stepnowsky, C., Thorp, S.R. (2014). Access, utilization, and interest in mHealth applications among veterans receiving outpatient care for PTSD. *Military Medicine*, 179(11), 1218-1222. doi: 10.7205/MILMED-D-14-00014.
- Erlandsson, S., Hallberg, L., & Axelsson, A. (1992). Psychological and Audiological Correlates of Perceived Tinnitus Severity. *International Journal Of Audiology*, 31(3), 168-179. doi: 10.3109/00206099209072912
- Esquirol, J.E. (1819). *Dictionnaire des sciences médicales, par une Société de Médecins et de Chirurgiens*, T. XXXII., Méd-Més, Paris, Panckoucke, p. 148.
- Ewing, J.A. (1984). Detecting alcoholism. The CAGE Questionnaire. *JAMA.*, 252, 1905-1907.
- Eyre, H., & Baune, B. (2012). Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(2), 251-266.
- Fagniart, M., Reynaert, C., Jacques, D., Lepièce, B., & Zdanowicz, N. (2016). Depression, gender and cellular immunity: influence of gender and severity of depression on the cellular immunity. *Psychiatria Danubina*, 28(1), 179-182.
- Fangmann, P., & Assion, H.J. (2007). Antidepresivos (II). La imipramina y el origen de los fármacos antidepresivos: de los antihistamínicos a los antidepresivos heterocíclicos. In: C. Álamo & F. López-Muñoz. (2007). *Historia de la psicofarmacología* (pp. 701-717). Madrid: Médica Panamericana.
- Fania, C., Arosio, B., Capitanio, D., Torretta, E., Gussago, C., & Ferri, E. et al. (2017). Protein signature in cerebrospinal fluid and serum of Alzheimer's disease patients: The case of apolipoprotein A-1 proteoforms. *PLOS ONE.*, 12(6), e0179280. doi: 10.1371/journal.pone.0179280
- Farmer, A., Korszun, A., Owen, M., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. et al. (2008). Medical disorders in people with recurrent depression. *British Journal Of Psychiatry*, 192(05), 351-355. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038380

- Ferguson, C. (2018). 13 Reasons Why Not: A Methodological and Meta-Analytic Review of Evidence Regarding Suicide Contagion by Fictional Media. *Suicide And Life-Threatening Behavior*. doi: 10.1111/sltb.12517
- Fergusson, D., Boden, J., & Horwood, L. (2009). Tests of Causal Links Between Alcohol Abuse or Dependence and Major Depression. *Archives Of General Psychiatry*, 66(3), 260.
- First, M., Rebello, T., Keeley, J., Bhargava, R., Dai, Y., & Kulygina, M. et al. (2018). Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry*, 17(2), 187-195. doi: 10.1002/wps.20525
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Firth, J., Torous, J., Nicholas, J., Carney, R., Pratap, A., Rosenbaum, S., & Sarris, J. (2017). The efficacy of smartphone-based mental health interventions for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry*, 16(3), 287-298. doi: 10.1002/wps.20472
- Fodor, L.A., Coteș, C.D., Cuijpers, P., Szamoskozi, Ș., David D., Cristea, I.A. (2018). The effectiveness of virtual reality based interventions for symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Scientific Reports*, 8, 10323.
- Foucault, M. (1988). *Madness and civilization*. New York: Vintage Books. (Publicado originalmente en 1961).
- Freud, S. (1976a). Manuscrito G. Melancolía. In: S. Freud. (1976). *Obras Completas*. Buenos Aires, Amorrortu, p. 240. (Publicado originalmente en 1895).
- Freud, S. (1976b). Duelo y melancolía. In: S. Freud. (1976). *Obras Completas*. Buenos Aires, Amorrortu, p. 240. (Publicado originalmente en 1917).
- Frielingsdorf, H., Bath, K.G., Soliman, F., Difede, J., Casey, B.J., Lee, F.S. (2010). Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Science*, 1208, 150–7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05722.x
- Gabbard, G. (2006). *Psiquiatría psicodinámica en la práctica clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Publicado originalmente en 1990).
- Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J., Fernández, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *Journal Of Affective Disorders*, 120(1-3), 76-85.

- Gabilondo, A., Vilagut, G., Pinto-Meza, A., Haro, J., & Alonso, J. (2012). Comorbidity of major depressive episode and chronic physical conditions in Spain, a country with low prevalence of depression. *General Hospital Psychiatry*, 34(5), 510-517. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2012.05.005
- Gallego, M., Virshup, D.M. (2007). Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nature Reviews in Molecular and Cellular Biology*, 8, 139-48. doi: 10.1038/nrm2106
- Galper, D., Trivedi, M., Barlow, C., Dunn, A., & Kampert, J. (2006). Inverse Association between Physical Inactivity and Mental Health in Men and Women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(1), pp.173-178.
- Gandek, B., Ware, J., Aaronson, N., Apolone, G., Bjorner, J., & Brazier, J. et al. (1998). Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries. *Journal Of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1171-1178. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00109-7
- Gatt, J.M., Burton, K.L., Williams, L.M., Schofield, P.R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *Journal of Psychiatric Research*, 60:1-13. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.014
- Gelaye B., Addae G., Neway B., Larrabure-Torrealva G., Qiu C., Stoner L et al. Poor sleep quality, antepartum depression and suicidal ideation among pregnant women. *Journal Of Affective Disorders* 2017;209:195-200.
- Gelaye B., Okeiga J., Ayantoye I., Berhane H., Berhane Y, Williams M. Association of suicidal ideation with poor sleep quality among Ethiopian adults. *Sleep Breath* 2016;20(4):1319-1326.
- Gilbert, J., Haman, K., Dietrich, M., Blakely, R., Shelton, R., & Murphy, B. (2011). Depression in patients with head and neck cancer and a functional genetic polymorphism of the serotonin transporter gene. *Head & Neck*, 34(3), 359-364. doi: 10.1002/hed.21744
- Gizatullin, R., Zaboli, G., Jönsson, E., Åsberg, M., & Leopardi, R. (2006). Haplotype Analysis Reveals Tryptophan Hydroxylase (TPH) 1 Gene Variants Associated with Major Depression. *Biological Psychiatry*, 59(4), 295-300. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.034
- Goldney, R., Eckert, K., Hawthorne, G., & Taylor, A. (2010). Changes in the Prevalence of Major Depression in an Australian Community Sample Between 1998 and 2008. *Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry*, 44(10), 901-910.

- Goldstein, T., Bridge, J., & Brent, D. (2008). Sleep disturbance preceding completed suicide in adolescents. *Journal Of Consulting And Clinical Psychology*, 76(1), 84-91. doi: 10.1037/0022-006x.76.1.84
- Gonda, X., Sharma, S., & Tarazi, F. (2018). Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opinion On Drug Discovery*, 1-9. doi: 10.1080/17460441.2019.1546691
- Goodwin, R., Keyes, K., Stein, M., & Talley, N. (2009). Peptic Ulcer and Mental Disorders Among Adults in the Community: The Role of Nicotine and Alcohol Use Disorders. *Psychosomatic Medicine*, 71(4), 463-468. doi: 10.1097/psy.0b013e3181988137
- Goto, F., Sugaya, N., Arai, M., & Masuda, K. (2018). Psychiatric disorders in patients with intractable dizziness in the department of otolaryngology. *Acta Oto-Laryngologica*, 138(7), 646-647. doi: 10.1080/00016489.2018.1429652
- Gouin, J.P., Connors, J., Kiecolt-Glaser, J.K., Glaser, R., Malarkey, W.B., Atkinson, C., et al. (2010). Altered expression of circadian rhythm genes among individuals with a history of depression. *Journal Of Affective Disorders*, 126, 161–6. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.002
- Graaf, R., Have, M., Gool, C., Dorsselaer, S. (2012). Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47:203–213.
- Gunnell, D., Chang, S., Tsai, M., Tsao C., Wen, C. (2013). Sleep and suicide: an analysis of a cohort of 394,000 Taiwanese adults. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, 48(9), 1457–1465.
- Gureje, O., Uwakwe, R., Oladeji, B., Makanjuola, V., & Esan, O. (2010). Depression in adult Nigerians: Results from the Nigerian Survey of Mental Health and Well-being. *Journal Of Affective Disorders*, 120(1-3), 158-164.
- Gutiérrez, B., Bellón, J., Rivera, M., Molina, E., King, M., & Marston, L. et al. (2015). The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: a replication study. *Journal Of Psychiatry & Neuroscience*, 40(3), 187-196.
- Hamalainen, J. (2001). Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. *Journal Of Epidemiology & Community Health*, 55(8), 573-576. doi: 10.1136/jech.55.8.573

- Harrop-Griffiths, J., Katon, W., Dobie, R., Sakai, C., & Russo, J. (1987). Chronic tinnitus: Association with psychiatric diagnoses. *Journal Of Psychosomatic Research*, 31(5), 613-621. doi: 10.1016/0022-3999(87)90040-7
- Hasin, D., Goodwin, R., Stinson, F., & Grant, B. (2005). Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Archives Of General Psychiatry*, 62(10), 1097.
- Haslam, J. (1809) *Observations on Madness and Melancholy*. London: Callow.
- Hausner, H., Hajak, G., & Spießl, H. (2008). Gender differences in help-seeking behavior on two internet forums for individuals with self-reported depression. *Gender Medicine*, 5(2), 181-185.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. (2002). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal Of Neurochemistry*, 66(6), 2621-2624. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
- Helgadóttir, B., Hallgren, M., Ekblom, Ö., & Forsell, Y. (2016). Training fast or slow? Exercise for depression: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine*, 91, 123-131. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.08.011
- Helgeson, V., & Zajdel, M. (2017). Adjusting to Chronic Health Conditions. *Annual Review Of Psychology*, 68(1), 545-571. doi: 10.1146/annurev-psych-010416-044014
- Hiles, S., Révész, D., Lamers, F., Giltay, E., & Penninx, B. (2016). Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depression And Anxiety*, 33(8), 754-764. doi: 10.1002/da.22512
- Hodes, G.E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., Russo, S.J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*, 18, 1386–93. 10.1038/nn.4113
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5):477-501.
- Holshoe, J. (2009). Antidepressants and Sleep: A Review. *Perspectives in Psychiatric Care*, 45(3), 191–197.
- Hsu, C., Hsu, Y., Chang, K., Lee, C., Chong, L., & Lin, C. et al. (2015). Depression and the Risk of Peptic Ulcer Disease. *Medicine*, 94(51), e2333. doi: 10.1097/md.0000000000002333
- Huguet, A., Rao, S., & McGrath, P. (2016). A Systematic Review of Cognitive Behavioral Therapy and Behavioral Activation Apps for Depression. *PLoS ONE*, 11(5), e0154248. doi:10.1371/journal.pone.0154248

- Hung, C., Rivera, M., Craddock, N., Owen, M., Gill, M., & Korszun, A. et al. (2014). Relationship between obesity and the risk of clinically significant depression: Mendelian randomisation study. *British Journal Of Psychiatry*, 205(01), 24-28. doi: 10.1192/bjp.bp.113.130419
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). IHME., University of Washington, (2014). Available at: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd> [accessed 20.02.15]
- Instituto Nacional de Estadística, INE (2018). Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero. [online] Available at: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2852> [Accessed 5 Mar. 2018].
- Instituto Nacional de Estadística, INE (2018). Tasas de actividad, paro y empleo por provincia [online] Available at: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=3996> [Accessed 5 Mar. 2018].
- Jablensky, A. (2016). Psychiatric classifications: validity and utility. *World Psychiatry*, 15(1), 26-31.
- Jacobi, F., Höfler, M., Siegert, J., Mack, S., Gerschler, A., & Scholl, L. et al. (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *International Journal Of Methods In Psychiatric Research*, 23(3), 304-319.
- Jamison, K. (1996). *Una mente inquieta*. Barcelona: Tusquets
- Jang S., Lee K, Park E. Relationship Between Current Sleep Duration and Past Suicidal Ideation or Attempt Among Korean Adolescents. *Journal Of Prev Medicine Public Health*. 2013;46(6):329–335.
- Jang, W., Lee, B., Jeong, J., Sung, Y., Choi, M., & Song, P. et al. (2017). Overexpression of serum amyloid a 1 induces depressive-like behavior in mice. *Brain Research*, 1654, 55-65. doi: 10.1016/j.brainres.2016.09.003
- Janssen. (2019). Janssen Submits Esketamine Nasal Spray New Drug Application to U.S. FDA for Treatment-Resistant Depression. Retrieved from <https://www.janssen.com/janssen-submits-esketamine-nasal-spray-new-drug-application-us-fda-treatment-resistant-depression>
- Jonsson, B., & Bebbington, P. (1994). What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *The British Journal Of Psychiatry*, 164(5), 665-673.
- Juvenal (2011). *The Sixteen Satires of Juvenal*. Stilwell: Neeland Media LLC.
- Jylhä, P., Melartin, T., Rytsälä, H., & Isometsä, E. (2009). Neuroticism, introversion, and major depressive disorder-traits, states, or scars?. *Depression And Anxiety*, 26(4), 325-334.

- Kadri, N., Agoub, M., Gnaoui, S., Alami, K., Hergueta, T., & Moussaoui, D. (2005). Moroccan colloquial Arabic version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): qualitative and quantitative validation. *European Psychiatry*, 20(2), 193-195.
- Kayambu, G., Boots, R., & Paratz, J. (2015). Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 41(5), pp.865-874.
- Keats, J. (1975). *The poetical works of Keats*. Boston: Houghton Mifflin.
- Kendler, K., Gatz, M., Gardner, C., & Pedersen, N. (2006). Personality and Major Depression. *Archives Of General Psychiatry*, 63(10), 1113.
- Kessler, B., & Ustun, T.B. (2008). *The WHO world mental health surveys. Global perspectives of mental health surveys*. New York: Cambridge University Press.
- Kessler, R. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal Of Affective Disorders*, 74(1), 5-13.
- Kessler, R. (2012). The Costs of Depression. *Psychiatric Clinics Of North America*, 35(1), 1-14.
- Kessler, R., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., & Merikangas, K. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA.*, 289(23), 3095.
- Kessler, R., Gruber, M., Hettema, J., Hwang, I., Sampson, N., & Yonkers, K. (2007). Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychological Medicine*, 38(03).
- Kessler, R.C., McGonagle K.A., & Zhao, S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51:8–19.
- Kiejna, A., Piotrowski, P., Adamowski, T., Moskalewicz, J., Wciórka, J., & Stokwizewski, J. (2015). The prevalence of common mental disorders in the population of adult Poles by sex and age structure – an EZOP Poland study. *Psychiatria Polska*, 49, 15-27.
- Kierlin L., & Littner M. (2011). Parasomnias and Antidepressant Therapy: A Review of the Literature. *Frontiers of Psychiatry*, 11;2.
- Kikuchi, T., Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., & Mimura, M. (2013). Association between antidepressant side effects and functional impairment in patients with major depressive disorders. *Psychiatry Research*, 210(1), 127-133. doi: 10.1016/j.psychres.2013.05.007

- Kim, J., Park, H., & Kim, J. (2018). Alcohol use disorders and insomnia mediate the association between PTSD symptoms and suicidal ideation in Korean firefighters. *Depression And Anxiety*. doi: 10.1002/da.22803
- Kim, J.M., Stewart, R., Kim, S.Y, Kang, HJ., Jang, J.E., Kim, S.W., et al. (2013). A one year longitudinal study of cytokine genes and depression in breast cancer. *Journal Of Affective Disord*;148:57-65.
- Kim, S., Kim, J., Kim, S., Shin, I., Bae, K., & Shim, H. et al. (2013). Does awareness of terminal status influence survival and quality of life in terminally ill cancer patients?. *Psycho-Oncology*, n/a-n/a. doi: 10.1002/pon.3275
- Kim, S., Stewart, R., Kim, S., Yang, S., Kim, J., & Shin, I. (2012). Predictors of depression in Korean breast cancer patients: A one-year longitudinal study. *Asia-Pacific Psychiatry*, 4(4), 250-257. doi: 10.1111/j.1758-5872.2012.00197.x
- Kishi T., Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T., Okochi T., & Matsunaga S. (2011) . The CLOCK gene and mood disorders: a case-control study and meta-analysis. *Chronobiol International*, 28, 825–33. 10.3109/07420528.2011.609951
- Kleinberg, A., Aluoja, A., & Vasar, V. (2010). Point prevalence of major depression in Estonia. Results from the 2006 Estonian Health Survey. *European Psychiatry*, 25(8), 485-490.
- Kodaka, M., Matsumoto, T., Katsumata, Y., Akazawa, M., Tachimori, H., Kawakami, N. et al. (2014). Suicide risk among individuals with sleep disturbances in Japan: a case–control psychological autopsy study. *Sleep Medicine*, 15(4), 430-435. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.789
- Kohyama, J. (2016). Neural Basis of Brain Dysfunction Produced by Early Sleep Problems. *Brain Sciences*, 6(1), 5.
- Kounou, K., Bui, E., Dassa, K., Hinton, D., Fischer, L., & Djassoa, G. et al. (2012). Childhood trauma, personality disorders symptoms and current major depressive disorder in Togo. *Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology*, 48(7), 1095-1103.
- Koyawala N., Stevens J., McBee–Strayer S., Cannon E., & Bridge J. (2014). Sleep Problems and Suicide Attempts Among Adolescents: A Case–Control Study. *Behavioural Sleep Medicine*, 13(4), 285–295.
- Kozak, H., Dunder, M., Uca, A., Uguz, F., Turgut, K., Altas, M. et al. (2016). Anxiety, Mood, and Personality Disorders in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Noro Psikiyatri Arsivi*. doi: 10.5152/npa.2016.18143

- Kristova, J. (2017). *Sol negro. Depresión y melancolía*. Gerona: Wunderkammer. Original work published: 1987.
- Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. and Lawlor, D. (2010). The Effect of Exercise in Clinically Depressed Adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(04), pp.529-538.
- Kundu, Y.S., Aulchenko, C.M., van Duijn, A.C., & Janssens, J.W. (2011). PredictABEL: an R package for the assessment of risk prediction models. *European Journal of Epidemiology*, 4.
- Kurebayashi, Y. ,& Otaki, J. (2018). Does physical exercise increase Brain-Derived Neurotrophic Factor in Major Depressive Disorder? A meta-analysis. *Psychiatria Danubina*, 30(2), 129-135.
- Kvam, S., Kleppe, C., Nordhus, I., & Hovland, A. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 202, 67-86.
- Landers, D. M., & Arent, S. M. (2007). Physical activity and mental health. In G. Tenenbaum & R. C. Eklund. (2007). *Handbook of sport psychology*. Hoboken, N.J.: Wiley.
- Larrieu, T., & Layé, S. (2018). Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Frontiers In Physiology*, 9. doi: 10.3389/fphys.2018.01047
- Lawlor, D. (2001). The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ.*, 322(7289), 763-763.
- Lawrence, D., Hancock, K., & Kisely, S. (2013). The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ*, 346(may21,1), f2539-f2539. doi: 10.1136/bmj.f2539
- Leary, M.R. (2015). Emotional responses to interpersonal rejection. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, 17:435-441.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K. et al. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231.
- Lee, E., Cho, H., Olmstead, R., Levin, M., Oxman, M., & Irwin, M. (2013). Persistent Sleep Disturbance: A Risk Factor for Recurrent Depression in Community-Dwelling Older Adults. *Sleep*. doi: 10.5665/sleep.3128
- Lee, S. (2006). *Marvel Masterworks: Amazing Spider-Man 1962-63*. New York: Marvel. (Original work published: 1962).

- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., et al. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527–31. doi: 10.1126/science.274.5292.1527
- Lev-Ran, S., Roerecke, M., Le Foll, B., George, T., McKenzie, K., & Rehm, J. (2013). The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, 44(04), 797-810.
- Levinson D.F., Mostafavi S., Milaneschi Y., Rivera M., Ripke S., Wray N.R., & Sullivan P.F. (2014). Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biological Psychiatry*. 2014 Oct 1; 76(7), 510-2
- Li, S., Lam, S., Zhang, J., Yu, M., Chan, J., & Chan, C. et al. (2016). Sleep Disturbances and Suicide Risk in an 8–Year Longitudinal Study of Schizophrenia–Spectrum Disorders. *Sleep*, 39(6), 1275–1282. doi: 10.5665/sleep.5852
- Lim, W., Subramaniam, M., Abdin, E., Vaingankar, J., & Chong, S. (2014). Peptic ulcer disease and mental illnesses. *General Hospital Psychiatry*, 36(1), 63-67. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.09.004
- Lin, H., Lai C., & Perng, H. (2018). Insomnia as an independent predictor of suicide attempts: a nationwide population–based retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 18(1). doi:10.1186/s12888–018–1702–2
- Lin, E., Katon, W., Von Korff, M., Rutter, C., Simon, G., Oliver, M. et al. (2004). Relationship of Depression and Diabetes Self-Care, Medication Adherence, and Preventive Care. *Diabetes Care*, 27(9), 2154-2160. doi: 10.2337/diacare.27.9.2154
- Lipschitz, J, Miller, CJ, Hogan, TP, Burdick, KE, Lippin-Foster, R, Simon, SR, Burgess, J. (2019). Adoption of Mobile Apps for Depression and Anxiety: Cross-Sectional Survey Study on Patient Interest and Barriers to Engagement. *Journal of Medical Internet Research Mental Health*, 6(1):e11334 doi:10.2196/11334
- Littlewood, D., Kyle, S., Carter, L., Peters, S., Pratt, D., Gooding, P. (2018). Short sleep duration and poor sleep quality predict next–day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study. *Psychological Medicine*, 1–9.
- Liu, J., Yan, F., Ma, X., Guo, H.L., Tang, Y. L., & Rakofsky, J.J. (2015). Prevalence of major depressive disorder and socio-demographic correlates: Results of a representative household epidemiological survey in Beijing, China. *Journal Of Affective Disorders*, 129, 74-81.

- Liu, Z., Zhu F., Wang, G., Xiao, Z, Wang, H., Tang, J., et al. (2006). Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. *Neuroscience Letters*, 404, 358–62. 10.1016/j.neulet.2006.06.016
- Lopes, M., Boronat, A., Wang, Y, Fu-I, L. (2016). Sleep Complaints as Risk Factor for Suicidal Behavior in Severely Depressed Children and Adolescents. *CNS Neuroscience Therapy*, 22(11), 915–920.
- López-Bernal, J., Gasparrini, A., Artundo, C., & McKee, M. (2013). The effect of the late 2000s financial crisis on suicides in Spain: an interrupted time-series analysis. *European Journal Of Public Health*, 23(5), 732-736.
- López-León, S., Janssens, A., González-Zuloeta Ladd, A., Del-Favero, J., Claes, S., Oostra, B., & Van Duijn, C. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(8), 772-785. doi: 10.1038/sj.mp.4002088
- Lopez-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563-1586. doi: 10.2174/138161209788168001
- López-Sánchez, J.M. & Higuera, A. (1996). *Compendio de psicopatología* (4ª ed.). Granada: Círculo de estudios psicopatológicos.
- Louter, M., Pelzer, N., de Boer, I., Kuijvenhoven, B., van Oosterhout, W., Van Zwet, E. et al. (2016). Prevalence of lifetime depression in a large hemiplegic migraine cohort. *Neurology*, 87(22), 2370-2374.
- Lu, J., Ruan, Y., Huang, Y., Yao, J., Dang, W., & Gao, C. (2008). Major depression in Kunming: Prevalence, correlates and co-morbidity in a south-western city of China. *Journal Of Affective Disorders*, 111(2-3), 221-226.
- Lubke, G., Hottenga, J., Walters, R., Laurin, C., De Geus, E., Willemsen, G. et al. (2012). Estimating the Genetic Variance of major depression Due to All Single Nucleotide Polymorphisms. *Biological Psychiatry*, 72(8), 707-709. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.011
- Maes, M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in Experimental Medicine Biology*, 461, 25–46. 10.1007/978-0-585-37970-8_2
- Maj, M. (2018). Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry*, 17(2), 121-122. doi: 10.1002/wps.20512

- Malik, S., Kanwar, A., Sim, L., Prokop, L., Wang, Z., Benkhadra, K., & Murad, M. (2014). The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(1). doi: 10.1186/2046-4053-3-18
- Markkula, N., Suvisaari, J., Saarni, S., Pirkola, S., Peña, S., & Saarni, S. et al. (2015). Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – Results from the Finnish Health 2011 Survey. *Journal Of Affective Disorders*, 173, 73-80.
- Markkula, N., Zitko, P., Peña, S., Margozzini, P., & Retamal, C.P. (2017). Prevalence, trends, correlates and treatment of depression in Chile in 2003 to 2010. *Social Psychiatry And Psychiatric Epidemiology*, 52(4), 399-409.
- Marmorstein, N., & Iacono, W. (2011). Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addictive Behaviors*, 36(7), 773-776.
- Martin, D., Ul-Haq, Z., Nicholl, B., Cullen, B., Evans, J., Gill, J. et al. (2016). Cardiometabolic disease and features of depression and bipolar disorder: Population-based, cross-sectional study. *British Journal Of Psychiatry*, 208(04), 343-351. doi: 10.1192/bjp.bp.114.157784
- Martinowich, K., & Lu, B. (2007). Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73-83. doi: 10.1038/sj.npp.1301571
- Mather, A.A., Cox, B.J., Enns, M.W., & Sareen, J. (2009). Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviours in a nationally representative sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 66:277-285.
- Mathew, A., Pettit, J., Lewinsohn, P., Seeley, J., & Roberts, R. (2011). Co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders: shared etiology or direct causation?. *Psychological Medicine*, 41(10), 2023-2034.
- McCall, W., Batson, N., Webster, M., Case, L., Joshi, I., Derreberry, T. et al. (2013). Nightmares and Dysfunctional Beliefs about Sleep Mediate the Effect of Insomnia Symptoms on Suicidal Ideation. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*. doi: 10.5664/jcsm.2408
- McCall, W., Pillai, A., Case, D., McCloud, L., Nolla, T., Branch, F. et al. (2018). A Pilot, Randomized Clinical Trial of Bedtime Doses of Prazosin Versus Placebo in Suicidal Posttraumatic Stress Disorder Patients With Nightmares. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 1. doi: 10.1097/jcp.0000000000000968

- McGee, R., & Thompson, N. (2015). Unemployment and Depression Among Emerging Adults in 12 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2010. *Preventing Chronic Disease*, 12:1.
- McHugh, R., Whitton, S., Peckham, A., Welge, J., & Otto, M. (2013). Patient Preference for Psychological vs Pharmacologic Treatment of Psychiatric Disorders. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 74(06), 595-602. doi: 10.4088/jcp.12r07757
- McTeague, L., Huemer, J., Carreon, D., Jiang, Y., Eickhoff, S., & Etkin, A. (2017). Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders. *American Journal Of Psychiatry*, 1.
- Medel-Herrero, A., & Gómez-Beneyto, M. (2017). Impacto de la crisis económica del 2008 en el número de jóvenes hospitalizados por patología psiquiátrica. *Revista De Psiquiatría Y Salud Mental*, 21.
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2014). The projected effect of risk factor reduction on major depression incidence: A 16-year longitudinal Canadian cohort of the National Population Health Survey. *Journal Of Affective Disorders*, 158, 56-61. doi: 10.1016/j.jad.2014.02.007
- Meyer, J., Koltyn, K., Stegner, A., Kim, J., & Cook, D. (2016). Influence of Exercise Intensity for Improving Depressed Mood in Depression: A Dose-Response Study. *Behavioral Therapy*, 47(4), 527-537. doi: 10.1016/j.beth.2016.04.003
- Mezzich, J.E., Kirmayer, L.J., Kleinman, A., Fabrega, H., Parron, D.L., Good, B.J., Lin, K.M., & Manson, S.M. (1999). The place of culture in DSM-IV. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(8):457-464.
- Michaels, M., Balthrop, T., Nadorff, M., & Joiner, T. (2017). Total sleep time as a predictor of suicidal behaviour. *Journal Of Sleep Research*, 26(6), 732-738. doi: 10.1111/jsr.12563
- Milaneschi, Y., Simmons, W., van Rossum, E., & Penninx, B. (2018). Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5
- Miller, A., & Raison, C. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
- Miller, A., Maletic, V., & Raison, C. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732-741.

- Modgill, G., Jette, N., Wang, J., Becker, W., & Patten, S. (2011). A Population-Based Longitudinal Community Study of Major Depression and Migraine. *Headache: The Journal Of Head And Face Pain*, 52(3), 422-432.
- Mohammadi, M.R., Davidian, H., Noorbala, A.A., Malekafzali, H., Naghavi, H.R., & Pouretamad, H.R. (2005). An epidemiological survey of psychiatric disorders in Iran. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 1:16.
- Moher D., Altman D., Liberati A., Tetzlaff J. PRISMA Statement. *Epidemiology* 2011;22(1):128.
- Molero, P., Ramos-Quiroga, J., Martin-Santos, R., Calvo-Sánchez, E., Gutiérrez-Rojas, L., & Meana, J. (2018). Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*, 32(5), 411-420. doi: 10.1007/s40263-018-0519-3
- Möller, H.J. (2007). Antidepresivos (I). De las drogas antituberculosas a los antidepresivos hidrazídicos y otros IMAO. In: C. Álamo & F. López-Muñoz. (2007). *Historia de la psicofarmacología* (pp. 681-699). Madrid: Médica Panamericana.
- Morres, I., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A., Comoutos, N., Arpin-Cribbie, C., Krommidas, C., & Theodorakis, Y. (2018). Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depression And Anxiety*. doi: 10.1002/da.22842
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*, 370(9590), 851-858. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61415-9
- Murphy, D.L., Maile, M.S., & Vogt, N.M. (2013). 5HTTLPR: White Knight or Dark Blight? *ACS Chemistry and Neuroscience*, 4:13–5. 10.1021/cn3002224
- Murray, C., & Lopez, A. (2013). Measuring the Global Burden of Disease. *New England Journal Of Medicine*, 369(5), 448-457. doi: 10.1056/nejmra1201534
- Mushtaq, R., Tarfarosh, S., Dar, M., Hussain, A., Shoib, S., & Shah, T. et al. (2016). Is there a link between Depressive Disorders and Tryptophan Hydroxylase 1 (TPH1) Gene Polymorphism? - Study from a Distressed Area, Kashmir (India). *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.673
- N/A. (2006). Salmo 42. En: Aparicio, M.A. (ed). (2006). *Salmos 42-72*. Bilbao: Desclée de Brouwer
- Nader, D., & Sánchez, Z. (2017). Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. *The American Journal Of Drug And Alcohol Abuse*, 1-15.

- National Institute of Mental Health (NIMH). Construct: Sleep–Wakefulness. (2018). Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/constructs/sleep-wakefulness.shtml>
- Navarro-Mateu, F., Tormo, M., Salmerón, D., Vilagut, G., Navarro, C., & Ruíz-Merino, G. et al. (2015). Prevalence of Mental Disorders in the South-East of Spain, One of the European Regions Most Affected by the Economic Crisis: The Cross-Sectional PEGASUS-Murcia Project. *PLOS ONE.*, 10(9).
- Nge, C.G., Boks, M.P., Zainal, N.Z., de Wit, N.J. (2011). The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. *Journal of Affective Disorders*, 131:1-7.
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), 2763-2774. doi: 10.1093/eurheartj/ehl338
- Nicoglou, A., & Merlin, F. (2017). Epigenetics: A way to bridge the gap between biological fields. *Studies In History And Philosophy Of Science Part C: Studies In History And Philosophy Of Biological And Biomedical Sciences*, 66, 73-82. doi: 10.1016/j.shpsc.2017.10.002
- Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(11), 2483. doi: 10.3390/ijms18112483
- World Health Organization (WHO). (2018). Obesity and overweight. Retrieved from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Ocaña-Riola, R., Sánchez-Cantalojo, C. (2005). Rurality index for small areas in Spain. *Social Indicators Research*, 73:247.
- Ohayon, M., & Schatzberg, A. (2003). Using Chronic Pain to Predict Depressive Morbidity in the General Population. *Archives Of General Psychiatry*, 60(1), 39.
- Oosthuizen, P., Carey, P., & Emsley, R. (2008). Psychiatric disorders and general medical conditions: implications for the clinician. *African Journal Of Psychiatry*, 11(1). doi: 10.4314/ajpsy.v11i1.30250
- Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., & Tanaka, S. (2005). Reliability and validity of the Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 59, 517-526.
- Otte, C., Gold, S., Penninx, B., Pariante, C., Etkin, A., & Fava, M. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 160-165. doi: 10.1038/nrdp.2016.65

- Palmefors, H., DuttaRoy, S., Rundqvist, B., & Börjesson, M. (2014). The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis – A systematic review. *Atherosclerosis*, 235(1), pp.150-161.
- Park, M., Lee, D., & Kim, Y. (2018). Risk Factors for Positional Vertigo and the Impact of Vertigo on Daily Life: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal Of Audiology And Otology*, n/a, n/a. doi: 10.7874/jao.2018.00178
- Pasco, J., Williams, L., Jacka, F., Ng, F., Henry, M., & Nicholson, G. (2008). Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *The British Journal Of Psychiatry*, 193(4), 322-326.
- Pedersen, B., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25, 1-72.
- Pérez-Sales, P. (2004). *Psicología y psiquiatría transcultural* (1st ed.). Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Piazza, M., & Fiestas, F. (2014). Prevalencia anual de trastornos y uso de servicios de salud mental en el Perú: Resultados del estudio mundial de salud mental 2005. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 31(1):30-38.
- Piccinelli, M. (2000). Gender differences in depression: Critical review. *The British Journal Of Psychiatry*, 177(6), 486-492.
- Pigeon, W.R., Pinquart, M., Conner, K. (2012). Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *Journal Of Clinical Psychiatry*, 73(9), e1160e1167.
- Plath, S. (2015). *La campana de cristal*. Barcelona: Edhasa. (Publicado originalmente en 1967)
- Pluck, G., Sirdifield, C., Brooker, C., & Moran, P. (2011). Screening for personality disorder in probationers: Validation of the Standardised Assessment of Personality-Abbreviated Scale (SAPAS). *Personality And Mental Health*, 6(1), 61-68. doi: 10.1002/pmh.177
- Podlogar, M., Rogers, M., Stanley, I., Hom, M., Chiurliza, B., & Joiner, T. (2017). Anxiety, depression, and the suicidal spectrum: a latent class analysis of overlapping and distinctive features. *Cognition And Emotion*, 1-14.
- Porrás-Segovia, A., Valmisa, E., Gutiérrez, B., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., & Cervilla, J. (2018). Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadEsp study. *International Journal Of Social Psychiatry*, 64(5), 450-458. doi: 10.1177/0020764018771405.

- Power, R., Lecky-Thompson, L., Fisher, H., Cohen-Woods, S., Hosang, G., & Uher, R. et al. (2013). The interaction between child maltreatment, adult stressful life events and the 5-HTTLPR in major depression. *Journal Of Psychiatric Research*, 47(8), 1032-1035.
- Puhl, R., & Heuer, C. (2010). Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. *American Journal Of Public Health*, 100(6), 1019-1028. doi: 10.2105/ajph.2009.159491
- Rabinowitz, J., Musci, R., Milam, A., Benke, K., Uhl, G., & Sisto, D. et al. (2018). The interplay between externalizing disorders polygenic risk scores and contextual factors on the development of marijuana use disorders. *Drug And Alcohol Dependence*, 191, 365-373. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.016
- Radziej, K., Probst, T., Limburg, K., Dinkel, A., Dieterich, M., & Lahmann, C. (2018). The Longitudinal Effect of Vertigo and Dizziness Symptoms on Psychological Distress. *The Journal Of Nervous And Mental Disease*, 1. doi: 10.1097/nmd.0000000000000791
- Rahman, M., Helgadóttir, B., Hallgren, M., Forsell, Y., Stubbs, B., Vancampfort, D., & Ekblom, Ö. (2018). Cardiorespiratory fitness and response to exercise treatment in depression. *Bjpsych Open*, 4(5), 346-351. doi: 10.1192/bjo.2018.45
- Raskind, M., Peskind, E., Chow, B., Harris, C., Davis-Karim, A., & Holmes, H. et al. (2018). Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans. *New England Journal Of Medicine*, 378(6), 507-517. doi: 10.1056/nejmoa1507598
- Ray, L., Sehl, M., Bujarski, S., Hutchison, K., Blaine, S., & Enoch, M. (2013). The CRHR1 gene, trauma exposure, and alcoholism risk: a test of G × E effects. *Genes, Brain And Behavior*, 12(4), 361-369. doi: 10.1111/gbb.12032
- Real Academia Española (RAE). (2014). *Diccionario de la lengua española (23ª ed.)*. Url: <http://www.rae.es/rae.html>
- Reichborn-Kjennerud, T., Czajkowski, N., Røysamb, E., Ørstavik, R., Neale, M., Torgersen, S., & Kendler, K. (2010). Major depression and dimensional representations of DSM-IV personality disorders: a population-based twin study. *Psychological Medicine*, 40(09), 1475-1484.
- Ressler, K., & Nemeroff, C. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression And Anxiety*, 12(S1), 2-19. doi: 10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::aid-da2>3.0.co;2-4
- Rethorst, C.D., Wipfli B.M., Landers D.M. (2009). The antidepressive effects of exercise a meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*, 39: 491–511.

- Ribeiro, L., Busnello, J.V., Cantor, R.M., Whelan, F., Whittaker, P., Deloukas, P., et al. (2007). The brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism and depression in Mexican-Americans. *Neuroreport*, 18, 1291–1293. doi: 10.1097/WNR.0b013e328273bcb0
- Richardson, J., Thompson, A., King, L., Corbett, B., Shnaider, P., & St. Cyr, K. et al. (2017). Insomnia, psychiatric disorders and suicidal ideation in a National Representative Sample of active Canadian Forces members. *BMC Psychiatry*, 17(1). doi: 10.1186/s12888-017-1372-5
- Riemann, F. (1978). Las personalidades depresivas. In: F. Riemann (1978). *Formas básicas de la angustia* (pp. 71-122). Barcelona: Grafesa.
- Rivera, M., Cohen-Woods, S., Kapur, K., Breen, G., Ng, M., Butler, A. et al. (2012). Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 604-611. doi: 10.1038/mp.2011.45
- Rivera, M., Locke, A., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., Ching-Lopez, A. et al. (2017). Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *British Journal Of Psychiatry*, 211(02), 70-76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475
- Rod, N., Kjeldgård, L., Åkerstedt, T., Ferrie, J., Salo, P., Vahtera, J., & Alexanderson, K. (2017). Sleep Apnea, Disability Pensions, and Cause-Specific Mortality: A Swedish Nationwide Register Linkage Study. *American Journal Of Epidemiology*, 186(6), 709-718. doi: 10.1093/aje/kwx138
- Roohafza, H., Feizi, A., Afshar, H., Mazaheri, M., Behnamfar, O., Hassanzadeh-Keshteli, A., & Adibi, P. (2016). Path analysis of relationship among personality, perceived stress, coping, social support, and psychological outcomes. *World Journal Of Psychiatry*, 6(2), 248.
- Rossi, A., Alberio, R., Porta, A., Sandri, M., Tansella, M., & Amaddeo, F. (2004). The Reliability of the Mini-International Neuropsychiatric Interview-Italian Version. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 24(5), 561-563. doi: 10.1097/01.jcp.0000139758.03834.ad
- Rössler, W., Angst J., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Berrouiguet, S., Ujeyl, M., et al. (2018). Sleep Disturbances and Suicidality—A Longitudinal Analysis From a Representative Community Study Over 30 Years. *Front Psychiatry*, 9.
- Russell, K., Rasmussen, S., & Hunter, S. (2018). Insomnia and Nightmares as Markers of Risk for Suicidal Ideation in Young People: Investigating the Role of Defeat and Entrapment. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 14(05):775–784.
- Russo-Neustadt, A., Alejandre, H., Garcia, C., Ivy, A. and Chen, M. (2004). Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Following Treatment with Reboxetine, Citalopram

- and Physical Exercise. *Neuropsychopharmacology*, 29(12), 2189-2199. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(99\)80240-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(99)80240-5)
- Sanjuán, J. (2009). Teoría de la evolución y psicopatología. En: J. Sanjuán (ed.). (2009). Teoría de la evolución en la medicina. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Sartorius, N. (2018). Comorbidity of mental and physical disorders: a key problem for medicine in the 21st century. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(5), 369-370. doi: 10.1111/acps.12888
- Satyanarayanan, S., Su, H., Lin, Y., & Su, K. (2018). Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 24(22), 2549-2555. doi: 10.2174/1381612824666180803112304
- Schildkraut, J., & Kety, S. (1967). Biogenic Amines and Emotion. *Science*, 156(3771), 21-30. doi: 10.1126/science.156.3771.21
- Schuch, F.B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum S., Ward, P.B., & Stubbs B. (2016). Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *Journal of Psychiatry Research*, 77, 42–51.
- Schulz, A., Becker, M., Van der Auwera, S., Barnow, S., Appel, K., Mahler, J. et al. (2014). The impact of childhood trauma on depression: Does resilience matter? Population-based results from the Study of Health in Pomerania. *Journal Of Psychosomatic Research*, 77(2), 97-103.
- Scott, K., Alonso, J., de Jonge, P., Viana, M., Liu, Z., & O'Neill, S. et al. (2013). Associations between DSM-IV mental disorders and onset of self-reported peptic ulcer in the World Mental Health Surveys. *Journal Of Psychosomatic Research*, 75(2), 121-127. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.04.007
- Shadrina, G., Bondarenko, E.A., & Slominsky, P.A. (2018). Genetics Factors in Major Depression Disease. *Frontiers of Psychiatry*, 9, 334. doi: 10.3389/fpsy.2018.00334
- Shargorodsky, J., Curhan, G., & Farwell, W. (2010). Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. *The American Journal Of Medicine*, 123(8), 711-718. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.015
- Shephard, D.A. (1976). Declaration of Helsinki and consent. *Canadian Medical Association Journal*, 115(12), 1191-1192.
- Sieburth, R. (2006). Introduction to Selected Writings, by Gérard de Nerval. New York: Penguin.
- Skovlund, C., Mørch, L., Kessing, L., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387

- Slone, L., Norris, F., Murphy, A., Baker, C., Perilla, J., & Diaz, D. et al. (2006). Epidemiology of major depression in four cities in Mexico. *Depression And Anxiety*, 23(3), 158-167.
- Slotkin, T. (1999). Mary Bernheim and the discovery of monoamine oxidase. *Brain Research Bulletin*, 50(5-6), 373. doi: 10.1016/s0361-9230(99)00110-0
- Spinhoven, P., Elzinga, B., Hovens, J., Roelofs, K., Zitman, F., van Oppen, P., & Penninx, B. (2010). The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. *Journal Of Affective Disorders*, 126(1-2), 103-112.
- Stanley, I., Hom, M., Luby, J., Joshi, P., Wagner, K., & Emslie, G. et al. (2017). Comorbid sleep disorders and suicide risk among children and adolescents with bipolar disorder. *Journal Of Psychiatric Research*, 95, 54-59. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.027
- Starr, L., & Huang, M. (2018). HPA-axis multilocus genetic variation moderates associations between environmental stress and depressive symptoms among adolescents. *Development And Psychopathology*, 1-14. doi: 10.1017/s0954579418000779
- Stathopoulou, G., Powers, M., Berry, A., Smits, J. and Otto, M. (2006). Exercise Interventions for Mental Health: A Quantitative and Qualitative Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13(2), pp.179-193.
- Stegenga, B., Nazareth, I., Grobbee, D., Torres-González, F., Švab, I., & Maarros, H. et al. (2012). Recent life events pose greatest risk for onset of major depressive disorder during mid-life. *Journal Of Affective Disorders*, 136(3), 505-513.
- Stegmann, M., Ormel, J., de Graaf, R., Haro, J., de Girolamo, G., & Demyttenaere, K. et al. (2010). Functional disability as an explanation of the associations between chronic physical conditions and 12-month major depressive episode. *Journal Of Affective Disorders*, 124(1-2), 38-44.
- Stewart, J., Rand, K., Muldoon, M., & Kamarck, T. (2009). A prospective evaluation of the directionality of the depression–inflammation relationship. *Brain, Behavior, And Immunity*, 23(7), 936-944. doi: 10.1016/j.bbi.2009.04.011
- Störring, G.E. (2016). *Mental Pathology in Its Relation to Normal Psychology: A Course of Lectures Delivered in the University of Leipzig*. Miami: Hardpress. (Publicado originalmente en 1900)
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P., Richards, J., Soundy, A., Veronese, N., Solmi, M. and Schuch, F. (2016). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *Journal Of Affective Disorders*, 190, pp.457-466.

- Sullivan, E. (2008). Melancholy, medicine, and the arts. *The Lancet*, 372(9642), 884-885. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61385-9
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562.
- Supartini, A., Honda, T., Basri, N., Haeuchi, Y, Chen, S., Ichimiya, A., et al. (2016). The Impact of Sleep Timing, Sleep Duration, and Sleep Quality on Depressive Symptoms and Suicidal Ideation amongst Japanese Freshmen: The EQU SITE Study. *Sleep Disorders*, 1–10.
- Talkovsky, A., Green, K., Osegueda, A., & Norton, P. (2017). Secondary depression in transdiagnostic group cognitive behavioral therapy among individuals diagnosed with anxiety disorders. *Journal Of Anxiety Disorders*, 46, 56-64.
- Thase, M. (1998). Effects of Venlafaxine on Blood Pressure. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 59(10), 502-508. doi: 10.4088/jcp.v59n1002
- Thornicroft, G., Chatterji, S., Evans-Lacko, S., Gruber, M., Sampson, N., & Aguilar-Gaxiola, S. et al. (2017). Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *British Journal Of Psychiatry*, 210(02), 119-124. doi: 10.1192/bjp.bp.116.188078
- Tomczyk, S., Muehlan, H., Freitag, S., Stolzenburg, S., Schomerus, G., Schmidt, S. (2018). Is knowledge “half the battle”? The role of depression literacy in help-seeking among a non-clinical sample of adults with currently untreated mental health problems. *Journal of Affective Disorders*, 238, 289–296.
- Topuzoglu A., Binbay T., Ulas H., Elbi H., Tanik FA., Zagh N et al (2015) The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *Journal Of Affective Disorders*, 181:78-86.
- Torous, J., Staples, P., Shanahan, M., Lin, C., Peck, P., Keshavan, M., et al. (2015). Utilizing a Personal Smartphone Custom App to Assess the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder. *Journal of Medical Internet Research Mental Health*, 2:e8.
- Tronieri, J., Wurst, C., Pearl, R., & Allison, K. (2017). Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*, 19(6). doi: 10.1007/s11920-017-0784-8
- Tyrrell, J., Mulugeta, A., Wood, A., Zhou, A., Beaumont, R., & Tuke, M. et al. (2018). Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *International Journal Of Epidemiology*. doi: 10.1093/ije/dyy223

- Urbina-Torija, J.R., Flores-Mayor, J.M., García-Salazar, M.P., Torres-Buisán, L., Torrubias-Fernández, R.M. (2007). Síntomas depresivos en personas mayores. Prevalencia y factores asociados. *Gaceta Sanitaria*, 21(1):37–42
- Uruchurtu, E. (2012). Historia de la psicofarmacología. In: M. Salazar-Vallejo (2012). *Tratado de psicofarmacología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Valencia-Martín, J., Galán, I., Guallar-Castillón, P., & Rodríguez-Artalejo, F. (2013). Alcohol drinking patterns and health-related quality of life reported in the Spanish adult population. *Preventive Medicine*, 57(5), 703-707.
- Van de Giessen, E., Weinstein, J., Cassidy, C., Haney, M., Dong, Z., & Ghazzaoui, R. et al. (2016). Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry*, 22(1), 68-75.
- Van de Voort J., Ballard, E., Luckenbaugh, D., Bernert, R., Richards, E., Niciu, M. et al. (2017). Antisuicidal Response Following Ketamine Infusion Is Associated With Decreased Nighttime Wakefulness in major depression and Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), 1068-1074.
- Vandenbroucke, J., von Elm, E., Altman, D., Gøtzsche, P., Mulrow, C., Pocock, S. et al. (2014). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *International Journal Of Surgery*, 12(12), 1500-1524. doi: 10.1016/j.ijso.2014.07.014
- Verduijn, J., Verhoeven, J., Milaneschi, Y., Schoevers, R., van Hemert, A., Beekman, A., & Penninx, B. (2017). Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Medicine*, 15(1). doi: 10.1186/s12916-017-0972-8
- Verkooijen, S., de Vos, N., Bakker–Camu, B., Branje, S., Kahn, R., Ophoff, R., et al. (2018). Sleep Disturbances, Psychosocial Difficulties, and Health Risk Behavior in 16,781 Dutch Adolescents. *Academy Pediatric*, 18(6), 655–661.
- Viikki, M., Kampman, O., Illi, A., Setälä-Soikkeli, E., Anttila, S., & Huuhka, M. et al. (2010). TPH1 218A/C polymorphism is associated with major depressive disorder and its treatment response. *Neuroscience Letters*, 468(1), 80-84. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.069
- Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., & Quintana, J. et al. (2005). El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*, 19(2), 135-150. doi: 10.1157/13074369

- Vollmayr, B., & Gass, P. (2013). Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell And Tissue Research*, 354(1), 171-178.
- Vos, T., Barber, R., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., & Murray, C. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743-800.
- Webb, C.A., Rosso, I.M., & Rauch, S.L. (2017). Internet-based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: Current Progress & Future Directions. *Harvard Reviews Psychiatry*, 25:114–22.b
- Wege, N., Angerer, P., & Li, J. (2017). Effects of Lifetime Unemployment Experience and Job Insecurity on Two-Year Risk of Physician-Diagnosed Incident Depression in the German Working Population. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 14(12), 904.
- Whiteford, H., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A., Ferrari, A., & Erskine, H. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575-1586. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61611-6
- World Health Organization (WHO). (2002). International Consortium in Psychiatric Epidemiology: Crossnational comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*, 78:413–24.
- Wigner, P., Czarny, P., Synowiec, E., Bijak, M., Białek, K., & Talarowska, M. (2018). Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders. *Journal Of Cellular And Molecular Medicine*, 22(3), 1778-1791. doi: 10.1111/jcmm.13459
- Williams, E. and Steptoe, A. (2007). The role of depression in the etiology of acute coronary syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 9(6), pp.486-492.
- Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., et al. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(4), 597-60
- Wong, M., Brower, K., & Craun, E. (2016). Insomnia symptoms and suicidality in the National Comorbidity Survey – Adolescent supplement. *Journal Of Psychiatric Research*, 81, 1–8.
- World Health Organization (WHO). (2009). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: World Health Organization.


- World Medical Association (WMA). (2013). Declaration of Helsinki. *JAMA*, 310(20), 2191. doi: 10.1001/jama.2013.281053
- Wray, N., Pergadia, M., Blackwood, D., Penninx, B., Gordon, S., Nyholt, D., et al. (2010). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis and lessons learned. *Molecular Psychiatry*, 17(1), 36-48. doi: 10.1038/mp.2010.109
- Xiao, Z, Liu, W., Gao K, Wan Q, Yang C., Wang H., et al. (2011). Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population. *PLoS ONE.*, 6:e28733. 10.1371/journal.pone.0028733
- Yalom, I. (2015). *Criaturas de un día* (pp.265,267). Barcelona: Destino.
- Yuan, Q., Yu, L., Shi, D., Ke, X., & Zhang, H. (2015). Anxiety and Depression Among Patients With Different Types of Vestibular Peripheral Vertigo. *Medicine*, 94(5), e453. doi: 10.1097/md.0000000000000453
- Zhao, D., Lustria, M.L.A, Hendrickse, J. (2017). Systematic review of the information and communication technology features of web- and mobile-based psychoeducational interventions for depression. *Patient Educ Couns*, 100(6), 1049-1072. doi: 10.1016/j.pec.2017.01.004.
- Zuckerman, M. (2002). Zuckerman–Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ): an alternative five-factorial model. *Big five assessment*, pp. 377-396

10. Anexos

Publicaciones asociadas a la tesis doctoral:

- **Porras-Segovia, A.**, Valmisa, E., Gutiérrez, B., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M. & **Cervilla, J.** (2018). Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadΣp study. *International Journal Of Social Psychiatry*, 64(5):450-458.
Factor de impacto: 1,613; Ranking JCR: 84/142 (Psiquiatría) (Tercil 2)
- **Porras-Segovia, A.; Rivera, M.;** Molina, E.; López-Chaves, D.; Gutiérrez, B. & **Cervilla; J.** (2019). Physical exercise and body max index as correlates of major depressive disorder in community-dwelling adults: results from the PISMA-ep study. *Journal of Affective Disorders. In press.*
Factor de impacto: 3,786; Ranking JCR: 27/142 (Psiquiatría) (Cuartil 1)
- **Porras-Segovia, A.**, Pérez-Rodríguez, M., López-Esteban, P., Courtet, P., Barrigón M, M., López-Castromán, J., **Cervilla, J.** & Baca-García, E. (2019). Contribution of sleep deprivation to suicidal behaviour: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 44, pp.37-47.
Factor de impacto: 10,602; Ranking JCR: 14/261 (Neurociencias) (Decil 1)

Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadΣp study

International Journal of
Social Psychiatry
2018, Vol. 64(5) 450–458
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0020764018771405
journals.sagepub.com/home/isp


Alejandro Porras-Segovia¹, Eulalio Valmisa², Blanca Gutiérrez³,
Isabel Ruiz⁴, Miguel Rodríguez-Barranco⁴ and Jorge Cervilla^{1,3} 

Abstract

Background: Major depression is one of the world's leading causes of disability. Up-to-date information about the epidemiology of this disorder is key to health care planning.

Aim: The aim of our study is to report prevalence and correlates of current major depressive disorder (MDD) in the province of Granada, Southern Spain.

Methods: The GranadΣp is a cross-sectional study based on a community-dwelling adult population living in the province of Granada, Southern Spain. Community-dwelling adults aged 18–80 years ($n=810$) were interviewed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). A variety of exposure assessments were also undertaken.

Results: Point (2 weeks) prevalence of MDD in the Granada population was 5.6%. Positive family history of mental illness, high degree of neuroticism, high number of life threatening events (LTE), poor physical health status, cognitive impairment and cannabis use were independently associated with MDD in the multivariate regression model. Being female was also associated with MDD, but the significance disappeared after adjusting for neuroticism and physical health.

Conclusion: Prevalence of MDD in the Granada population is higher than expected. The effects of the financial crisis could be partially accountable for this excess in prevalence. Six variables were found to be independently associated with MDD. Association between female sex and depression may be partially explained by the confounding effect of neuroticism.

Keywords

Epidemiology, depression, cognition, drug abuse, gender

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a highly prevalent mental disease that has been associated with medical morbidity, increased mortality, functional impairment and diminishment of quality of life. It is the fourth leading cause of disability measured in disability adjusted life years (DALYs) and it also has a significant economic impact. Although its importance was recently acknowledged in the World Health Organization (WHO) report on disability, depression continues to gain less attention than its physical counterparts in terms of health care provision and population mentalization (Egede, 2007; Jonsson & Bebbington, 1994; Kessler, 2012).

Several population surveys from the 1980s onward have been carried out to determine the prevalence of MDD and other mental disorders. Some of the first large-scale studies were the Epidemiologic Catchment Area (1980–1985) and the National Comorbidity Survey (1990–1992), both in the United States, which reported a 12-month prevalence ranging from 1.7% to 8.6% (Bourdon, Rae, Locke, Narrow, & Regier, 1992; Kessler et al., 1994).

When further evidence from both Western and non-Western countries emerged, they revealed wide interregional differences and even a substantial degree of disparity was sometimes found within the same country (Bunting, Murphy, O'Neil, & Ferry, 2013; Cho et al., 2015; Goldney, Eckert, Hawthorne, & Taylor, 2010; Graaf, Have, Gool, & Dorsselaer, 2012; Kiejna et al., 2015; Liu et al., 2015; Markkula et al., 2015; Mohammadi et al., 2005). Methodological differences seemed to be partially accountable for this lack of consistency and as a response

¹International School for Postgraduate Studies, University of Granada, Granada, Spain

²Hospital de Puerto Real, Cádiz, Spain

³Department of Psychiatry, University of Granada, Granada, Spain

⁴Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, Spain

Corresponding author:

Jorge Cervilla, Department of Psychiatry, University of Granada, vda. de la Investigación, 11, 18016, Granada, Spain.

Email: jcervilla@ugr.es

the WHO launched a large-scale epidemiological study to minimize this bias. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative is a series of population surveys carried out in 28 countries with identical methodology (Kessler & Ustun, 2008). Its results still revealed remarkable interregional differences in the prevalence of major depression, which ranged from 1.1% in China to 10.4% in Brazil for the last 12 months (Bromet et al., 2011). These differences may be the mixed result of genetic susceptibility, cultural differences and methodological difficulties when applying the same measurements tools to different populations.

One of the studies included in the WHO Mental Health project was the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) study, a large-scale nationally representative population survey carried out in 2001–2002 using a sample from five Spanish provinces. This study estimated that 10.6% of the Spanish population had suffered from MDD at some point in their lives, while a 12-month prevalence was estimated at 4.0%, one of the lowest rates found in Europe. Other Spanish community-based studies, which used regional samples, reported a 12-month prevalence of 6% (Navarro-Mateu et al., 2015). And a point prevalence ranging from 1.5% (Calvo-Perxas, Garre-Olmo, & Vilalta-Franch, 2015) to 1.8% (Ayuso-Mateos, 2001).

Despite the valuable information provided, none of the above-mentioned studies included Andalusian population in this sample. The southernmost region of the Iberian Peninsula, Andalusia is the most populated autonomous community in Spain and its historical and social circumstances to some extent set it apart from the rest of the country. Moreover, there are no epidemiological studies that explore the prevalence of depression in Spain after the onset of the economic recession of 2008, which struck this country heavily. Granada, an Andalusian province with a population of nearly one million people, was one of the most severely affected, reaching an unemployment rate of 37.4% in 2012 (Instituto Nacional de Estadística (INE), 2018a, 2018b).

This is potentially relevant considering that several studies show that unemployment increases the risk for depression (Bijlsma, Tarkiainen, Myrskylä, & Martikainen, 2017; McGee & Thompson, 2015; Wege, Angerer, & Li, 2017). Moreover, there's evidence suggesting an increase in the overall prevalence of mental disorders as a result of the recent economic crisis (Medel-Herrero & Gomez-Beneyto, 2017).

In addition, clinical subtypes of MDD, which are considered here, have been largely overlooked in epidemiological research, with no community-based studies currently available in Spain on this topic. Three subtypes of MDD appear to be especially important in the clinical practice: melancholic depression, characterized by its endogenous phenotype; depression with psychotic features, which may be mood-congruent or mood-incongruent, and double

depression, defined by the co-occurrence of acute major depressive episodes and dysthymia (Sadock & Sadock, 2009).

Updated evidence on the epidemiology of this disorder, able to reflect the recent changes in our society, is needed to design strategies for its prevention and treatment.

In this report, we present data from the GranadΣp study regarding the prevalence and correlates of MDD and subtypes in the Andalusian province of Granada. The GranadΣp is a pilot study that forms part of the Plan Integral de Salud Mental en Andalucía epidemiological mental health (PISMA-ep) study, which uses a sample from all eight provinces of Andalusia. The PISMA-ep study is one of the largest epidemiological mental health surveys ever carried out in Spain and the first of its kind in Andalusia.

Methods

Study context and design

The GranadΣp is a cross-sectional study based on a community-dwelling adult population living in the province of Granada, Southern Spain. This study aims to provide data on the prevalence and correlates of psychiatric disorders in this area.

The GranadΣp study was approved by the Research Ethic Committee of the University of Granada. A more detailed description of its methodology can be found elsewhere (Cervilla et al., 2016).

Sample

The sample size necessary to calculate a prevalence of 2% with a $\pm 0.8\%$ accuracy at a 95% confidence interval (CI) was estimated at 1,176. Participants were selected from a multistage clustered sample, using different standard stratification levels. We considered city size, dividing the municipalities in three categories: urban (over 10,000 inhabitants), intermediate (between 2,001 and 10,000 inhabitants) and rural (up to 2,000 inhabitants). A simple random method was used to select a number of municipalities for each size, as well as sections and street routes within each town. One in every 4 consecutive homes in the selected street routes was visited.

The inclusion criteria for respondents were being between 18 and 80 years old and having resided in Granada for at least a year. Exclusion criteria included not being able to complete the interview due to illness, not being a fluent Spanish speaker, having dementia or mental retardation and being institutionalized.

Out of 1,176 individuals approached, 810 community-based adults living in the province of Granada agreed to take part in the study, amounting for a response rate of 69%.

Measures

The Spanish version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Bobes García, 2006, 1998) was our main diagnostic tool. The MINI is a brief diagnostic structured interview that generates Axis I DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) and ICD-10 (World Health Organization, 2009) compatible diagnoses for 16 mental disorders, including MDD. This interview consists of a screening section for each diagnostic, leading to a further set of questions in case the detection was positive (Lecrubier et al., 1997). We used this tool to explore the presence of MDD and MDD with melancholic symptoms. We used the Subscale of Psychotic Symptoms (SCID-I/P) to assess the presence of psychotic symptoms in patients with MDD, which allowed us to establish the diagnostic subtype of MDD with psychotic symptoms. The presence of double depression was determined using the dysthymia module of the MINI.

Methodological research documented satisfactory psychometric properties for the MINI interview, with good rates of validity and reliability when used on a community-based population (Kadri et al., 2005; Otsubo et al., 2005; Rossi et al., 2004).

The outcome variable in our study was a DSM-IV/ICD-10 compatible MDD diagnosis, which was generated from the MINI interview. Comorbidity of MDD with other psychiatric diagnoses was also detected through the MINI. However, to better assess the existence of psychotic disorders and symptoms, we used the SCID-I/P as a double control tool (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002).

Presence of personality disorders was assessed using the Standardized Assessment of Personality-Abbreviated Scale (SAPAS). In addition, two personality traits, neuroticism and impulsivity were assessed using the corresponding sections of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire.

The Global Assessment of Functioning (GAF), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) and 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) scales were used to explore global functioning, cognition and physical health status, respectively, with lower scores indicating poorer performance in these areas.

Childhood maltreatment was assessed through the abbreviated Childhood Trauma Questionnaire. We divided those who have suffered from childhood maltreatment into three groups: the emotional group, which included participants who had suffered from psychological maltreatment only; the physical maltreatment group, including those with a history of physical mistreatment in childhood, with or without psychological mistreatment; and the sexual abuse group, associated or not with any of the other subtypes of maltreatment. Life threatening events (LTE) were explored using a validated reference list of 12 categories of events that had occurred in the past 6 months.

Smoking was assessed with the Fagerström Test for Nicotine Dependence, while alcohol dependence was

explored with the cut-annoyed-guilty-eye (CAGE) questionnaire for alcoholism. Cannabis use was also explored through self-report.

Respondents were also administered a standard battery of sociodemographic variables, including sex, age, marital status, employment and educational level. The data collected were matched with the information available in the general census records.

Procedure

Face-to-face interviews were conducted between October 2011 and September 2012 by professionally trained psychologists and took place either in the participant's local primary health care center or in their homes. All interviewers attended a 1 week training course imparted by the researchers.

Statistical analysis

Current (2 weeks) prevalence of MDD was calculated using the STATA-13 software package. Prevalence was weighted by urban/rural status. Association between MDD and the potential correlates was verified through chi-square tests. A random-effects binary logistic regression was performed to obtain the most parsimonious multivariate model for MDD. Bivariate associations are also presented, with 95% confidence intervals. Statistical significance was evaluated using two-sided tests with $p < .05$ level of significance.

Results

Sample characteristics

Our sample is composed of 810 respondents, 48% of which were male. Mean age was 47.2 years. A further description of the sample is presented in Table 1.

Prevalence of MDD

Current (2 weeks) prevalence of MDD was 5.2% (95% CI 3.7–6.7). As for the subtypes of MDD, estimates of melancholic, psychotic and double forms of depression were 2.8%, 1.1% and 1%, respectively. For all forms of depression, higher rates were found among women. Prevalence of MDD shows an upward trend from the youngest cohort to the 41–64 age group and a decline from 65 years onward. No age pattern could be found for the subtypes of MDD.

Full results on prevalence are shown in Table 2.

Bivariate associations between MDD and covariates

Bivariate analysis showed that being female was associated with an increased risk of MDD (odds ratio (OR)=2.4), as was having a family history of mental illness (OR=3.4). Higher odds were also found for those who had suffered childhood

sexual abuse, but no significant association was found for other types of childhood maltreatment. Employment status was a factor significantly related to MDD in the unemployed, homemaker and disabled groups. Marital status and educational level failed to show a significant association with MDD.

Respondents with MDD showed significantly lower scores in the GAF, SF-12 and SCIP scales, indicating a decreased overall functioning, greater cognitive impairment and poorer physical health. MDD was also associated with a higher score on the SAPAS personality disorder scale, a higher degree of neuroticism and impulsivity, a greater number of LTE and an increased risk of suicide.

Tables 3 and 4 show the crude ORs and differences of means for the association between MDD and the variables studied.

Multivariate regression model for MDD

Multivariate factor regression analysis revealed six factors independently associated with MDD: family history of mental illness, degree of neuroticism, number of LTE, health status, cognitive impairment and cannabis use. Although we initially included sex and age in our model, we decided to take both out as they did not associate significantly with MDD. The original association between female sex and MDD was accounted for by neuroticism and, to a lesser extent, physical health.

Table 5 shows the multivariate regression model for MDD.

Table 1. Characteristics of the sample.

		n (Total=810)	%
Gender	Male	389	48.0
	Female	421	52.0
Age (years)	18–24	53	65.4
	25–40	264	32.6
	41–64	368	45.4
	>65	144	17.8
Marital Status	Married/coupled	585	72.2
	Single	138	17.1
	Separated/divorced	51	6.4
	Widowed	35	4.3
Employment status	Full-time student	52	64.2
	Employed	351	43.3
	Unemployed	177	21.9
	Retired	110	13.6
	Home care	92	11.4
Level of education	Disabled	27	33.3
	Primary or less	170	21.0
Urbanicity	Secondary or higher	640	79.0
	Urban	487	60.2
	Intermediate	241	29.8
	Rural	81	10.0

Discussion

Our study showed that MDD is a highly prevalent condition in the Granada population, affecting just over 1 in every 20 people at the time data were collected. This figure is higher than those found in most of the previous community-based mental health surveys carried out in Spain, especially considering the short reference period of 2 weeks used in our study (Ayuso-Mateos, 2001; Calvó-Perxas et al., 2015; Gabilondo et al., 2010; Urbina-Torija, Flores-Mayor, García-Salazar, Torres-Buisán, & Torrubias-Fernández, 2007).

Although methodological differences preclude a direct comparison of results, our findings suggest a higher than expected prevalence of MDD in the province of Granada. One of the factors that may contribute to this result is that our study was carried out amid the financial crisis that began in 2008. Spain was one of the countries more seriously affected by the recession, with the region of Andalusia reaching some of the highest unemployment rates in

Table 2. Current (2 weeks) prevalence (%) of MDD and its subtypes by age and sex.

	MDD (95% CI)	Melancholic MDD (95% CI)	Psychotic MDD (95% CI)	Double depression (95% CI)
Sex				
Male	2.8 (1.2–4.5)	1.5 (0.3–2.8)	0.0 (0.0–0.0)	0.3 (0.0–0.8)
Female	7.1 (4.7–9.6)	7.1 (2.2–5.9)	2.1 (2.2–5.9)	1.7 (0.4–2.9)
Age (years)				
18–24	1.9 (0.0–5.5)	5.7 (0.0–11.9)	1.9 (0.0–5.5)	0.0 (0.0–0.0)
25–40	3.4 (1.2–5.6)	1.9 (0.2–3.5)	1.9 (0.2–3.5)	1.5 (0.0–3.0)
41–64	7.4 (4.7–10.2)	3.4 (1.5–5.4)	0.6 (0.0–1.4)	0.9 (0.0–1.8)
>65	4.2 (0.9–7.5)	2.1 (0.0–4.4)	0.7 (0.0–2.1)	0.7 (0.0–2.1)
Total	5.2 (3.7–6.7)	2.8 (1.7–4.0)	1.1 (0.4–1.7)	1 (0.3–1.6)

MDD = major depression disorder; CI = Confidence interval.

Europe. Several studies suggest that the economic crisis has had a negative impact on both physical and mental health in the Spanish population, and a recent study carried out in Andalusia reported a sharp increase in suicide rates after the onset of the crisis, associated with unemployment

Table 3. Bivariate associations for current (2 weeks) MDD: Odds ratios.

		OR	95% CI
Gender	Male	1.0	
	Female	2.4*	(1.2–4.8)
Marital status	Married/coupled	1.0	
	Uncoupled	1.3	(0.7–2.5)
Occupation	Employed	1.0	
	Unemployed	2.9*	(1.3–6.7)
	Retired	2.0	(0.7–1.5)
	Homemaker	3.2*	(1.2–8.5)
	Disabled	4.3*	(1.1–16.5)
Level of education	Full-time student	0.3	(0.0–5.4)
	Primary or less	0.7	(0.4–1.5)
Family history of mental illness	Secondary or higher	1.0	
	Yes	3.4*	(1.8–6.3)
Childhood trauma	No	1.0	
	Any	1.5	(0.7–3.3)
	Sexual	19.1*	(2.6–139.3)
	Physical	0.4	(0.1–2.8)
	Emotional	1.6	(0.6–4.1)
Psychiatric comorbidities	None	1.0	
	Cannabis use	3.2*	(1.5–6.7)
	Nicotine dependence	1.4	(0.5–3.6)
	Any drug addiction	18.6*	(5.9–58.3)
	Any anxiety disorder	15.7*	(7.8–31.6)
	Any psychosis	25.9*	(9.4–71.3)

MDD = major depression disorder; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

*Statistically significant at 0.05 level, two-sided test.

(Bartoll, Palència, Malmusi, Suhrcke, & Borrell, 2013; Córdoba-Doña, San Sebastián, Escolar-Pujolar, Martínez-Faure, & Gustafsson, 2015; Lopez-Bernal, Gasparrini, Artundo, & McKee, 2013; Miret et al., 2014). However, a casual association cannot be established and no comparison over time can be made due the absence of previous direct data on the prevalence of MDD in this region. Moreover, Granada was already one of the poorest provinces in Spain long before the economic crisis and continues to be so today, which may account for its probable higher rate of depression. Finally, an overestimation of MDD caused by the assessment tool used cannot be ruled out.

Female gender is one of the most consistent factors associated with depression, having shown a significant association with MDD in several studies, both in Western and non-Western countries (Kessler, 2003; Liu et al., 2015; Markkula et al., 2015). In the WMH Survey Initiative, women were reported to have an increased risk for MDD in 15 of the 18 countries explored (Bromet et al., 2011). The reason for this association is not yet entirely understood. Some of the factors that have been proposed are a different expression of the serotonin transporter polymorphisms, gender-related hormonal profiles, differences in the cellular immunity response to stress and cultural differences between sexes (Chang, Chang, Fang, Chang, & Huang, 2017; Fagniat, Reynaert, Jacques, Lepièce, & Zdanowicz, 2016; Piccinelli & Wilkinson, 2000). In our study, we too found that being female increased the risk for MDD. However, this association disappeared in the multivariate model, as a confounding effect was found between female sex and neuroticism, and, to a lesser extent, between female sex and physical health status. Thus, higher rates of depression among women may be mediated by the higher degree of neuroticism found in the female sex, which in turn may be the result of a complex set of environmental and biological factors.

Table 4. Bivariate associations for current (2 weeks) MDD: Difference of means.

	Control group		MDD				
	Mean	SD	Mean	SD	df	T value	p
Functionality	92.1	10.9	62.4	9.1	47.1	20.14	<0.001
Health status	50.5	8.2	43.1	8.8	807	5.24	<0.001
Neuroticism	1.4	1.7	3.0	1.9	149.5	-8.08	<0.001
Impulsivity	-1.2	1.1	-0.9	1.3	145.3	-2.31	0.022
Screening of personality disorder	3.0	1.4	4.1	1.5	148.3	-5.82	<0.001
Estimated IQ	112.0	19.1	104.9	18.1	159.0	0.82	0.420
Suicide risk	0.1	0.5	1.0	1.0	807	-10.43	<0.001
Alcohol dependence	0.2	0.6	0.1	0.3	807	1.15	0.249
Nicotine dependence	1.3	2.3	1.8	2.8	145.3	0.07	0.039
Number of LTE	1.6	1.5	2.1	1.7	807	-2.33	0.02
Cognitive impairment	97.2	30.7	83.5	25.3	806	3.33	0.002

MDD = major depression disorder; SD = standard deviation; df = degrees of freedom; IQ = intellectual quotient; LTE = life threatening events.

Table 5. Multivariate association model for current (2 weeks) MDD.

	OR	95% CI	SD	p
Family history	2.70	1.35–5.34	0.941	0.005
Neuroticism	1.52	1.26–1.84	0.148	0.000
Life threatening events	1.28	1.02–1.60	0.146	0.030
Health status	0.94	0.91–0.97	0.017	0.001
Cognitive impairment	0.99	0.97–1.00	0.006	0.024
Cannabis use	2.95	1.11–7.81	1.465	0.029

MDD = major depression disorder; CI = confidence interval; OR = odds ratio; SD = standard deviation.

In addition to neuroticism, impulsivity and the general risk of having a personality disorder measured by the SAPAS score were also associated with MDD. This effect may be produced by means of social interaction. A positive interaction enables the creation of strong relationships and the development of an appropriate support network. Furthermore, personality can influence coping strategies and the ability to overcome adversity. This relationship between personality and depression has been previously noted in literature (Hakulinen et al., 2015; Roohafza et al., 2016).

Comorbidity with other mental health disorders frequently occurs in MDD, especially with anxiety disorders. Patients with MDD may develop other mental disorders over the course of the illness, in the same way that a depressive episode may appear in people suffering from other conditions (Talkovsky, Green, Osegueda, & Norton, 2017). Also, different mental disorders may have some pathogenic mechanisms in common (Mathew, Pettit, Lewinsohn, Seeley, & Roberts, 2011; McTeague et al., 2017).

Sexual childhood abuse was associated with MDD, although this association disappeared when adjusting for number of LTEs, as both variables may be collinear with each other. Furthermore, authors have described a synergistic interaction between childhood abuse and LTE (Power et al., 2013). In addition, the risk conferred by childhood abuse may also be enhanced by genetic vulnerability (Gutiérrez et al., 2015). One of the ways childhood abuse could predispose to MDD is through the theory of learned helplessness, which states that children repeatedly subjected to traumatic experiences, against which they find themselves defenseless, may lose their capacity to cope with hardship in their adulthood (Vollmayr & Gass, 2013).

In respect of physical health, several studies have found an association between depression and both general health status and specific medical conditions. Some authors claim this association is the result of the traumatic experience and the dysfunction derived from the illness, while others point to biological factors such as the modification of inflammatory pathways, which would help explain the two-way relationship often found between depression and organic disease (Carney, Freedland, Miller, & Jaffe, 2002; Felger & Lotrich, 2013; Miller, Maletic, & Raison, 2009).

While no association was found for the estimated intellectual quotient (IQ) and the educational level, cognitive performance was independently associated with MDD. There is evidence suggesting depression and cognitive impairment share some pathological pathways that may account for this relationship (Allison & Ditor, 2014; Gonda et al., 2015).

Cannabis has been frequently linked to psychosis, but its association with depression is not as well studied and the direction of causality is not completely clear. However, cannabis use has been described as a risk factor for developing depression in a sufficient number of studies, while there is less evidence supporting the opposite (Degenhardt, 2002; Lev-Ran et al., 2013; Smolkina et al., 2017). Mechanisms by which cannabis could lead to depression include neurochemical alterations of monoamines, impaired cognitive performance and psychosocial failure (Marmorstein & Iacono, 2011; Nader & Sanchez, 2017; Van de Giessen et al., 2016).

These findings should be considered in light of the study limitations. The cross-sectional design does not allow for causal inferences and the associations need to be confirmed in longitudinal studies. In addition, methodological differences make it difficult to compare our results with those of previous studies carried out in Spain and Europe, while the absence of similar studies in Andalusia precludes a comparison within the region. Some limitations concerning the diagnostic tool should also be noted. The MINI does not allow to record the length of the depressive episodes, nor the lifetime prevalence of depression. Finally, patients with a mental illness may be more reluctant to participate, which may result in a selection bias.

Conclusion

MDD is a highly prevalent mental disorder in the Granada population. Family history of mental illness, cognitive impairment, poor health status, neuroticism, LTEs and cannabis use were the main correlates of depression. The confounding effect between female sex and neuroticism may help explain the higher prevalence of depression found among women.


The GranadEp study provides important insights on the epidemiology of MDD in Southern Spain and we expect our results will help policy makers to design strategies for the prevention and management of the condition. This study will be expanded as part of the PISMA-ep project to include the remaining seven provinces of the region of Andalusia.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was funded by a grant from the Consejería de

Economía, Innovación y Ciencia de la Junta de Andalucía (10-CTS-6682).

ORCID iD

Jorge Cervilla  <https://orcid.org/0000-0003-2019-9099>

References

- Allison, D., & Ditor, D. (2014). The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: A therapeutic target. *Journal of Neuroinflammation*, *11*, 1–12.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Ayuso-Mateos, J. (2001). Depressive disorders in Europe: Prevalence figures from the ODIN study. *The British Journal of Psychiatry*, *179*, 308–316.
- Bartoll, X., Palència, L., Malmusi, D., Suhrcke, M., & Borrell, C. (2013). The evolution of mental health in Spain during the economic crisis. *European Journal of Public Health*, *24*, 415–418.
- Bijlsma, M., Tarkiainen, L., Myrskylä, M., & Martikainen, P. (2017). Unemployment and subsequent depression: A mediation analysis using the parametric G-formula. *Social Science & Medicine*, *194*, 142–150.
- Bobes García, J. (2006). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*. Barcelona, Spain: Ars Medica.
- Bobes, J. (1998). A Spanish validation study of the mini international neuropsychiatric interview. *European Psychiatry*, *13*, 198–199. doi:10.1016/S0924-9338(99)80240-5
- Bourdon, K., Rae, D., Locke, B., Narrow, W., & Regier, D. (1992). Estimating the prevalence of mental disorders in US adults from the epidemiologic catchment area survey. *Public Health Reports*, *107*, 663–668.
- Bromet, E., Andrade, L., Hwang, I., Sampson, N., Alonso, J., de Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*, 90.
- Bunting, B., Murphy, S., O'Neil, S., & Ferry, F. (2013). Prevalence and treatment of 12-month DSM-IV disorders in the Northern Ireland study of health and stress. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *48*, 81–93.
- Calvó-Perxas, L., Garre-Olmo, J., & Vilalta-Franch, J. (2015). Prevalence and sociodemographic correlates of depressive and bipolar disorders in Catalonia (Spain) using DSM-5 criteria. *Journal of Affective Disorders*, *184*, 97–103.
- Carney, R., Freedland, K., Miller, G., & Jaffe, A. (2002). Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 897–902.
- Cervilla, J., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., Rivera, M., Ibáñez-Casas, I., Molina, E., ... Gutiérrez, B. (2016). Protocol and methodology of the epidemiological mental health study in Andalusia: PISMA-ep. *Revista De Psiquiatría Y Salud Mental*, *9*, 185–194.
- Chang, C., Chang, H., Fang, W., Chang, T., & Huang, S. (2017). Gender-specific association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR and rs25531) and neuroticism, anxiety and depression in well-defined healthy Han Chinese. *Journal of Affective Disorders*, *207*, 422–428.
- Cho, M. J., Seong, S. J., Park, J. E., Chung, I. W., Lee, Y. M., & Bae, A. (2015). Prevalence and Correlates of DSM-IV mental disorders in South Korean adults: The Korean epidemiologic catchment area study 2011. *Psychiatry Investigation*, *12*, 164–170.
- Córdoba-Doña, J., San Sebastián, M., Escolar-Pujolar, A., Martínez-Faure, J., & Gustafsson, P. (2014). Economic crisis and suicidal behaviour: The role of unemployment, sex and age in Andalusia, Southern Spain. *International Journal for Equity in Health*, *13*, 55.
- Degenhardt, L. (2002). The link between cannabis use and psychosis: Furthering the debate. *Psychological Medicine*, *33*, 3–6.
- Egede, L. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: Prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, *29*, 409–416.
- Fagniar, M., Reynaert, C., Jacques, D., Lepièce, B., & Zdanowicz, N. (2016). Depression, gender and cellular immunity: Influence of gender and severity of depression on the cellular immunity. *Psychiatria Danubina*, *28*, 179–182.
- Felger, J., & Lotrich, F. (2013). Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, *246*, 199–229.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P)*. New York, NY: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J., Fernández, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *Journal of Affective Disorders*, *120*, 76–85.
- Goldney, R. D., Eckert, K. A., Hawthorne, G., & Taylor, A. W. (2010). Changes in the prevalence of major depression in an Australian community sample between 1998 and 2008. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*, 901–910.
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Carvalho, A., Rihmer, Z., & Dome, P. (2015). The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Annals of General Psychiatry*, *14*(1), 27. doi: 10.1186/s12991-015-0068-9
- Graaf, R., Have, M., Gool, C., & Dorsselaer, S. (2012). Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009: Results from the Netherlands mental health survey and incidence study-2. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *47*, 203–213.
- Gutiérrez, B., Bellón, J., Rivera, M., Molina, E., King, M., Marston, L., ... Cervilla, J. (2015). The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: A replication study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *40*, 187–196.
- Hakulinen, C., Elovainio, M., Pulkki-Räback, L., Virtanen, M., Kivimäki, M., & Jokela, M. (2015). Personality and depressive symptoms: Individual participant meta-analysis of 10 cohort studies. *Depression and Anxiety*, *32*, 461–470.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). (2018a). *Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero* [Official population figures from

- the municipal registry on January 1st]. Retrieved from <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2852>
- Instituto Nacional de Estadística (INE) (2018b). Tasas de actividad. *Paro Y Empleo Por Provincia* [Work activity Rates. Unemployment and employment by province]. Retrieved from <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=3996>
- Jonsson, B., & Bebbington, P. (1994). What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *The British Journal of Psychiatry*, *164*, 665–673.
- Kadri, N., Agoub, M., Gnaoui, S., Alami, K., Hergueta, T., & Moussaoui, D. (2005). Moroccan colloquial Arabic version of the mini international neuropsychiatric interview (MINI): Qualitative and quantitative validation. *European Psychiatry*, *20*, 193–195.
- Kessler, B., & Ustun, T. B. (2008). *The WHO world mental health surveys: Global perspectives of mental health surveys*. New York, NY: Cambridge University Press.
- Kessler, R. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, *74*, 5–13.
- Kessler, R. (2012). The costs of depression. *Psychiatric Clinics of North America*, *35*, 1–14.
- Kessler, R., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, *51*, 8–19.
- Kiejna, A., Piotrowski, P., Adamowski, T., Moskalewicz, J., Wciórka, J., & Stokiszewski, J. (2015). The prevalence of common mental disorders in the population of adult poles by sex and age structure—An EZOP Poland study. *Psychiatria Polshka*, *49*, 15–27.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., ... Dunbar, G. C. (1997). The mini international neuropsychiatric interview (MINI): A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, *12*, 224–231.
- Lev-Ran, S., Roerecke, M., Le Foll, B., George, T., McKenzie, K., & Rehm, J. (2013). The association between cannabis use and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Medicine*, *44*, 797–810.
- Liu, J., Yan, F., Ma, X., Guo, H. L., Tang, Y. L., & Rakofsky, J. J. (2015). Prevalence of major depressive disorder and socio-demographic correlates: Results of a representative household epidemiological survey in Beijing, China. *Journal of Affective Disorders*, *129*, 74–81.
- Lopez-Bernal, J., Gasparrini, A., Artundo, C., & McKee, M. (2013). The effect of the late 2000s financial crisis on suicides in Spain: An interrupted time-series analysis. *European Journal of Public Health*, *23*, 732–736.
- Markkula, N., Suvisaari, J., Saarni, S., Pirkola, S., Peña, S., & Saarni, S. (2015). Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – Results from the Finnish health 2011 survey. *Journal of Affective Disorder*, *179*, 73–80.
- Marmorstein, N., & Iacono, W. (2011). Explaining associations between cannabis use disorders in adolescence and later major depression: A test of the psychosocial failure model. *Addictive Behaviors*, *36*, 773–776.
- Mathew, A., Pettit, J., Lewinsohn, P., Seeley, J., & Roberts, R. (2011). Co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders: Shared etiology or direct causation? *Psychological Medicine*, *41*, 2023–2034.
- McGee, R., & Thompson, N. (2015). Unemployment and depression among emerging adults in 12 states, behavioral risk factor surveillance system, 2010. *Preventing Chronic Disease*, *12*, E38. doi: 10.5888/pcd12.140451
- McTeague, L., Huemer, J., Carreon, D., Jiang, Y., Eickhoff, S., & Etkin, A. (2017). Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, *174*, 676–685.
- Medel-Herrero, A., & Gomez-Beneyto, M. (2017). Impacto de la crisis económica del 2008 en el número de jóvenes hospitalizados por patología psiquiátrica. *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental*. Epub ahead of Print 22 November 2017. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.10.002
- Miller, A., Maletic, V., & Raison, C. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, *65*, 732–741.
- Miret, M., Caballero, F. F., Huerta-Ramírez, R., Moneta, M., Olaya, B., Chatterji, S., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2014). Factors associated with suicidal ideation and attempts in Spain for different age groups: Prevalence before and after the onset of the economic crisis. *Journal of Affective Disorders*, *163*, 1–9.
- Mohammadi, M. R., Davidian, H., Noorbala, A. A., Malekafzali, H., Naghavi, H. R., & Pouretmad, H. R. (2005). An epidemiological survey of psychiatric disorders in Iran. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, *1*, 16.
- Nader, D., & Sanchez, Z. (2017). Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: A systematic review of findings in adults. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* *44*, 4–18.
- Navarro-Mateu, F., Tormo, M., Salmerón, D., Vilagut, G., Navarro, C., Ruíz-Merino, G., ... Alonso, J. (2015). Prevalence of mental disorders in the South-East of Spain, one of the European regions most affected by the economic crisis: The cross-sectional PEGASUS-Murcia project. *PLoS ONE*, *10*, e0137293.
- Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., & Tanaka, S. (2005). Reliability and validity of the Japanese version of the mini-international neuropsychiatric interview. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, *59*, 517–526.
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression: Critical review. *The British Journal of Psychiatry*, *177*, 486–492.
- Power, R., Lecky-Thompson, L., Fisher, H., Cohen-Woods, S., Hosang, G., Uher, R., ... McGuffin, P. (2013). The interaction between child maltreatment, adult stressful life events and the 5-HTTLPR in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *47*, 1032–1035.
- Roohafza, H., Feizi, A., Afshar, H., Mazaheri, M., Behnamfar, O., Hassanzadeh-Keshteli, A., & Adibi, P. (2016). Path analysis of relationship among personality, perceived stress, coping, social support, and psychological outcomes. *World Journal of Psychiatry*, *6*, 248–256.
- Rossi, A., Alberio, R., Porta, A., Sandri, M., Tansella, M., & Amadeo, F. (2004). The reliability of mini-international neuropsychiatric interview—Italian version. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*, 561–563.

- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2009). Mood disorders. In B. J. Sadock & V. A. Sadock (Eds.), *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry* (pp. 527–578). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smolkina, M., Morley, K., Rijdsdijk, F., Agrawal, A., Bergin, J., Nelson, E., ... Lynskey, M. T. (2017). Cannabis and depression: A twin model approach to co-morbidity. *Behavior Genetics, 47*, 394–404.
- Talkovsky, A., Green, K., Osegueda, A., & Norton, P. (2017). Secondary depression in transdiagnostic group cognitive behavioral therapy among individuals diagnosed with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders, 46*, 56–64.
- Urbina-Torija, J. R., Flores-Mayor, J. M., García-Salazar, M. P., Torres-Buisán, L., & Torrubias-Fernández, R. M. (2007). Síntomas depresivos en personas mayores. Prevalencia y factores asociados. *Gaceta Sanitaria, 21*, 37–42.
- Van de Giessen, E., Weinstein, J., Cassidy, C., Haney, M., Dong, Z., Ghazzaoui, R., ... Abi-Dargham, A. (2016). Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry, 22*, 68–75.
- Vollmayr, B., & Gass, P. (2013). Learned helplessness: Unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research, 354*, 171–178.
- Wege, N., Angerer, P., & Li, J. (2017). Effects of lifetime unemployment experience and job insecurity on two-year risk of physician-diagnosed incident depression in the German working population. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 14*, 904.
- World Health Organization. (2009). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Physical exercise and body mass index as correlates of major depressive disorder in community-dwelling adults: results from the PISMA-ep study

Alejandro Porras-Segovia^{1,2}, Margarita Rivera^{3,4,*}, Esther Molina⁵, David López-Chaves⁶, Blanca Gutiérrez^{4,7} & Jorge Cervilla^{4,7,8}

1: School for International Postgraduate Studies, University of Granada, Spain.

2: Department of Psychiatry, University Hospital Jimenez Diaz Foundation, Madrid, Spain.

3: Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain.

4: Institute of Neurosciences, Center for Biomedical Research, University of Granada, Granada, Spain.

5: Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain.

6: Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

7: Department of Psychiatry, University of Granada, Spain.

8: Mental Health Service, University Hospital San Cecilio, Granada, Spain.

* Corresponding author: Margarita Rivera

Abstract

Background: Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most prevalent and disabling mental disorders. Sedentarism and obesity are recognized risk factors for MDD. Physical exercise has shown beneficial effects on mental health and there is an increasing awareness of its potential as a therapeutic and preventive tool for depression. No epidemiological studies have explored the role of physical activity and obesity as potential correlates of MDD in the Spanish population. The aim of this study was to explore whether MDD was associated with two strongly linked variables: physical exercise and body mass index. *Methods:* The PISMA-ep is a cross-sectional community-based study carried out in Andalusia, southern Spain. Main outcome was current prevalence of MDD, measured through face-to-face interviews using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI). Independent variables explored were physical exercise and its intensity, Body Mass Index (BMI), BMI categories (underweight, normal weight, overweight and obesity), hip and waist circumferences, general health status measured with the SF12 questionnaire, and sociodemographic factors. *Results:* Physical exercise was inversely associated with MDD, acting as a protective factor. Higher intensity of exercise strengthened this association. Four variables were independently associated with MDD in the multivariate association model: female sex, physical exercise, general health status and BMI. *Conclusion:* MDD was associated with poorer health status, higher BMI and reduced physical activity. Physical exercise should be considered as a potential intervention for the treatment and prevention of MDD in clinical and public health settings.

Keywords: Major Depressive Disorder; Exercise; Obesity; Health Status; Epidemiology

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is the most prevalent mood disorder worldwide and it has been a subject of public health concern for several years (Kessler et al., 2008). Along with low back pain, MDD is one of the two chronic conditions at the top ten lists of causes of Years Lived with Disability (YLDs) in every country (Vos et al., 2015). It also has a significant economic impact, frequent physical comorbidities and is linked to an increased mortality (Egede, 2007; Farmer et al., 2008; Kessler, 2012).

It is estimated that 11-15% of the world population have suffered from MDD at some point in their lives (Bromet et al., 2011). In Spain, lifetime prevalence of MDD is around x% (Gabilondo et al., 2010), one of the lower rates in Europe, although prevalence seems to be higher in some areas, including Andalusia (Porras et al., 2018).

The high rates of lack of response to conventional treatments, and the side effects of psychopharmacological interventions, points out to the need of alternatives in the management of this condition. The implementation of exercise as both a preventive strategy in the community and a therapeutic option in the clinical practice could be a valuable tool to halt the progression of this condition which has been called the epidemic of 21st century.

A significant association between MDD and physical exercise has been found in cross-sectional and longitudinal studies (Zhai et al., 2015; Hiles et al., 2017). Physical exercise is also related to depression at the dimensional level, correlating negatively with depressive symptoms (Galper et al., 2006; Pinto-Pereira et al., 2014). Apart from contributing to the understanding of the etiopathogenesis of depression, physical exercise may be an effective strategy in the prevention and treatment of depression. Physical exercise has been associated with a reduced incidence of depression (Baumeister et al., 2017; Harvey et al., 2018) and lower depression recurrence (Baumeister et al., 2017). The

antidepressant effect of exercise has also been explored in interventional studies, showing a significant reduction in depression scores, with moderate to large effect sizes (Lawlor, 2001; Stathopoulou et al., 2006; Landers & Arent, 2007; Krogh et al., 2011; Kerling et al., 2015; Kvam et al., 2016; Schuch et al., 2016). In a 2009 meta-analysis of 58 randomized trials, exercise was found to be an effective treatment for major depression, with a significant reduction in depression parameters and large effect sizes (Rethorst et al., 2009). A recent meta-analysis found that aerobic exercise had a significant antidepressant effect in depressed patients (Morres et al., 2018). Exercise-based interventions have proven effective for both

However, the association between MDD and physical exercise has not been tested yet in the Spanish community-dwelling population. There are also no epidemiological studies that have explored the association between this mental health condition and obesity in the Spanish population.

The aim of this study was to explore the association between MDD and physical exercise and obesity in a sample representative of the general adult population of southern Spain. Our findings will help to ascertain the usefulness of physical exercise as a therapeutic and preventive strategy for MDD to help health-care planning in this area.

Methods

The STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) guidelines were followed where applicable (STROBE Statement, 2018).

The PISMA-ep (Plan Integral de Salud Mental en Andalucía – epidemiología) is a cross-sectional study that explores the prevalence and correlates of mental disorders in Andalusia. This study was approved by the Research Ethic Committee of the University of Granada. A detailed description of the methodology of this study has been published elsewhere (Cervilla et al., 2016).

Setting and design

The PISMA-ep study uses a sample of community-dwelling adults aged 18-75, representative of the eight provinces of Andalusia, southern Spain. Andalusia is the most populous and the second largest autonomous community of Spain, with nearly 9 million inhabitants (IECA, 2018). The PISMA-ep study is an initiative the Andalusian Health Service that aims to assess the prevalence of mental disorders and its correlates for purposes of health-care planning. The main objectives of this study were: 1. Estimate the prevalence of 16 mental disorders in the area; 2. To explore the biological and psychosocial factors associated with these mental disorders, and 3. To collect a large cohort of subjects that could be the basis for future prospective studies.

Sample

Target sample size, determined as that able to calculate a 2% prevalence with $\pm 0.5\%$ precision, confidence intervals of 95% and an effect size of 1.5, was estimated at 4,518.

The sample was created using different levels of stratification. We ensured there was proportional representation from the eight provinces of Andalusia, and also took into account city size, dividing the municipalities in three categories: urban (over 10,000 inhabitants), intermediate (between 2,001 and 10,000 inhabitants) and rural (up to 2,000 inhabitants). For each size, we used a simple random method to select municipalities and street routes within each town.

Inclusion criteria for respondents were: being between 18 and 75 years old, and having lived in Andalusia for at least a year. Exclusion criteria were: illness that precluded the completion of the interview, not speaking Spanish fluently, suffering from severe cognitive impairment or intellectual disability, and usually residing in an institution.

Measures

Main outcome: Our main outcome was current (last two weeks) presence of MDD, following DSM-IV/ICD-10 criteria. This diagnosis was obtained using the Spanish version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Bobes, 1998; Bobes, 2006), a brief diagnostic structured interview that generates Axis I DSM-IV and ICD-10 compatible diagnoses for 16 mental disorders, including MDD. This interview consists of a screening section for each diagnostic, leading to a further set of questions in case the detection was positive (Lecrubier et al., 1997). The MINI has shown satisfactory psychometric properties, having good rates of validity and reliability when used on a community based population (Rossi et al., 2004; Kadri et al., 2005; Otsubo et al., 2005).

Physical exercise: Information on physical exercise was assessed using 3 questions about whether the participant practiced any physical activity, the setting of such activity (home labour, work or leisure), and the intensity of the activity. Intensity was classified based on the Metabolic Equivalent of Task or METs (2 METs = two times the amount of oxygen consumed at rest) as light (< 3 METs), moderate (3 – 5 METs) or vigorous (≥ 6 METs).

Anthropometric measures: Height (m) and weight (kg) of each participant were registered. Using these variables, their Body Mass Index (BMI) was calculated by the formula: weight in kilograms divided by height in square metres (kg/m^2). Hip and waist circumferences (cm) were also measured. Participants were grouped into four categories, following WHO criteria (WHO, 2018): Underweight ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$), Normal weight ($\text{BMI} 18.5\text{--}24.99 \text{ kg}/\text{m}^2$), Overweight ($\text{BMI} 25.0\text{--}29.99 \text{ kg}/\text{m}^2$) and Obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$).

Physical health status: The physical component summary of the 12-Item Short Form Health Survey (SF-12), Spanish version, was used to measure general health status over the last four weeks. The SF-12 consists on a subset of 12 items of the generic SF-36 health

survey that measure physical and mental health. It has shown a high correspondence with the SF-36 when the sample size is ≥ 500 , and it is considered a useful alternative to the long version when making comparisons among large groups of participants (Vilagut et al., 2005). Scores were standardized to a population mean of 50 and converted into a scale ranging from 0 (worst possible health status) to 100 (best possible health status) (Alonso et al., 1998).

Procedure

After a public bid was launched, a local survey company specialised in the health field was tasked with the selection of the sample and the collection of the data.

After attending a one-week training course imparted by the researchers, a team of trained psychologists (5 to 10 per province, there being 8 provinces) performed the interviews. These were face-to-face and took place either in the participant's local primary health care centre or in their homes, at the convenience of the participant. Data collection was conducted between 2013 and 2014, and lasted almost a year.

We carried out a pilot phase, during which we undertook 160 interviews (20 per province) and tested the suitability of the questions as well as the method of sample selection.

One in every 4 consecutive homes in the selected street routes was visited. When a home responded, we invited to participate the first person in the house that fulfilled inclusion criteria.

Quality control of data

We designated eight interviewer coordinator, who checked twice that all of the questionnaires performed in their area had been correctly completed and also reviewed the quality of the data collected.

Response rate

Homes which did not respond after four attempts on different time and day, or those whose inhabitants did not meet inclusion criteria, were replaced with the next available one in the route. Of the homes initially selected, 70.8% had to be replaced.

5,496 homes were finally used for the study, of which 4,507 agreed to participate in it and completed the interview, resulting in/amounting for a response rate of 83.7%. 4,286 participants (95.1% of participants and 78% of those originally chosen) consented to provide a saliva sample for the DNA study. Figure 1 illustrate the recruitment process.

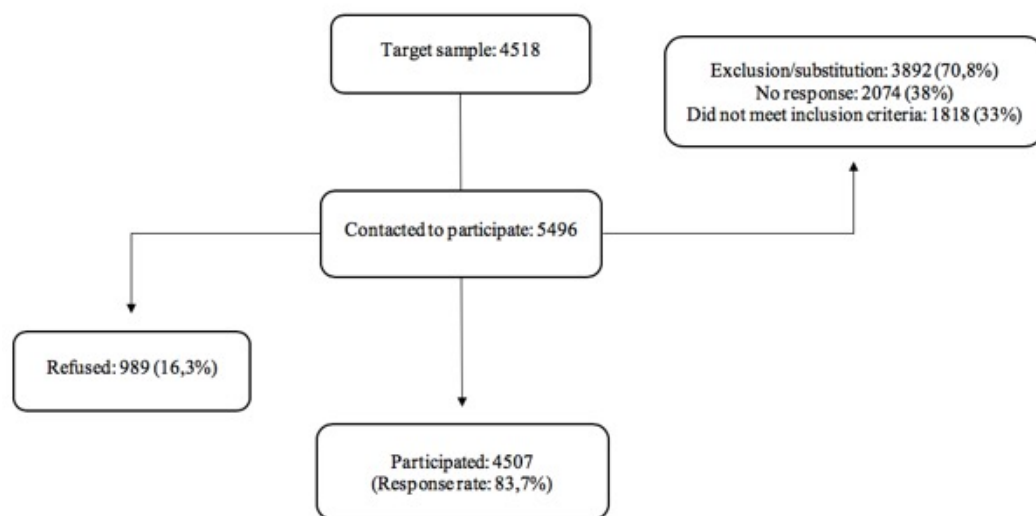


Fig. 1: Flow chart of the recruitment process

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS version 24.0 software. We calculated current (last two weeks) prevalence of MDD among the participants. We performed a binary logistic regression and constructed a multivariate model to explore the associations between MDD and the correlates. Crude and adjusted ORs were obtained. All tests were two-sided, with a $p < 0.05$ level of significance and 95% confidence intervals.

Results

Description of the sample

4,507 community-based adults finally took part in the study. The gender distribution of the sample was 50.9% female and 49.1% male. Mean age was 42.8 years. Current (last two-weeks) prevalence of MDD was 6.5% (95% CI 5.7–7.2). Current prevalence of obesity was 17.4% in the total sample and 30.6% in participants with MDD. 58.8% of the total sample practiced physical exercise regularly, compared to 46.1% of participants with MDD. Vigorous exercise was practiced by 13.2% of the total sample, and by 8.8% of participants with MDD. Lifetime prevalence of chronic medical conditions was of 48.2% among the total sample (68.5% among participants with MDD, and 46.7% among participants without MDD). 40.9% of the total sample (69.5% of participants with MDD, and 39.0% of participants without MDD) were currently under pharmacological treatment. A more detailed description of the sample is presented in table 1.

Table 1. Description of the sample

	Total sample (n=4507)		Participants with MDD (n=295)		Participants without MDD (n=4212)	
	n (%)	Mean (SD)	n (%)	Mean (SD)	n (%)	Mean (SD)
Gender						
Male	2,214 (49.1%)		93 (31.5%)		2,121 (50.4%)	
Female	2,293 (50.9%)		202 (68.5%)		2,091 (49.6%)	
Age		42.80 (15.22)		46.64 (15.50)		42.53 (15.2)
18–30	1,106 (24.5%)		55 (18.6%)		1,051 (25.0%)	
31–45	1,522 (33.8%)		84 (28.5%)		1,438 (34.1%)	
46–60	1,135 (25.2%)		92 (31.2%)		1,044 (24.8%)	
61–75	744 (16.5%)		64 (21.7%)		679 (16.1%)	
Marital Status						
Married/Coupled	2,747 (60.9%)		155 (52.5%)		2,592 (61.5%)	
Single	1,212 (26.9%)		70 (23.7%)		1,142 (27.1%)	
Separated/Divorced	360 (8.0%)		45 (15.3%)		315 (7.5%)	
Widowed	188 (4.2%)		25 (8.5%)		163 (3.9%)	
Employment status						
Employed	1,941 (43.1%)		68 (23.1%)		1873 (44.5%)	
Full-time student	316 (7.0%)		15 (5.1%)		301 (7.1%)	
Homemaker	442 (9.8%)		61 (20.7%)		381 (9.0%)	
Unemployed	1,222 (27.1%)		102 (34.6%)		1,119 (26.6%)	
Retired	504 (11.2%)		33 (11.2%)		471 (11.2%)	
Disabled	81 (1.8%)		16 (5.4%)		65 (1.5%)	
Psychiatric diagnosis						
MDD	295 (6.5%)					
Other mental disorder	710 (15.8%)				710 (16.9%)	

None	3,502 (77.7%)		3,502 (83.1%)
Physical exercise			
Any physical exercise	2,651 (58.8%)	136 (46.1%)	2515 (59.7%)
Light exercise	890 (33.6%)	54 (39.7%)	836 (19.8%)
Moderate exercise	1,410 (53.2%)	70 (51.5%)	1340 (31.8%)
Vigorous exercise	351 (13.2%)	12 (8.8%)	339 (8.0%)
Anthropometric measures			
Height (m)	1.68 (0.09)	1.65 (0.09)	1.69 (0.09)
Weight (kg)	73.50 (15.06)	74.19 (16.20)	73.45 (14.98)
Hip circumference (cm)	102.04 (13.48)	105.54 (15.15)	101.79 (13.32)
Waist circumference (cm)	88.39 (15.33)	90.76 (17.09)	88.22 (15.19)
BMI (kg/m ²)	25.93 (4.66)	27.45 (6.00)	25.83 (4.53)
BMI categories (kg/m ²)			
Underweight (BMI<18.5)	107 (2.4%)	11 (3.7%)	96 (2.3%)
Normal Weight (BMI 18.5–24.9)	2009 (44.7%)	102 (34.7%)	1907 (45.3%)
Overweight (BMI 25.0–29.9)	1598 (35.6%)	91 (31.0%)	1504 (35.7%)
Obesity (BMI ≥ 30)	781 (17.4%)	90 (30.6%)	694 (16.5%)
Physical health status (SF12)	50.00 (10.00)	45.16 (12.63)	50.32 (9.54)
Any medical condition	2174 (48.2%)	205 (68.5%)	1969 (46.7%)
1 medical condition	1087 (24.1%)	71 (24.1%)	1016 (24.1%)
2 medical conditions	532 (11.8%)	47 (15.9%)	485 (11.5%)
3 or more medical conditions	555 (12.3%)	87 (29.5%)	468 (11.1%)
Any medication	1846 (40.9%)	205 (69.5%)	1641 (39.0%)
1 type of medication	1012 (22.5%)	68 (23.1%)	944 (22.4%)
2 types of medication	465 (10.3%)	60 (20.3%)	405 (9.6%)
3 or more types of medications	369 (8.2%)	77 (26.1%)	292 (6.9%)

BMI=Body Mass Index; MDD=Major Depressive Disorder; SE=Standard Error

Bivariate associations for MDD

Increases in BMI were associated with higher prevalence of MDD (adjusted OR=1.06; 95% CI: 1.04–1.09; $p < 0.001$). Considering BMI as a categorical variable, underweight (adjusted OR=1.99; 95% CI: 1.02–3.85; $p=0.042$) and obesity (adjusted OR=2.23; 95% CI: 1.63–3.06; $p < 0.001$) were significantly associated with MDD. Hip (adjusted OR=1.02; 95% CI: 1.01–1.02; $p=0.001$) and waist (adjusted OR=1.01; 95% CI: 1.00–1.02; $p=0.003$) circumferences were also significantly and positively associated with MDD.

We found a statistically significant association between prevalence of MDD and the practice of physical exercise. In the bivariate analysis, physical exercise was inversely associated with prevalence of the disorder (adjusted OR=0.63; 95% CI: 0.49–0.80; $p < 0.001$). Effect size increased with intensity of the activity performed. Thus, in participants who practised light exercise the adjusted OR for MDD was OR=0.66 (95% CI: 0.48–0.91; $p=0.012$), while vigorous exercise produced an adjusted OR of 0.53 (95% CI: 0.29–0.97; $p=0.039$).

Physical health status was inversely associated with MDD (adjusted OR=0.92; 95% CI: 0.90–0.93; $p < 0.001$).

Full results are shown in table 2.

Table 2. Bivariate associations for MDD: physical exercise, anthropometric measures and general physical health status

	OR	95% CI	p value	OR adjusted for age and sex	95% CI	p value
Physical exercise						
Sedentary	1(ref)			1(ref)		
Any physical exercise	0.58*	0.46–0.73	<0.001	0.63*	0.49–0.80	<0.001
Light exercise	0.69*	0.50–0.95	0.023	0.66*	0.48–0.91	0.012
Moderate exercise	0.56*	0.42–0.75	<0.001	0.62*	0.46–0.83	0.001
Vigorous exercise	0.38*	0.21–0.69	0.001	0.53*	0.29–0.97	0.039
Anthropometric measures						
Height	0.96*	0.94–0.97	<0.001	1.00*	1.00–1.00	0.023
Weight	1.00	1.00–1.01	0.413	1.02*	1.01–1.02	0.001
Hip circumference	1.02*	1.01–1.03	<0.001	1.02*	1.01–1.02	0.001
Waist circumference	1.01*	1.00–1.02	0.006	1.01*	1.00–1.02	0.003
BMI	1.07*	1.05–1.09	<0.001	1.06*	1.04–1.09	<0.001
BMI categories						
Normal Weight (BMI 18.5–24.9)	1(ref)			1(ref)		
Underweight (BMI<18.5)	2.14*	1.11–4.12	0.023	1.99*	1.02–3.85	0.042
Overweight (BMI 25.0–29.9)	1.13	0.84–1.51	0.413	1.14	0.84–1.55	0.387
Obesity (BMI ≥ 30.0)	2.44*	1.81–3.28	<0.001	2.23*	1.63–3.06	<0.001
General physical health status (SF12)	0.92*	0.91–0.93	<0.001	0.92*	0.90–0.93	<0.001

CI=Confidence Interval; MDD=Major Depressive Disorder; OR=Odds Ratio

Multivariate regression model

In the multivariate regression model, physical exercise showed to be independently associated with MDD even after adjusting for potential confounding factors such as BMI, with an OR of 0.70 (95% CI 0.51–0.96; $p=0.026$). Other factors independently associated with MDD were BMI (OR=1.05; 95% CI 1.02–1.07; $p<0.001$), physical health status (OR=0.68; 95% CI 0.61–0.75; $p<0.001$), and female sex (OR=1.89; 95% CI 1.36–2.61; $p<0.001$). Age was not significantly associated with MDD after adjusting for covariates. Full results are shown in table 3.

Table 3. Multivariate association model for MDD

	OR	95% CI	SE	p value
Physical exercise	0.70	0.51–0.96	0.146	0.026
BMI	1.05	1.02–1.07	0.051	<0.001
Female sex	1.89	1.36–2.61	0.167	<0.001
Physical health status (SF12)	0.68	0.61–0.75	0.051	<0.001

BMI=Body Mass Index; CI=Confidence Interval; MDD=Major Depressive Disorder; OR=Odds Ratio; SE=Standard Error

Discussion

Anthropometric measures and MDD

High BMI and obesity were positively associated with MDD in our study, confirming results from previous studies (Anderson et al., 2007; Mather et al., 2009; Rivera et al., 2012; Rivera et al., 2017). The relationship between depression and obesity has been long-time known. This association is often explained by means of a distortion of body image and the subsequent low self-esteem (Dollar et al., 2017; Tronieri et al., 2017). Stigma and discrimination in relation to weight also play an important role in this association (Puhl et al., 2017). Finally, some authors have pointed out to the biological

consequences of obesity since it can be associated with a triggering of inflammatory pathways (Milaneschi et al., 2018; Ouakinin et al., 2018).

Underweight was also significantly associated with MDD in our study, albeit with a smaller effect size than obesity. Underweight is a scarcely explored factor in relation to MDD. However, eating disorders that usually present with underweight, such as anorexia nervosa, are frequently comorbid with MDD (Fernández-Aranda et al., 2007). Malnutrition may also contribute to the pathogenesis of depression (Larrieu & Layé, 2018).

Physical exercise and MDD

In our study, we found a significant negative association between physical exercise and MDD, suggesting physical exercise could be a protective factor for this mental disorder. The relationship prevailed after adjusting for BMI, suggesting a genuine association between the two factors. This effect was dependent of the intensity of exercise. This is concordant with previous literature, which showed a significant negative association between these variables in western countries (Vallance et al., 2011; Pinto-Pereira et al., 2014; Hiles et al., 2017; Liu et al., 2017).

Evidence from longitudinal observational studies and interventional studies suggests that insufficient physical activity is a risk factor for the onset of depression (Pinto-Pereira et al., 2014; Hiles et al., 2017). The mechanisms proposed to explain this association are numerous and diverse. The effects of exercise on neural regeneration have long been pointed as one of the reasons why physical activity could reduce depressive symptoms. Some authors have found that exercise increases Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in different areas of the brain (Russo-Neustadt et al., 2004; Winter et al., 2007). A recent study found that physical activity increased BDNF in the serum of patients with MDD (Kerling et al., 2017). However, a recent meta-analysis failed to show a significant

association between physical exercise and an increase of BDNF in depressed patients (Kurebayashi & Otaki, 2018).

The immune system is also thought to be involved in this association. Inflammatory pathways are thought to play a key role in the neurobiological basis of depression. Increased plasma levels of pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor (TNF) alpha or interleukin (IL) 6 have been found in MDD patients (Dowlati et al., 2010). There seems to be a bidirectional association between MDD and inflammation by which depression would have a pro-inflammatory effect and an increased state of inflammation could induce depressive symptoms (Miller et al., 2016; Stewart et al., 2009). This mechanism is thought to lay behind the relationship between depression and cardiovascular diseases, which also seems to be bidirectional (Nicholson et al., 2006; Williams et al., 2007).

Exercise has anti-inflammatory properties that have been proven beneficial in the management of several chronic conditions that course with inflammation (Palmefors et al., 2014; Kayambu et al., 2015; Pedersen & Saltin, 2015). This decrease in inflammation and oxidative stress is mediated by changes in the neuroimmune system, such as inducing the release of IL-10 and other anti-inflammatory cytokines (Eyre & Baune, 2011; Goldhammer et al., 2005).

Implications for clinical practice

The association between MDD and physical exercise has potential implications for the prevention and treatment of this condition. Several clinical trials that investigated the use of exercise as a therapeutic tool found that physical exercise was a protective factor for depression (Lawlor, 2001; Stathopoulou et al., 2006; Landers & Arent, 2007; Rethorst et al., 2009; Krogh et al., 2011; Kerling et al., 2015; Kvam et al., 2016; Schuch et al., 2016;

Morres et al., 2018). A meta-review conducted in 2018 found that physical activity had a beneficial effect on MDD patients comparable to that achieved by antidepressants and psychotherapy (Stubbs et al., 2018). Physical exercise has also proven to be effective in reducing cardiovascular and metabolic risk in depressed patients (Kerling et al., 2015; Kahl et al., 2016). However, ascertaining the effectiveness of physical exercise as a therapeutic intervention for MDD encounters the problem of the high rate of drops-out in severely depressed subjects taking part in clinical trials (Stubbs et al., 2016).

In our study, we explored physical activity integrated as a part of daily life rather than as a specific tailored program. Although, as a therapeutic strategy, an structured program may have better results (Callaghan et al., 2011), from the public health perspective, physical activity could be beneficial even in the absence of specific programs. To such extent, general awareness and education, resulting in an indirect increase of physical activity, may be cost-effective at the population level. Exercise as a preventive strategy could be implemented by measures such as advice from general practitioners, awareness campaigns using the media and school settings, and founding of sports activities by the public administration.

Intensity of exercise influenced the power of the preventive effect on MDD. Even light exercise seems to be beneficial as evidenced from our study and from previous research (Helgadóttir et al., 2016; Meyer et al., 2016). However, a more intense exercise had a greater effect size, which has also been found in previous studies (Rahman et al., 2018; Stubbs et al., 2018).

In light of this evidence, physical exercise should be considered parallelly to psychotherapeutic and psychopharmacological treatment of MDD. It has the obvious advantage of avoiding the side effects of medication (Stubbs et al., 2018), and evidence

shows it has better cost-effectiveness ratios than usual interventions (Rosenbaum et al., 2011).

Conclusion

In conclusion, we found that MDD was significantly associated with both obesity and underweight, as well as with increases in BMI. We also found a significant inverse association between practice of physical exercise and MDD. The effect of this association increased with the intensity of exercise. Our findings support the potential of physical exercise as a preventive and therapeutic strategy in the management of MDD.

To our knowledge, this is the first study exploring the association of physical exercise and major depression in a large Spanish community-dwelling sample. Although this association has yet to be confirmed in longitudinal studies, our results, along with the previous evidence and the biological plausibility, render exercise a more than promising therapeutic and preventive tool in the battle against MDD in the area, and support the inclusion of physical exercise as a part of the mental health policies in the area.

Limitations

Our findings need to be considered in light of some limitations. First, the cross-sectional design of the study precludes establishing causality. The associations found must therefore be confirmed, and their directionality set, in longitudinal studies. Additionally, our main diagnostic tool does not record lifetime prevalence of depression, nor the length of each depressive episode. Finally, a selection bias may exist due to mental patients' greater reluctance in participating.

Acknowledgements

This study was partially financed with a subsidy from the Department of Economy, Innovation and Science of the Regional Government of Andalusia (10-CTS-6682).

References

- Alonso, J., Regidor, E., Barrio, G., Prieto, L., Rodríguez, C., De la Fuente, L. (1998). Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin Barc*, 111, 410–416.
- Anderson, S., Cohen, P., Naumova, E., Jacques, P., & Must, A. (2007). Adolescent Obesity and Risk for Subsequent Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: Prospective Evidence. *Psychosomatic Medicine*, 69(8), 740-747. doi: 10.1097/psy.0b013e31815580b4.
- Baumeister, S., Leitzmann, M., Bahls, M., Dörr, M., Schmid, D., & Schomerus, G. et al. (2017). Associations of Leisure-Time and Occupational Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness With Incident and Recurrent Major Depressive Disorder, Depressive Symptoms, and Incident Anxiety in a General Population. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, 78(01), e41-e47. doi: 10.4088/jcp.15m10474.
- Bobes-García, J. (2006). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Barcelona, Spain: Ars Medica.
- Bobes, J. (1998). A Spanish validation study of the mini international neuropsychiatric interview. *European Psychiatry*, 13, 198–199.
- Bromet, E., Andrade, L., Hwang, I., Sampson, N., Alonso, J., & de Girolamo, G. et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1). doi: 10.1186/1741-7015-9-90
- Callaghan, P., Khalil, E., Morres, I. & Carter, T. (2011). Pragmatic randomised controlled trial of preferred intensity exercise in women living with depression. *BMC Public Health*, 11(1).
- Cervilla, J. A., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., Rivera, M., Ibáñez-Casas, I., Molina, E., ... Gutiérrez, B. (2016). Protocolo y metodología del estudio epidemiológico de la salud mental en Andalucía: PISMA-ep. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(4), 185–194. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2015.11.004>.

- Dollar, E., Berman, M. & Adachi-Mejia, A. (2017). Do No Harm: Moving Beyond Weight Loss to Emphasize Physical Activity at Every Size. *Preventing Chronic Disease*, 14.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. & Lanctôt, K. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446-457.
- Egede, L. (2007). Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29(5), 409-416.
- Eyre, H. & Baune, B. (2012). Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(2), pp.251-266.
- Farmer, A., Korszun, A., Owen, M., Craddock, N., Jones, L., & Jones, I. et al. (2008). Medical disorders in people with recurrent depression. *British Journal Of Psychiatry*, 192(05), 351-355. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038380.
- Fernandez-Aranda, F., Pinheiro, A.P., Tozzi, F., Thornton, L.M., Fichter, M.M., Halmi, K.A. et al. (2007). Symptom profile of major depressive disorder in women with eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(1):24-31.
- Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J., Fernández, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: Results from the ESEMeD-Spain project. *Journal Of Affective Disorders*, 120(1-3), 76-85.
- Galper, D., Trivedi, M., Barlow, C., Dunn, A. and Kampert, J. (2006). Inverse Association between Physical Inactivity and Mental Health in Men and Women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(1), pp.173-178.

- Goldhammer, E., Tanchilevitch, A., Maor, I., Beniamini, Y., Rosenschein, U., & Sagiv, M. (2005). Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International Journal Of Cardiology*, 100(1), 93-99. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.073.
- Harvey, S., Øverland, S., Hatch, S., Wessely, S., Mykletun, A., & Hotopf, M. (2018). Exercise and the Prevention of Depression: Results of the HUNT Cohort Study. *American Journal Of Psychiatry*, 175(1), 28-36. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16111223.
- Helgadóttir, B., Hallgren, M., Ekblom, Ö., & Forsell, Y. (2016). Training fast or slow? Exercise for depression: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine*, 91, 123-131. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.08.011.
- Hiles, S., Lamers, F., Milaneschi, Y., & Penninx, B. (2017). Sit, step, sweat: longitudinal associations between physical activity patterns, anxiety and depression. *Psychological Medicine*, 47(08), 1466-1477. doi: 10.1017/s0033291716003548.
- Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía (IECA). (2018). Padrón Municipal de Habitantes. Cifras Oficiales de Población Municipal. Retrieved from: <https://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/padron/index.htm>.
- Josefsson, T., Lindwall, M. and Archer, T. (2013). Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(2), pp.259-272.
- Kadri, N., Agoub, M., Gnaoui, S., Alami, K., Hergueta, T., & Moussaoui, D. (2005). Moroccan colloquial Arabic version of the Mini International Neuropsychiatric

Interview (MINI): qualitative and quantitative validation. *European Psychiatry*, 20(2), 193-195.

Kahl, K., Kerling, A., Tegtbur, U., Gützlaff, E., Herrmann, J., & Borchert, L. et al. (2016).

Effects of additional exercise training on epicardial, intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in major depressive disorder: A randomized pilot study. *Journal Of Affective Disorders*, 192, 91-97. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.015.

Kayambu, G., Boots, R. and Paratz, J. (2015). Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 41(5), pp.865-874.

Kerling, A., Kück, M., Tegtbur, U., Grams, L., Weber-Spickschen, S., & Hanke, A. et al. (2017). Exercise increases serum brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Journal Of Affective Disorders*, 215, 152-155. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.034.

Kerling, A., Tegtbur, U., Gützlaff, E., Kück, M., Borchert, L., & Ates, Z. et al. (2015). Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: A randomized pilot trial. *Journal Of Affective Disorders*, 177, 1-6. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.006.

Kessler, R. (2012). The Costs of Depression. *Psychiatric Clinics Of North America*, 35(1), 1-14.

Kessler, R., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., & Merikangas, K. et al. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*, 289(23), 3095.

Krogh, J., Nordentoft, M., Sterne, J. and Lawlor, D. (2010). The Effect of Exercise in Clinically Depressed Adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(04), pp.529-538.

- Kurebayashi, Y. & Otaki, J. (2018). Does physical exercise increase brain-derived neurotrophic factor in Major Depressive Disorder? A meta-analysis. *Psychiatria Danubina*, 30(2), pp.129-135.
- Kvam, S., Kleppe, C., Nordhus, I. and Hovland, A. (2016). Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 202, pp.67-86.
- Landers, D. M., & Arent, S. M. (2007). Physical activity and mental health. In G. Tenenbaum & R. C. Tenenbaum, G. and Eklund, R. (2007). *Handbook of sport psychology*. Hoboken, N.J.: Wiley.
- Larrieu, T., & Layé, S. (2018). Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Frontiers In Physiology*, 9. doi: 10.3389/fphys.2018.01047.
- Lawlor, D. (2001). The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 322(7289), pp.763-763.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., & Harnett Sheehan, K. et al. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231.
- Liu, Y., Ozodiegwu, I., Yu, Y., Hess, R., & Bie, R. (2017). An association of health behaviors with depression and metabolic risks: Data from 2007 to 2014 U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal Of Affective Disorders*, 217, 190-196. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.009.

- Mather, A.A., Cox, B.J., Enns, M.W., Sareen, J. (2009). Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviours in a nationally representative sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 66:277-285.
- Meyer, J., Koltyn, K., Stegner, A., Kim, J., & Cook, D. (2016). Influence of Exercise Intensity for Improving Depressed Mood in Depression: A Dose-Response Study. *Behavior Therapy*, 47(4), 527-537. doi: 10.1016/j.beth.2016.04.003.
- Milaneschi, Y., Simmons, W., van Rossum, E., & Penninx, B. (2018). Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5.
- Miller, A. & Raison, C. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), pp.22-34.
- Morres, I., Hatzigeorgiadis, A., Stathi, A., Comoutos, N., Arpin-Cribbie, C., Krommidas, C., & Theodorakis, Y. (2018). Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. *Depression And Anxiety*. doi: 10.1002/da.22842.
- Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), pp.2763-2774.
- Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., Tanaka, S. (2005). Reliability and validity of the Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 59:517-526.

- Ouakinin, S., Barreira, D., & Gois, C. (2018). Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways. *Frontiers In Endocrinology*, 9. doi: 10.3389/fendo.2018.00431.
- Palmefors, H., DuttaRoy, S., Rundqvist, B. and Börjesson, M. (2014). The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis – A systematic review. *Atherosclerosis*, 235(1), pp.150-161.
- Pedersen, B. & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25, pp.1-72.
- Pinto-Pereira, S., Geoffroy, M., & Power, C. (2014). Depressive Symptoms and Physical Activity During 3 Decades in Adult Life. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1373. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1240.
- Porras-Segovia, A., Valmisa, E., Gutiérrez, B., Ruiz, I., Rodríguez-Barranco, M., & Cervilla, J. (2018). Prevalence and correlates of major depression in Granada, Spain: Results from the GranadΣp study. *International Journal Of Social Psychiatry*, 64(5), 450-458. doi: 10.1177/0020764018771405.
- Puhl, R. and Heuer, C. (2010). Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. *American Journal of Public Health*, 100(6), pp.1019-1028. Rethorst CD, Wipfli BM, Landers DM. The antidepressive effects of exercise a meta-analysis of randomized trials. *Sports Med* 2009; 39: 491–511.
- Rahman, M., Helgadóttir, B., Hallgren, M., Forsell, Y., Stubbs, B., Vancampfort, D., & Ekblom, Ö. (2018). Cardiorespiratory fitness and response to exercise treatment in depression. *Bjpsych Open*, 4(5), 346-351. doi: 10.1192/bjo.2018.45.

- Rethorst, C., Wipfli, B., & Landers, D. (2009). The Antidepressive Effects of Exercise: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*, 39(6), 491-511. doi: 10.2165/00007256-200939060-00004.
- Rivera, M., Cohen-Woods, S., Kapur, K., Breen, G., Ng, M., & Butler, A. et al. (2012). Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 604-611. doi: 10.1038/mp.2011.45.
- Rivera, M., Locke, A., Corre, T., Czamara, D., Wolf, C., & Ching-Lopez, A. et al. (2017). Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. *British Journal Of Psychiatry*, 211(02), 70-76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.
- Rosenbaum, S. and Sherrington, C. (2011). Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 45(13), pp.1079-1080.
- Rossi, A., Alberio, R., Porta, A., Sandri, M., Tansella, M., Amaddeo, F. (2004). The reliability of Mini-International Neuropsychiatric Interview– Italian version. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 561-563.
- Russo-Neustadt, A., Alejandre, H., Garcia, C., Ivy, A. and Chen, M. (2004). Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Following Treatment with Reboxetine, Citalopram and Physical Exercise. *Neuropsychopharmacology*, 29(12), pp.2189-2199.
- Schuch, F.B., Vancampfort, D., Richards, J., Rosenbaum S., Ward, P.B., Stubbs B. (2016). Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. *J. Psychiatry Research*, 77:42–51.
- Shephard, R. (2006). Exercise Training Modulates Cytokines Activity in Coronary Heart Disease Patients. *Yearbook of Sports Medicine*, 2006, pp.211-213.

- Stathopoulou, G., Powers, M., Berry, A., Smits, J. and Otto, M. (2006). Exercise Interventions for Mental Health: A Quantitative and Qualitative Review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 13(2), pp.179-193.
- Stewart, J., Rand, K., Muldoon, M. and Kamarck, T. (2009). A prospective evaluation of the directionality of the depression–inflammation relationship. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(7), pp.936-944.
- STROBE Statement. (2018). Retrieved from <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Veronese, N., & Solmi, M. et al. (2018). EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *European Psychiatry*, 54, 124-144. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.004.
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Ward, P., Richards, J., Soundy, A., Veronese, N., Solmi, M. and Schuch, F. (2016). Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression. *Journal of Affective Disorders*, 190, pp.457-466.
- Talbott, J. (2006). Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Yearbook of Psychiatry and Applied Mental Health*, 2006, pp.131-132.
- Tronieri, J., Wurst, C., Pearl, R., & Allison, K. (2017). Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*, 19(6). doi: 10.1007/s11920-017-0784-8.
- Vallance, J., Winkler, E., Gardiner, P., Healy, G., Lynch, B., & Owen, N. (2011). Associations of objectively-assessed physical activity and sedentary time with

depression: NHANES (2005–2006). *Preventive Medicine*, 53(4-5), 284-288. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.07.013.

Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., & Quintana, J. et al. (2005). El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*, 19(2), 135-150. doi: 10.1157/13074369.

Vos, T., Barber, R., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., ... & Murray, C. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), pp.743-800.

WHO. (2018). Obesity and overweight. Retrieved from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Williams, E. and Steptoe, A. (2007). The role of depression in the etiology of acute coronary syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 9(6), pp.486-492.

Winter, B., Breitenstein, C., Mooren, F., Voelker, K., Fobker, M., Lechtermann, A., Krueger, K., Fromme, A., Korsukewitz, C., Floel, A. and Knecht, S. (2007). High impact running improves learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87(4), pp.597-6.

Zhai, L., Zhang, Y., & Zhang, D. (2014). Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. *British Journal Of Sports Medicine*, 49(11), 705-709. doi: 10.1136/bjsports-2014-093613.



CLINICAL REVIEW

Contribution of sleep deprivation to suicidal behaviour: A systematic review



Alejandro Porras-Segovia ^{a,b}, María M. Pérez-Rodríguez ^c, Pilar López-Esteban ^d, Philippe Courtet ^e, María L. Barrigón M ^{b,f}, Jorge López-Castromán ^e, Jorge A. Cervilla ^g, Enrique Baca-García ^{b,f,h,i,*}

^a International School for Postgraduate Studies, University of Granada, Granada, Spain

^b Department of Psychiatry, University Hospital Jimenez Diaz Foundation, Madrid, Spain

^c Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

^d Neurophysiology Service, University Hospital HLA Moncloa, Madrid, Spain

^e Department of Psychiatric Emergency and Post-Acute Care, Lapeyronie Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France

^f Department of Psychiatry, Madrid Autonomous University, Madrid, Spain

^g Department of Psychiatry, University of Granada, Granada, Spain

^h CIBERSAM (Centro de Investigación en Salud Mental), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

ⁱ Universidad Católica del Maule, Talca, Chile

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 August 2018

Received in revised form

3 December 2018

Accepted 5 December 2018

Available online 11 December 2018

Keywords:

Sleep disturbances

Suicide

Neurocognition

Systematic review

SUMMARY

Sleep disturbances and suicidal behaviour are highly prevalent phenomena, representing with a significant burden to society. Sleep has been acknowledged as a potential biomarker for suicidal behaviour. Over the past decade several studies have explored the association between sleep problems and suicidal behaviour. This area has attracted a growing research interest, hence updated information is needed. We therefore present a wide-scope review of the literature summarizing the most relevant studies on epidemiological and theoretical issues underlying this association. Implications of these findings for clinical practice and future research are discussed.

We performed a systematic search of PubMed and Embase databases up to October 2018 to identify studies exploring the association between sleep and suicide. Sixty-five articles met the selection criteria, thus they were included in the review.

There was a significant and independent association between sleep disturbances and suicide risk. Psychiatric disorders, sleep deprivation-induced neurocognitive deficits, emotional dysregulation, alterations in circadian rhythms, and negative feelings, among other factors, contributed to this relationship. Sleep loss may lead to higher levels of impulsivity, thus increasing unplanned suicidal behaviour. Sleep disturbances may therefore predict suicidal behaviour, hence becoming a potential therapeutic target.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Sleep disturbances are highly prevalent both in psychiatric and non-psychiatric populations. Insomnia alone affects between six and 18% of the general population [1]. Reduced quality or quantity of sleep, and abnormal sleep phenomena have a significant impact on

functioning. High rates of comorbidity, poor quality of life and increased mortality have been associated with sleep disturbances [2,3]. However, Sleep Medicine has been neglected by research in comparison to other medical disciplines [4], even though sleep problems have been linked with an increased risk of suicidal behaviour [5].

Up to a million people die from suicide every year worldwide, making it a leading cause of unnatural death [6]. Unlike other (preventable) public health issues, suicide prevention has been largely unsuccessful [7], which may have been due to suicidal behaviour being a complex multifactorial phenomenon that also remains poorly understood.

* Corresponding author. Department of Psychiatry, University Hospital Jimenez Diaz Foundation, Avda. de los Reyes Católicos, 2, 28040, Madrid, Spain. Fax: +34913445063.

E-mail address: ebacgar2@yahoo.es (E. Baca-García).

Abbreviations

AASM	American academy of sleep medicine
BD	bipolar disorder
CBT	cognitive behavioural therapy
EEG	electroencephalography
EMA	ecological momentary assessment
MINI	mini international neuropsychiatric interview
NREM	non-rapid eye movement
PRISMA	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PTSD	post-traumatic stress disorder
REM	rapid eye movement
SA	suicide attempt
SB	suicidal behaviour
SI	suicidal behaviour
SMS	short messaging service
SP	suicide plan
SR	suicide risk

One of the long-standing goals of suicide research has been to identify valid biomarkers of those at risk in order to focus prevention strategies on these high-risk individuals. This approach has yielded poor results so far [8].

Nevertheless, sleep, which can be easily assessed, may become a promising biomarker for suicidal behaviour, and has attracted research interest over the last few decades given its potential role in prevention as a therapeutics target [9,10]. The relationship between sleep disturbances and suicidal behaviour has been supported by a growing body of evidence. However, there are issues around the conceptualization of both phenomena, since they cannot be easily separated from other mental disorders, which has hampered research in this area [11,12].

Several studies over the past few decades have examined the association between sleep disturbances and suicide risk, some of which have focused on the epidemiological basis of this association. Thus, in 2012, Pigeon et al. carried out an extensive meta-analysis on this topic [5], while two years later Malik et al. restricted the search to psychiatric populations [13]. However, only a few risk factors reviews focused on the mechanisms underlying this association, investigating certain explanatory factors, such as staying awake at night [14] or psychological factors [15].

The present review aims to explore the epidemiological evidence of the association between sleep disturbances and suicidality and to focus on the explanatory putative mechanisms underlying this association, including neurocognition, mental disorders, serotonin dysregulation, circadian rhythms and psychological factors. In particular, we hypothesised that the potential neurocognitive alterations caused by disordered sleep may lead to impulsive decisions and increase the risk of a suicide attempt. Finally, we will discuss the implications of these findings for suicidal behaviour prevention.

Methods

The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were complied with as applicable [16].

Terminology and definitions

Sleep and sleep disturbances: Sleep is considered as a dimension of mental health according to the research domain criteria

(RDoC) for mental illnesses classification [17]. The diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM–5) criteria defined sleep–wake disorders as alterations in the quality, timing, and amount of sleep, resulting in daytime distress and impairment [18]. In our review any type of sleep disturbance, particularly sleep disorders, was included. We also used ‘insomnia’ and ‘nightmares’ as search terms, along with the broader terms ‘sleep’ and ‘circadian’, given their high prevalence.

Suicide-related constructs: The suicide terminology was based on the standardized definitions given by O’Carroll et al. in 1996 [19] and redefined by Silverman in 2007 [20]. ‘Suicidal behaviour’ referred to any type of suicidality, including suicidal ideation, suicidal plans, non-fatal suicide attempts and death by suicide. ‘Suicidal ideation’ was defined as ‘unelaborated thoughts related to the wish and/or intention of taking one’s life’. ‘Suicidal plan’ was defined as ‘an elaborated and structured suicidal ideation, with decisions made as to how to perform the suicide attempt’. ‘Suicide attempt(s)’ included any act of self-harm performed with the intention of taking one’s life. A suicide attempt with a fatal outcome was referred to as ‘death by suicide’. The search terms ‘suicide’ and ‘suicidal’ were used in the search strategy.

Inclusion/exclusion criteria

In order to be included in the review, articles had to fulfil the following criteria:

- 1) Only peer-reviewed publications were included.
- 2) There was a search limitation by English or Spanish languages.
- 3) Information on the association between sleep and suicide had to be available, that is, either epidemiological data and/or the mechanisms underlying this association.
- 4) The studies had to use objective measures, clinical evaluation or standardized questionnaires for the sleep assessment.
- 5) The definition of suicidal behaviour was consistent with standard terminology [19,20].

Those studies included in previous meta-analyses were excluded to report on an up-to-date literature review.

Search strategy

We performed a PubMed and EMBASE databases review by using the text words (“suicide” OR “suicidal”) AND (“sleep” OR “circadian” OR “insomnia” OR “nightmares”) in the title or abstract. Last search date was October 2018 and the only limitation was language: English or Spanish. No specific date restrictions were used, although most recent studies were given priority. We included both original research and reviews. The articles were selected on the basis on relevance to the topic and methodological quality. Critical appraisal checklists were used to assess the quality of the studies [21].

Studies selection process

Two researchers (APS and EBG) independently assessed the articles for inclusion. Agreement between reviewers, measured by intraclass correlation coefficient (ICC), was 0.84 (95% CI 0.80–0.88). After discussion, consensus was reached by the two researchers.

Results

The initial search yielded 2586 results. Following initial screening of abstracts, full-text revision and selection process as

appropriate, 65 articles were finally included in the review (see Fig. 1).

Epidemiological evidence for the relationship between sleep and suicide

Outcome assessment methods

Most studies used standardized questionnaires to measure sleep. The most commonly used questionnaire was the Pittsburgh sleep quality index [13,27,43,49,50,52]. Two studies relied on clinical diagnosis of sleep disorders, namely sleep apnea and insomnia [22,23]. Only four selected studies provided an objective measure of sleep, particularly one study used polysomnography (PSG) [24], and three papers reported actigraphy data [10,25,26]. A further study, included in two of the reviewed meta-analyses [5,13], also used PSG for sleep assessment [27].

Suicidal behaviour measures varied according to the outcome. Suicidal ideation and planification were assessed through standardized questionnaires in all the selected studies that explored this variable. Suicide attempts were measured by questionnaires in ten papers [28–37], while two articles relied on clinical data [23,38]. Death by suicide was only reported by four studies and recorded through clinical sources [22,39–41].

Meta-analyses

A meta-analysis carried out in 2012 concluded that there was a significant association between sleep disturbances and suicidal behaviour, with HRs ranging from 1.95 (95% CI, 1.45–2.69) to 2.95 (95% CI, 2.48–3.50). This association remained significant (at $p < 0.05$) after adjusting for the presence of psychiatric diagnoses [5].

A later meta-analysis of observational studies focused on psychiatric populations found sleep disturbances to be associated with suicidal behaviour in a range of mental disorders with an overall

ORs of 2.69 (95% CI, 1.62–4.48) for suicidal ideation, 4.36 (95% CI 2.2–8.33) for suicide attempt, and 1.59 (95% CI 1.17–2.17) for death by suicide [13].

Sleep duration acted as a dose–response protective factor in a 2018 meta-analysis, which explored the effects of sleep on suicidal behaviour in adolescents. Suicide plans were linearly and inversely associated with sleep duration, with an OR of 0.89 (95%CI 0.88–0.90) for every hour of increase in sleep duration. For suicide ideation and suicide attempts, dose of sleep showed a U-shaped curve, in which the smaller risks were linked with a sleep duration of 8–9 h. Depressive symptoms did not mediate these associations [42].

Insomnia and other sleep deficits

Insomnia and other reductions in sleep quantity/quality were the most frequently explored sleep-related variables across studies. Insomnia was consistently associated with suicidal behaviour in all the reviewed studies, although one of the studies included in the meta-analyses by Pigeon et al. [5] did not replicate this association [43]. In a 21-day follow-up study, actigraphy-defined sleep variability was a significant predictor of suicidal ideation [26], while suicidal ideation at 24 h was related to insomnia in another investigation [10]. In a retrospective cohort study of 479,967 patients under mental healthcare, insomnia tripled the risk for a suicide attempt over the 13-year follow-up [23].

Parasomnias

Nightmares were also strongly associated with suicidal behaviour. In a two-year follow-up study included in the Pigeon et al.'s meta-analysis [5], frequent nightmares, but not other sleep disturbances, were associated with higher risk of re-attempting suicide in a sample of past suicide attempters [43]. Nightmares and suicidal behaviour showed stronger associations than those between suicidality and other sleep disturbances in two studies

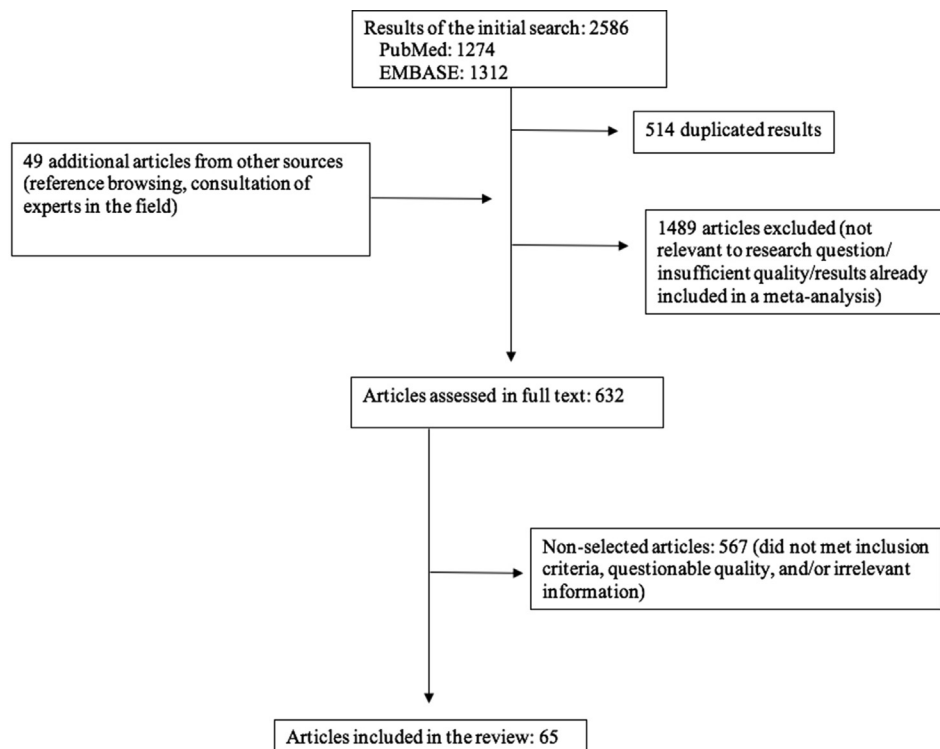


Fig. 1. Studies flow chart.

[35,44]. Nightmares also increased the risk of suicide in PTSD patients independently of insomnia [32].

Other sleep disturbances

Other sleep disorders, such as hypersomnia, have been hardly explored in relation to suicidal behaviour. In the meta-analyses by Malik et al., hypersomnia was the only sleep disorder that was not significantly associated with suicidal behaviour (OR = 1.90; 95% CI, 0.60–6.06) [13].

In a prospective study performed with a cohort of 394,000 community-dwelling adults, sleeping over eight hours per night increased the risk of dying by suicide (HR = 1.5; 95% CI, 1.1–2.0). However, in this study a reduction of sleep time increased the risk too [39].

In another study, a longer total sleep time was associated with greater risk of suicidal behaviour. Sleep time squared was also directly associated with suicidal behaviour, suggesting a U-shaped curve for the relationship between sleep time and suicide [34].

Sleep-related breathing disorders were also associated with suicidal behaviour [13,22,36]. A 2018 cross-sectional study of 40,149 community-dwelling adults found that sleep apnea was associated with suicidal ideation (OR = 1.56; 95% CI, 1.08–2.26) and suicidal plans (OR = 1.50; 95% CI, 1.18–1.91), but not with suicide attempts. In a case-control study, sleep apnea significantly increased the risk of dying by suicide (HR in men = 1.76, 95% CI, 1.19–2.60; HR in women = 4.33, 95% CI, 1.96–9.56) [22]. Another study, included in the meta-analysis by Malik et al. [13], reported an association between sleep-related breathing disorder and suicidal behaviour (OR = 2.56; 95% CI, 1.91–3.43) [45].

Tables 1, 2 and 3 summarize these results.

Mechanisms involved in the relationship between sleep and suicide

Neurobiological factors

Neurocognitive impairments leading to impulsivity and risk-taking have been associated with suicidal behaviour, especially with unplanned suicide attempts [55–57].

Insufficient sleep has also been associated with impairments in decision-making, as well as emotional dysregulation, including difficulties in discriminating the importance of different emotional stimuli [58–60].

Despite this shared association, few studies have specifically explored the role of neurobiological factors as mediators between sleep and suicide. In a 2016 systematic review, Perlis et al. suggested that the effect of impaired sleep on suicidal behaviour may be the result of executive dysfunction caused by being awake at night-time [14].

Ballard et al. (2016) also pointed out to the potential role of executive function and emotional regulation in mediating this

relationship, linking sleep loss with risky decision-making and negative affect [24]. Thus, sleep loss was associated with risky decision-making and negative affect [24].

Another study with 972 community-dwelling adults found that emotion dysregulation, particularly downregulation of negative affect, mediated the association between nightmares and suicidal behaviour [61]. Additionally, increased functional connectivities between certain brain areas, including the lateral orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex, were identified as mediators in the relationship between sleep quality and depressive symptoms [62].

Fig. 2 illustrates the neurocognitive consequences of sleep loss on suicidal behaviour.

Comorbidity with mental disorders

Although in most of the selected studies the association between sleep disturbances and suicidal behaviour remained significant after adjusting for mental disorders, effect sizes were frequently reduced [5,28,31,32,34,35].

Also, the effect of sleep on suicidal behaviour was increased, as demonstrated by the meta-analysis by Malik et al. (2014), in which the strength of the association between sleep disturbances and suicidal behaviour varied across psychiatric diagnoses. Depression (OR = 3.05; 95% CI, 2.07–4.48), PTSD (OR = 2.56; 95% CI, 1.91–3.43), panic disorder (OR = 3.22; 95% CI, 1.09–9.45), and schizophrenia (OR = 12.66, 95% CI, 1.40–114.44) showed the highest OR [13].

Sleep disturbances were associated with higher recurrence and treatment resistance in depression, while antidepressants affected sleep patterns [63,64]. In a recent study, the relationship between sleep disturbances and suicide ideation was mediated by depressive symptoms [65]. Another study showed that depressive symptoms mediated the relationship between insomnia and suicidal ideation, with no effect on the relationship between insomnia and suicide attempts [66].

Sleep disturbances are also a common feature of PTSD. Disturbed sleep and recurrent distressing dreams are DSM-5 criteria for the diagnosis of PTSD and it is estimated that 85% of PTSD patients suffer from insomnia, while over 65% of them report nightmares [18,67]. A recent study carried out in a large sample of Korean firefighters showed that insomnia, along with alcohol use, largely mediated the association between PTSD and suicide risk [68].

Circadian rhythms

With regard to circadian rhythm abnormalities, a polymorphism in the clock gene rs1801260, which is one of the genes involved in the regulation of circadian rhythms, was associated with insomnia, depressive symptoms and suicidal behaviour in patients with bipolar affective disorder in two studies [69,70]. 'Violent' suicide attempts were also associated with polymorphisms in the genes CLOCK rs3805148, CLOCK rs534654, TIMELESS rs11171856, and

Table 1
Epidemiological association between sleep and suicide: Meta-analyses.

Study	Sleep outcome	Suicide outcome	N	Population	Association (95% CI)
Pigeon et al., 2012 [5]	Any sleep disturbance	Any SB	31 samples	Mixed samples	RR = 1.91 (1.64–2.23)
		SI			RR = 1.86 (1.52–2.28)
		SA			RR = 2.01 (1.47–2.74)
		Death by suicide			RR = 1.96 (1.32–2.91)
Malik et al., 2014 [13]	Any sleep disturbance	SI	19 samples	Psychiatric patients	OR = 2.69 (1.62–4.48)
		SA			OR = 4.36 (2.2–8.33)
		Death by suicide			OR = 1.59 (1.17–2.17)
		SI			U-shaped dose-response curve; lowest risk at 9 h
Chiu et al., 2018 [42]	Sleep duration	SP	12 samples	Community-dwelling adolescents	OR = 0.89 (0.88–0.90)
		SA			U-shaped dose-response curve; lowest risk at 8–9 h
		SA			U-shaped dose-response curve; lowest risk at 8–9 h

BD: bipolar disorder; OR: odds ratio; NS: non-significant; SA: suicide attempt; SB: suicidal behaviour; SI: suicidal behaviour; SP: suicide plan; SR: suicide risk.

Table 2
Epidemiological association between sleep and suicide: Longitudinal studies.

Study	Sleep outcome	Suicide outcome	Follow-up period	N	Population	Association (95% CI)
Gunnel et al., 2013 [39]	<4 h sleep (vs. 6–8) 4–6 h sleep (vs. 6–8) >8 h sleep (vs. 6–8)	Death by suicide	7.4 y	393,983	Community-dwelling adults	OR = 3.5 (2.0–6.1) OR = 1.5 (1.1–1.9) OR = 1.5 (1.1–2.0)
Bernert et al., 2014 [40]	Poor sleep quality Difficulty falling asleep Non-restorative sleep	Death by suicide		420	Suicide decedents vs. community-dwelling adults	OR = 1.39 (1.14–1.69) OR = 2.24 (1.27–3.93) OR = 2.17 (1.28–3.67)
Kodaka et al., 2014 [41]	Any sleep disturbance	Death by suicide		49	Suicide decedents	OR = 12.7
Koyawala et al., 2015 [28]	Increased wakefulness Trouble getting back to sleep	SA		80	Adolescent with a history of SA and healthy controls	OR = 4.2 (1.55–11.55) OR = 3.4 (1.27–9.13)
Ballard et al., 2016 [24]	Nocturnal wakefulness	SI	24 h	65	MDD and BD patients	$\beta = 0.31$
Li et al., 2016 [38]	Insomnia	SA	8 y	388	Schizophrenic patients	HR = 4.63 (1.40–15.63)
Bernert et al., 2017 [26]	Sleep variability Nightmares Insomnia Other sleep parameters	SI	21 d	4847	College students	$\beta = 0.27$ (0.06–0.66) $\beta = 0.22$ (0.03–0.33) $\beta = 0.18$ (0.0–0.40) NS
Rod et al., 2017 [22]	Sleep apnea Earlier onset of daily activity Other sleep parameters	Death by suicide	5.1 y	446,135	Sleep apnea cases and patient controls	Men: HR = 1.76 (1.19–2.60) Women: HR = 4.33 (1.96–9.56) OR = 1.27 (1.05–1.54) NS
Rössler et al., 2018 [29]	Mild sleep problems Moderate sleep problems Severe sleep problems	SB		591	Community-dwelling adults	OR = 1.9 (1.4–2.5) OR = 3.3 (2.5–4.4) OR = 1.9 (1.3–2.8)
Eikelenboom et al., 2018 [46]	Insomnia	SA	6 y	1713	MDD patients	1.51 (1.13–2.02)
Lin et al., 2018 [23]	Insomnia	SA	13 y	479,967	Insomnia cases and patient controls	HR = 3.53 (3.06–4.08)
Littlewood et al., 2018 [10]	Objective short sleep duration Subjective short sleep duration Subjective poor sleep quality Sleep efficiency; Sleep onset latency	SI severity	24 h	51	Patients with a history of SB	–0.0876–0.1387 to –0.0133 –0.0801–0.0984 to –0.0071 –0.1093–0.2508 to –0.0532 NS

BD: bipolar disorder; OR: odds ratio; NS: non-significant; SA: suicide attempt; SB: suicidal behaviour; SI: suicidal behaviour; SP: suicide plan; SR: suicide risk.

TIMELESS rs2291739, which was also linked to multiple suicide attempts and a family history of suicide attempts along with the TIMELESS rs11171856 [70].

Another study found that suicidal behaviour was associated with life–time alterations in circadian rhythms in PTSD patients [71].

A 2016 study found a higher–than–expected rate of suicide attempts during night–time, with the maximum rate occurring between 2 am and 3 am [72]. Another study found that the highest risk for suicide attempts occurred from 5 pm to 11 pm, while 4 am–7 am was the lowest risk period [73].

The evening chronotype – a greater performance in terms of functioning in the evening and a preference for remaining awake at night–time–, may also be related to suicidality. Benard et al. (2018) found an association between rigidity in the circadian type inventory and suicidal behaviour, although this association did not survive the final model multivariable models [25].

Psychological and related factors

In a study with a sample of adolescents, feelings of defeat and entrapment mediated the relationship between suicidal ideation and insomnia, while the effects of nightmares on this association were moderated by these feelings [44]. Defeat, entrapment and hopelessness were also mediators in the relationship between nightmares and suicide in a PTSD study [32]. In another study exploring the role of thwarted belongingness in the relationship between insomnia and suicidal ideation, this feeling was found to

moderate this association, although the direct effect of insomnia on suicidal ideation survived after adjusting for confounders [74].

Three studies explored the subjective views of sleep role in suicidal behaviour. Feelings of loneliness during sleepless nights and the detrimental effects of sleep disturbances on daytime functioning were reported to contribute to this association [15,75–77]. These studies also commented on the link between sleep as escape from reality and suicidality, hence reducing the risk [15,75–77].

Two more studies suggested that disruption in sleep may also lead to suicidal behaviour through circumstantial factors, such as being awake at night, which may represent a time window during which rescue is less likely, although still possible [78,79].

Discussion

We conducted a systematic review aimed to examine the relationship between sleep disturbances and suicidal behaviour with a focus on the mechanisms and contributory factors underlying such as association, from which several findings emerged, which may have relevant implications on clinical practice and future research, as detailed below.

Sleep and the motivational–volitional model of suicide

The motivational–volitional model of suicide describes three steps in the pathway leading to a suicide attempt. First,

Table 3
Epidemiological association between sleep and suicide: Cross-sectional studies.

Study	Sleep outcome	Suicide outcome	N	Population	Association (95% CI)
Jang et al., 2013 [30]	< 4 h sleep (vs. 6–7)	SI	75,066	Community-dwelling adolescents	Men: OR=1.64 (1.29–2.08)
	< 4 h sleep (vs. 6–7)	SA			Women: OR=2.50 (1.69–3.69)
McCall et al., 2013 [47]	Insomnia	SI severity	50	Depressed patients	Men: OR=2.06 (1.34–2.17)
An et al., 2015 [48]	Short sleep duration	SI	4,674	Community-dwelling adults	Women: OR=3.89 (1.74–8.66)
Blank et al., 2015 [31]	Insomnia	SI/SP/SA	6,483	Community-dwelling adolescents	$\beta=0.64$ (0.14–1.15)
Gelaye et al., 2016 [49]	Poor sleep quality	SI	1054	Community-dwelling adults	OR=75 (1.17–2.62)
Littlewood et al., 2016 [32]	Nightmares	SB	91	PTSD patients	OR=2.63 (1.34–5.16)
Lopes et al., 2016 [31]	Early awakening	SB	214	Depressed children and adolescents	OR=3.46 (2.27–5.26)
		SI			OR=1.71 (1.05–2.45)
		SA			OR=2.3 (1.1–4.9)
	Night awakening	SB			OR=2.5 (1.3–5.0)
		SP			OR=4.4 (1.9–10.4)
		SA			OR=4.4 (2.4–8.0)
	Initial insomnia	SB			OR=4.9 (2.5–9.5)
		SI			OR=4.8 (2.1–10.9)
		SA			OR=4.9 (2.8–8.8)
		SI			OR=6.0 (3.2–11.2)
		SA			OR=10.8 (4.7–25.2)
	Daytime sleepiness	SI			OR=9.5 (9.1–10.0)
		SA			OR=5.5 (2.2–13.2)
Supartini et al., 2016 [50]	Poor sleep quality	SI	1,992	Community-dwelling young adults	OR=2.65 (1.81–3.89)
	Increased sleep-onset latency; Short sleep duration; Late bedtime; Late waketime				NS
Wong et al., 2016 [51]	Difficulty falling sleep	SI	10,123	Community-dwelling adolescents	OR=3.51 (2.51–4.90)
	Difficulty maintaining sleep				OR=4.44 (3.42–5.75)
	Early morning awakening				OR=2.47 (1.77–3.43)
	Difficulty falling sleep	SP			OR=5.56 (3.03–10.20)
	Difficulty maintaining sleep				OR=5.44 (3.08–9.60)
	Early morning awakening				OR=3.52 (2.07–6.01)
	Difficulty falling sleep	SA			OR=5.37 2.48–11.64
	Difficulty maintaining sleep				OR=5.95 (2.61–13.56)
	Early morning awakening				OR=2.64 (1.64–4.26)
Gelaye et al., 2017 [52]	Poor subjective sleep quality	SI	1298	Pregnant women	OR=1.28 (1.15–1.41)
Michaels et al., 2017 [34]	(Total sleep time) ²	SB	789	Community-dwelling adults	$\beta=0.02$
Richardson et al., 2017 [53]	Insomnia	SI	6700	Military personnel	OR=1.34 (1.18–1.52)
Stanley et al., 2017 [35]	Nightmares	SR	379	Children and adolescents with BD	OR=1.83
	Sleep terrors; Sleepwalking				NS
Bishop et al., 2018 [36]	Sleep apnea	SP	40,149	Community-dwelling adults	OR=1.56 (1.08–2.26)
		SI			OR=1.50 (1.18–1.91)
		SA			NS
Russel et al., 2018 [44]	Insomnia	SI	1,045	Community-dwelling adolescents	OR=3.19 (2.05–4.99)
	Nightmares				OR=3.38 (2.35–4.85)
Verkooijen et al., 2018 [37]	Any sleep disturbance	SI/SP/SA	16,781	Community-dwelling adolescents	OR=3.90–4.14
Whitmore, 2018 [54]	Short sleep duration: 4–5 hours	SI	12,974	Community-dwelling adolescents	OR=1.81 (1.62–2.02)
	Short sleep duration: 6–7 hours				OR=1.17 (1.06–1.29)

BD: bipolar disorder; OR: odds ratio; NS: non-significant; SA: suicide attempt; SB: suicidal behaviour; SI: suicidal behaviour; SP: suicide plan; SR: suicide risk.

predisposing factors can concur at the pre-motivational stage, which is followed by motivational stage, during which suicidal ideation/plans are developed further. Finally, at the volitional stage precipitating factors lead this subject to make a (suicidal) act [80].

Sleep disturbances may play a crucial role in the last steps towards suicide, hence acting as proximal predictors of a suicide attempt and distinguishing those will go on to make a suicidal behaviour from those who will not.

Sleep disturbances as a precipitating factor for suicidal attempt: The role of neurocognition

The impact of sleep loss on neurocognitive performance may affect decision-making processes. Sleep disturbances, which have a relevant impact on neurocognition may pave the pathway linking cognitive impairment with an increased risk of suicide attempts [55–57]. Thus, disturbed sleep-induced cognitive impairments may lead to more impulsive decisions, which tend to more underestimate the potential consequences of actions.

If in addition to such a predisposing mental state the individual suffers from significant life events and/or there is a genetic vulnerability, the risk increases. This may explain the association of sleep disturbances with an increased suicide risk at night-time [78,79].

Acute vs. chronic presentations

The course of sleep disturbances over time may increase/decrease its impact on the association between sleep and suicide. Thus, acute sleep disturbances may have a stronger impact on neurocognition since there is no time for adaptation and compensation, which is linked with decision-making issues potentially leading to suicidal behaviour. One sleepless night tends to have detrimental effect on the risk/reward discrimination system and the decision-making process. In this acute presentation, disturbance of sleep is more likely to act as a precipitating factor for suicidal behaviour. This acute presentation should therefore warn clinicians (and family members as appropriate) about the need for caution in management, which has been consistently demonstrated by previous research [10,24,26].

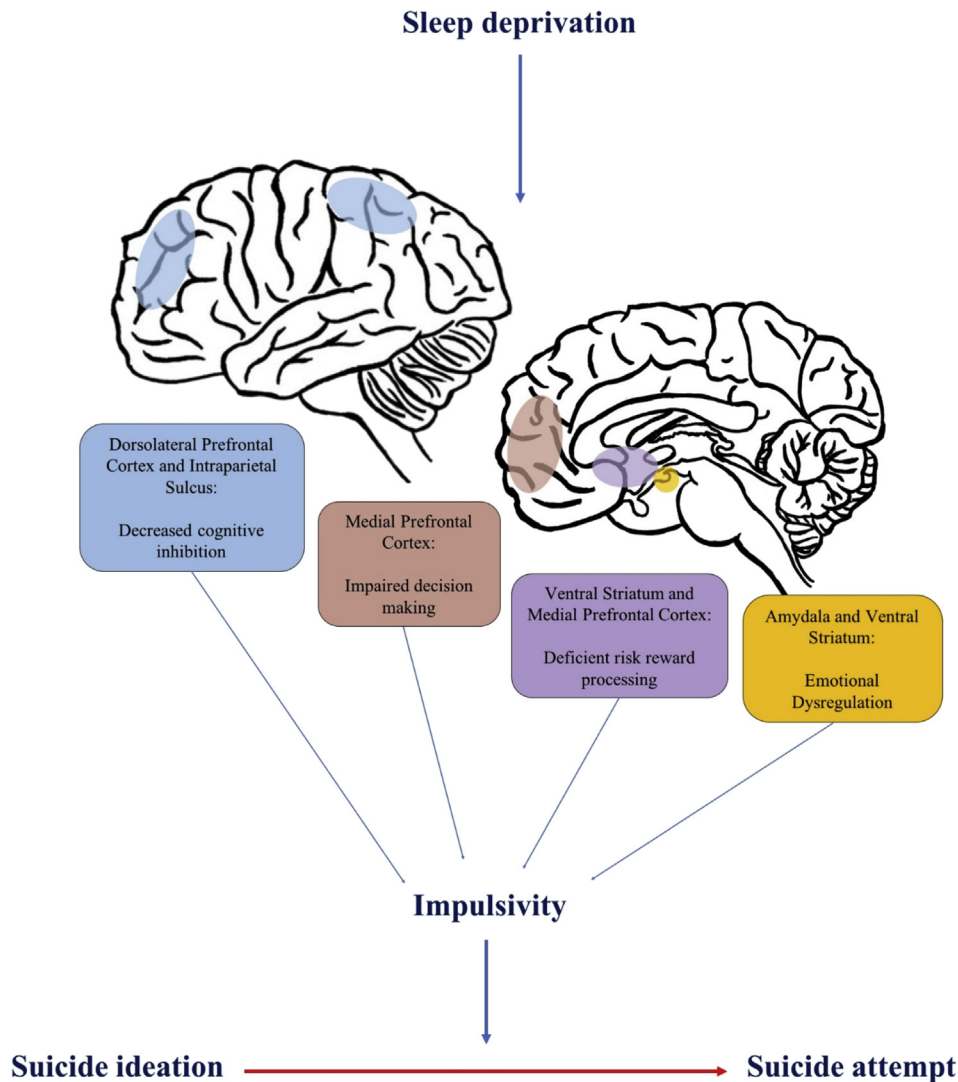


Fig. 2. Neurocognitive consequences of sleep loss on suicidal behaviour.

Although subacute and chronic presentations are characterized by a less abrupt onset of the condition over time which also tends to last for longer, they may increase the risk for other mediating factors, such as mental disorders, which have an impact on sleep. Hence, in this chronic presentation sleep disturbances may become useful markers of suicide risk. In addition, we found evidence of the long-lasting after-effects of early-onset sleep disturbances on suicide risk. Thus, sustained sleep problems at young ages were reported to have a negative impact on the neuropsychological development, which may result in cognitive and behavioural issues in the adulthood, which was mainly related to hypoactivity of the 5-HT system in the prefrontal cortex [80].

Implications for prevention and treatment

Sleep disturbances as a predictor for suicide

Based on our systematic review findings, it seems that early detection of sleep problems in primary care settings may help to reduce suicide rates. Interestingly, unlike other mental health issues, sleep disturbances lack the stigma associated with 'psychiatric' conditions that comes with other mental health symptoms, which may increase engagement rates. In keeping with this, up to 46% of suicide victims were reported to have contacted

their general practitioner in the month prior to death [81]. Likewise, 90% of young suicide victims had also received primary care in the year leading to death [82]. However, a specific comment on suicidal behaviour risk was documented in less than 3% of suicide decedents who had been seen in primary care. Suicide risk tend to go unnoticed in primary care unless directly self-reported by patients since risk assessment is not routinely performed [83,84]. Insomnia, nightmares and other sleep disturbances could be warning signs of suicidal behaviour, especially when combined with other known risk factors for suicide. Therefore, a proper screening of sleep disturbances should become part of routine suicide risk assessment, both in primary care and mental healthcare. In particular, the use of mobile phone-based applications may represent a helpful tool to objectively monitor symptoms severity, including sleep disturbances, thus assessing risk of suicidal behaviour, particularly to follow-up suicide attempters; for instance through short messaging service (SMS) [85–87].

Sleep as a therapeutic target

Sleep disturbances are therefore modifiable risk factors for suicide. Specifically, tackling sleep problems is an underutilized therapeutic strategy to reduce suicidal behaviour risk [88]. The

management of sleep disturbances is, however, very challenging in the clinical setting, with a need for more evidence-based treatments and guidelines.

Insomnia has been reported to be the most frequent sleep disorder. The first line treatment for insomnia is cognitive-behavioural therapy (CBT) [89], which has also been shown to reduce suicidal ideation among psychiatric patients [90,91]. Of note, CBT and other psychotherapeutic interventions, unlike medications, have not been associated with side-effects, although they may take longer to respond.

Although pharmacological interventions are associated with faster responses, they are usually recommended only as short-term measures due to the high risk of addiction and potential side effects, including insomnia [92]. Specifically, concerns have been raised about the use of hypnotics and sedative drugs, which might increase suicidal risk, particularly when misused [92,93], including non-benzodiazepine hypnotic drugs, such as Zolpidem, which has been associated with a dose-response increase in the risk of suicide attempt and death by suicide [94].

Antidepressants are also first-line treatments of insomnia, especially when there is comorbid depression. Although serotonin-selective reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants initially increase total sleep time at the expense of NREM sleep, recent evidence suggests that they may have a detrimental effect in the long-term, thus increasing sleep latency and reducing the number of REM periods [95,96]. However, SSRI antidepressants have also been shown to improve subjective sleep quality in the long term. In a 2016 prospective population-based study, continued use of SSRI was associated with better subjective sleep quality (PSQI questionnaire) even after controlling for depressive symptoms [97].

In addition to insomnia, nightmares are the second sleep problem more frequently investigated in relation to suicide. Image rehearsal therapy (IRT) is the first-line treatment recommended by the American academy of sleep medicine (AASM) for the management of PTSD-related nightmares and nightmare disorder [98]. The use of IRT for the treatment of nightmares has reduced suicidal ideation in psychiatric inpatients [99].

Regarding psychopharmacological interventions for nightmares, prazosin has lost some support over the last few years. A 2015 meta-analysis of clinical trials comparing prazosin with IRTs in nightmares showed no differences between both PTSD groups and its effectiveness was also supported by a previous meta-analysis [100,101]. However, two clinical trials in 2018 revealed no reduction in suicidal ideation in PTSD patients on prazosin [102,103].

New technologies may become a potential valuable tool for the management of sleep disturbances, such as the mobile-based application Sleepcare app, which delivers specific CBT techniques for insomnia, which was trialled in a sample of community-dwelling adults with promising results [104].

With regard to the management of suicidal behaviour, ketamine has recently received much research interest. For instance, ketamine has been found to have a quick antidepressant effect, which lasts for up to one week [105]. As a result, ongoing studies are testing longer-acting ketamine-related drugs and formulations. Of relevance, the anti-suicidal and antidepressant properties of ketamine are thought to be related to its effect on sleep, including reduction of wakefulness and induction of changes in the circadian system [106,107].

Challenges for future research

Suicide research faces significant issues around the conceptualization of suicide, particularly regarding the extent to which suicide is the result of a mental disorder. Specifically, rather than a

symptom of an underlying mental illness, suicide may represent a cross-sectional phenomenon or a separated diagnosis, which was proposed in an editorial [108]. This proposal may have contributed to increasing its external validity and specificity, thus facilitating future research.

Additionally, many authors have voiced that suicide is a heterogeneous phenomenon encompassing several types of suicidal behaviour, with different neurobiological underpinnings and pathways towards suicide [109,110]. Hence, these mixed groups of patients under the same umbrella may have contributed to the relatively unsuccessful suicide research over the past few decades, particularly suicide neurobiological research [110].

Sleep disturbances share with suicidal behaviour this ambiguity, that is, whether they should be considered a symptom or a disorder. Despite the high prevalence of sleep disturbances in the general population and the evidence of their independent pathophysiological mechanisms, they are frequently considered as mere symptoms of other mental disorders.

Sleep assessment poses an additional challenge. Many aspects of sleep, such as quality or dream content, are highly subjective constructs. Even more straight-forward components, such as total sleep time, are difficult to be measured in research settings since there are few objective measurement tools for these variables. Sleep questionnaires represent the most common sleep assessment instruments; however, they are subjective and prone to recall bias [111]. Polysomnography (PSG) provides the most objective measure of sleep, which should be therefore taken as the gold standard, although there are some issues around its practicality in real-world research/clinical settings [111].

Finally, sleep trackers, which are wearable devices equipped with an actigraph and synced to a mobile phone application may represent valid alternatives to assess sleep. They provide an objective measure of sleep in an ecological setting, but the validation of these devices is still in progress and their use in clinical settings has not been recommended yet [111,112].

Practice points

- Sleep disturbances are relevant contributors to suicidal behaviour, particularly in the final pathways to suicidal behaviour.
- The relationship between sleep disturbances and suicidal behaviour is likely to be multifactorial. However, some mechanisms have received particular attention regarding their potential role as mediators in this relationship. Some of the most relevant factors underlying this association are neurobiological alterations, comorbidity with mental disorders, abnormalities in the circadian rhythms, and a range of circumstantial and psychological factors.
- The neurocognitive impairment associated with insufficient sleep and suicidal behaviour, particularly through its role in affecting decision-making and reduced cognitive inhibition underlies, to some extent, this association. Insufficient sleep may lead to rushed decisions, hastening the progression to action even in the absence of previous suicidal ideation.
- Sleep disturbances may be specifically associated with suicide outcomes, which could help to identify subgroups of at-high-risk patients.
- Sleep problems may be a cause of consultation less prone to stigma, allowing for early detection, thus becoming a promising therapeutic target to decrease suicide risk.

Research agenda

- One of the most promising directions for future research is the development and implementation of mobile phone-based applications to objectively monitor sleep in at-risk populations, hence predicting suicidal behaviour.
- In line with this, monitoring of sleep using wearable devices has received much attention from research recently.
- Finally, ketamine-like agents with long-lasting therapeutic effects may improve the acute management of suicidal behaviour since ketamine has both anti-suicidal and antidepressant properties, which could be due to its effect on sleep problems.

Conflicts of interest

The authors declare they have no potential conflicts of interest.

Acknowledgements

This study has received financial support by: Carlos III (ISCIII PI16/01852), Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas (20151073), American Foundation for Suicide Prevention (LSRG-1-005-16), Comunidad de Madrid (Actividades I + D en Biomedicina B2017/BMD-3740, AGES-CM 2CM) and Structural Funds of the European Union.

References

- [1] Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6(2):97–111.
- [2] Ferrie J, Shipley M, Cappuccio F, Brunner E, Miller M, Kumari M, et al. A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep* 2007;30(12):1659–66.
- [3] Rosekind MR, Gregory KB. Insomnia risks and costs: health, safety, and quality of life. *Am J Manag Care* 2010;16:617–26.
- [4] Avidan A, Zee P, Avidan A. *Handbook of sleep medicine*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- *[5] Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 2012;73(9):e1160–7.
- [6] World Health Organization. Suicide data [internet]. 2018. Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/.
- [7] Baca-García E, Perez-Rodríguez M, Keyes K, Oquendo M, Hasin D, Grant B, et al. Suicidal ideation and suicide attempts in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *Mol Psychiatry* 2008;15(3):250–9.
- [8] De Leon J, Baca-García E, Blasco-Fontecilla H. From the serotonin model of suicide to a mental pain model of suicide. *Psychother Psychosom* 2015;84(6):323–9.
- [9] Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17(3):554.
- *[10] Littlewood D, Kyle S, Carter L, Peters S, Pratt D, Gooding P. Short sleep duration and poor sleep quality predict next-day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study. *Psychol Med* 2018;1–9.
- [11] Lutz P, Mechawar N, Turecki G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol Psychiatry* 2017;22(10):1395–412.
- [12] Harvey A, Murray G, Chandler R, Soehner A. Sleep disturbance as transdiagnostic: consideration of neurobiological mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2011;31(2):225–35.
- *[13] Malik S, Kanwar A, Sim L, Prokop L, Wang Z, Benkhadra K, et al. The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3(1).
- [14] Perlis M, Grandner M, Chakravorty S, Bernert R, Brown G, Thase M. Suicide and sleep: is it a bad thing to be awake when reason sleeps? *Sleep Med Rev* 2016;29:101–7.

- [15] Littlewood D, Kyle S, Pratt D, Peters S, Gooding P. Examining the role of psychological factors in the relationship between sleep problems and suicide. *Clin Psychol Rev* 2017;54:1–16.
- [16] Moher D, Altman D, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology* 2011;22(1):128.
- [17] National Institute of Mental Health (NIMH). Construct: sleep-wakefulness. 2018. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/constructs/sleep-wakefulness.shtml>.
- [18] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [19] O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman MM. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav* 1996;26:237–52.
- [20] Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, O'Carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the Tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: suicide-related ideations, communications, and behaviors. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37:264–77.
- [21] Cardiff University, Cardiff University. 2018. Published, <https://www.cardiff.ac.uk/specialist-unit-for-review-evidence/resources/critical-appraisal-checklists>.
- [22] Rod N, Kjeldgård L, Åkerstedt T, Ferrie JE, Salo P, Vahtera J, et al. Sleep apnea, disability pensions, and cause-specific mortality: a Swedish nationwide register linkage study. *Am J Epidemiol* 2017;186(6). <https://doi.org/10.1093/aje/kwx138>. 709 g–18.
- *[23] Lin H, Lai C, Perng H, Chung CH, Wang CC, Chen WL, et al. Insomnia as an independent predictor of suicide attempts: a nationwide population-based retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2018;18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1702-2>.
- *[24] Ballard E, Vande Voort J, Bernert R, Luckenbaugh D, Richards E, Niciu M, et al. Nocturnal wakefulness is associated with next-day suicidal ideation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatr* 2016; 825–31. <https://doi.org/10.4088/jcp.15m09943>.
- *[25] Benard V, Etain B, Vaiva G, Boudebessé C, Yeim S, Benizri C, et al. Sleep and circadian rhythms as possible trait markers of suicide attempt in bipolar disorders: an actigraphy study. *J Affect Disord* 2018;244:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.054>.
- *[26] Bernert R, Hom M, Iwata N, Joiner T. Objectively assessed sleep variability as an acute warning sign of suicidal ideation in a longitudinal evaluation of young adults at high suicide risk. *J Clin Psychiatry* 2017;78(06):e678–87.
- [27] Agargun M, Cartwright R. REM sleep, dream variables and suicidality in depressed patients. *Psychiatry Res* 2003;119(1–2):33–9. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(03\)00111-2](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(03)00111-2).
- [28] Koyawala N, Stevens J, McBee-Strayer S, Cannon E, Bridge J. Sleep problems and suicide attempts among adolescents: a case-control study. *Behav Sleep Med* 2014;13(4):285–95.
- *[29] Rössler W, Angst J, Ajdacic-Gross V, Haker H, Berruiguet S, Ujeyl M, et al. Sleep disturbances and suicidality—A longitudinal analysis from a representative community study over 30 y. *Front Psychiatry* 2018;9.
- [30] Jang S, Lee K, Park E. Relationship between current sleep duration and past suicidal ideation or attempt among Korean adolescents. *J Prev Med Public Health* 2013;46(6):329–35.
- [31] Blank M, Zhang J, Lamers F, Taylor A, Hickie I, Merikangas K. Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. *Sleep* 2015;38(2):197–204.
- [32] Littlewood D, Gooding P, Panagioti M, Kyle S. Nightmares and suicide in posttraumatic stress disorder: the mediating role of defeat, entrapment, and hopelessness. *J Clin Sleep Med* 2016;12(03):393–9.
- [33] Lopes M, Boronat A, Wang Y, Fu-I L. Sleep complaints as risk factor for suicidal behavior in severely depressed children and adolescents. *CNS Neurosci Ther* 2016;22(11):915–20.
- *[34] Michaels M, Balthrop T, Nadorff M, Joiner T. Total sleep time as a predictor of suicidal behaviour. *J Sleep Res* 2017;26(6):732–8. <https://doi.org/10.1111/jsr.12563>.
- [35] Stanley I, Hom M, Luby J, Joshic PT, Wagner KD, Emslie GJ, et al. Comorbid sleep disorders and suicide risk among children and adolescents with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2017;95:54–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.027>.
- [36] Bishop T, Ashrafioun L, Pigeon W. The association between sleep apnea and suicidal thought and behavior. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1):17m11480. <https://doi.org/10.4088/jcp.17m11480>.
- [37] Verkooijen S, de Vos N, Bakker-Camu B, Branje S, Kahn R, Ophoff R, et al. Sleep disturbances, psychosocial difficulties, and health risk behavior in 16,781 Dutch adolescents. *Acad Pediatr* 2018;18(6):655–61.
- [38] Li S, Lam S, Zhang J, Yu M, Chan J, Chan C, et al. Sleep disturbances and suicide risk in an 8-year longitudinal study of schizophrenia-spectrum disorders. *Sleep* 2016;39(6):1275–82. <https://doi.org/10.5665/sleep.5852>.
- [39] Gunnell D, Chang S, Tsai M, Tsao C, Wen C. Sleep and suicide: an analysis of a cohort of 394,000 Taiwanese adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(9):1457–65.
- [40] Bernert R, Turvey C, Conwell Y, Joiner T. Association of poor subjective sleep quality with risk for death by suicide during a 10-year period. *JAMA Psychiatry* 2014;71(10):1129.

* The most important references are denoted by an asterisk.

- [41] Kodaka M, Matsumoto T, Katsumata Y, Akazawa M, Tachimori H, Kawakami N, et al. Suicide risk among individuals with sleep disturbances in Japan: a case-control psychological autopsy study. *Sleep Med* 2014;15(4):430–5.
- *[42] Chiu H, Lee H, Chen P, Lai Y, Tu Y. Associations between sleep duration and suicidality in adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.07.003>.
- [43] Sjöström N, Hetta J, Waern M. Persistent nightmares are associated with repeat suicide attempt. *Psychiatry Res* 2009;170(2–3):208–11. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.09.006>.
- [44] Russell K, Rasmussen S, Hunter S. Insomnia and nightmares as markers of risk for suicidal ideation in young people: investigating the role of defeat and entrapment. *J Clin Sleep Med* 2018;14(05):775–84.
- [45] Krakow B, Artar A, Warner T, Melendrez D, Johnston L, Hollifield M, et al. Sleep disorder, depression, and suicidality in female sexual assault survivors. *Crisis* 2000;21(4):163–70. <https://doi.org/10.1027/0227-5910.21.4.163>.
- [46] Eikelenboom M, Beekman A, Penninx B, Smit J. A 6-year longitudinal study of predictors for suicide attempts in major depressive disorder. *Psychol Med* 2018;1–11. <https://doi.org/10.1017/s0033291718001423>.
- [47] McCall W, Batson N, Webster M, Case L, Joshi I, Derreberry T, et al. Nightmares and dysfunctional beliefs about sleep mediate the effect of insomnia symptoms on suicidal ideation. *J Clin Sleep Med* 2013. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2408>.
- [48] An K, Jang J, Kim J. Sedentary behavior and sleep duration are associated with both stress symptoms and suicidal thoughts in Korean adults. *Tohoku J Exp Med* 2015;237(4):279–86.
- [49] Gelaye B, Okeiga J, Ayantoye I, Berhane H, Berhane Y, Williams M. Association of suicidal ideation with poor sleep quality among Ethiopian adults. *Sleep Breath* 2016;20(4):1319–26.
- [50] Supartini A, Honda T, Basri N, Haeuchi Y, Chen S, Ichimiya A, et al. The impact of sleep timing, sleep duration, and sleep quality on depressive symptoms and suicidal ideation amongst Japanese freshmen: the EQU-SITE study. *Sleep Dis* 2016;2016:1–10.
- [51] Wong M, Brower K, Craun E. Insomnia symptoms and suicidality in the national comorbidity survey – adolescent supplement. *J Psychiatr Res* 2016;81:1–8.
- [52] Gelaye B, Addae G, Neway B, Larrabure-Torrevalva G, Qiu C, Stoner L, et al. Poor sleep quality, antepartum depression and suicidal ideation among pregnant women. *J Affect Disord* 2017;209:195–200.
- [53] Richardson J, Thompson A, King L, Corbett B, Shnaider P, Cyr K, et al. Insomnia, psychiatric disorders and suicidal ideation in a national representative sample of active Canadian Forces members. *BMC Psychiatry* 2017;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1372-5>.
- [54] Whitmore L, Smith T. Isolating the association of sleep, depressive state, and other independent indicators for suicide ideation in United States teenagers. *Arch Suicide Res* 2018:1–27.
- [55] Jollant F, Bellivier F, Leboyer M, Astruc B, Torres S, Verdier R, et al. Impaired decision making in suicide attempters. *Am J Psychiatry* 2005;162(2):304–10.
- [56] Nock MK, Park JM, Finn CT, Deliberto TL, Dour HJ, Banaji MR. Measuring the suicidal mind: implicit cognition predicts suicidal behavior. *Psychol Sci* 2010;21(4):511–7.
- [57] Dombrowski A, Siegle G, Szanto K, Clark L, Reynolds C, Aizenstein H. The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med* 2011;42(06):1203–15. <https://doi.org/10.1017/s0033291711002133>.
- [58] Franzen PL, Buysse DJ, Dahl RE, Thompson W, Siegle GJ. Sleep deprivation alters pupillary reactivity to emotional stimuli in healthy young adults. *Biol Psychol* 2009; Mar;80(3):300–5.
- [59] Fortier-Brochu É, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Morin C. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2012;16(1):83–94.
- [60] Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski J, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(7):404–18.
- [61] Ward-Ciesielski E, Winer E, Drapeau C, Nadorff M. Examining components of emotion regulation in relation to sleep problems and suicide risk. *J Affect Disord* 2018;241:41–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.065>.
- [62] Cheng W, Rolls E, Ruan H, Feng J. Functional connectivities in the brain that mediate the association between depressive problems and sleep quality. *JAMA Psychiatry* 2018;75(10):1052. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1941>.
- [63] Emslie G, Kennard B, Mayes T, Nakonezny PA, Zhu L, Tao R, et al. Insomnia moderates outcome of serotoninselective reuptake inhibitor treatment in depressed youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22(1):21–8. <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0096>.
- [64] Lee E, Cho H, Olmstead R, Levin M, Oxman M, Irwin M. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. *Sleep* 2013. <https://doi.org/10.5665/sleep.3128>.
- [65] Richardson J, King L, Cyr K, Shnaider P, Roth M, Ketcheson F, et al. Depression and the relationship between sleep disturbances, nightmares, and suicidal ideation in treatment-seeking Canadian Armed Forces members and veterans. *BMC Psychiatry* 2018;18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018e1782-z>.
- [66] Allan N, Conner K, Pigeon W, Gros D, Salami T, Stecker T. Insomnia and suicidal ideation and behaviors in former and current U.S. service members: does depression mediate the relations? *Psychiatry Res* 2017;252:296–302. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.009>.
- [67] Maher MJ, Rego SA, Asnis GM. Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs* 2006;20(7):567–90.
- [68] Kim J, Park H, Kim J. Alcohol use disorders and insomnia mediate the association between PTSD symptoms and suicidal ideation in Korean firefighters. *Depress Anxiety* 2018. <https://doi.org/10.1002/da.22803>.
- [69] Benedetti F, Riccaboni R, Dallaspesza S, Locatelli C, Smeraldi E, Colombo C. Effects of CLOCK gene variants and early stress on hopelessness and suicide in bipolar depression. *Chronobiol Int* 2015;32(8):1156–61.
- [70] Pawlak J, Dmitrak-Weglarz M, Maciukiewicz M, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, et al. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder—data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry Res* 2015;226(2–3):517–20.
- [71] Dell’Osso L, Massimetti G, Conversano C, Bertelloni CA, Carta MG, Ricca V, et al. Alterations in circadian/seasonal rhythms and vegetative functions are related to suicidality in DSM-5 PTSD. *BMC Psychiatry* 2014;14(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0352-2>.
- [72] Perlis M, Grandner M, Brown G, Basner M, Chakravorty S, Morales KH, et al. Nocturnal wakefulness as a previously unrecognized risk factor for suicide. *J Clin Psychiatry* 2016:e726–33. <https://doi.org/10.4088/jcp.15m10131>.
- [73] Akkaya-Kalayci T, Kapusta N, Waldhör T, Blüml V, Poustka L, Özlü-Erkilic Z. The association of monthly, diurnal and circadian variations with suicide attempts by young people. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2017;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13034-017-0171-6>.
- [74] Chu C, Hom M, Rogers M, Ringer F, Hames J, Suh S, et al. Is insomnia lonely? Exploring thwarted belongingness as an explanatory link between insomnia and suicidal ideation in a sample of South Korean University students. *J Clin Sleep Med* 2016;12(05):647–52.
- [75] Littlewood D, Gooding P, Kyle S, Pratt D, Peters S. Understanding the role of sleep in suicide risk: qualitative interview study. *BMJ Open* 2016;6(8), e012113.
- [76] Woosley J, Lichstein K, Taylor D, Riedel B, Bush A. Hopelessness mediates the relation between insomnia and suicidal ideation. *J Clin Sleep Med* 2014;10(11):1223–30.
- [77] Ribeiro J, Yen S, Joiner T, Siegler I. Capability for suicide interacts with states of heightened arousal to predict death by suicide beyond the effects of depression and hopelessness. *J Affect Dis* 2015;188:53–9.
- [78] Hochard K, Heym N, Townsend E. Investigating the interaction between sleep symptoms of arousal and acquired capability in predicting suicidality. *Suicide Life Threat Behav* 2016;47(3):370–81.
- [79] O’Connor R, Kirtley O. The integrated motivational-volitional model of suicidal behaviour. *Phil Trans R Soc B: Biol Sci* 2018;373(1754):20170268. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0268>.
- [80] Kohyama J. Neural basis of brain dysfunction produced by early sleep problems. *Brain Sci* 2016;6(1):5.
- [81] Hauge L, Stene-Larsen K, Grimholt T, Øien-Ødegaard C, Reneflot A. Use of primary health care services prior to suicide in the Norwegian population 2006–2015. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1).
- [82] McCarty C, Russo J, Grossman D, Katon W, Rockhill C, McCauley E, et al. Adolescents with suicidal ideation: health care use and functioning. *Acad Pediatr* 2011;11(5):422–6.
- [83] Schulberg H, Bruce M, Lee P, Williams J, Dietrich A. Preventing suicide in primary care patients: the primary care physician’s role. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(5):337–45.
- [84] Feldman M, Franks P, Duberstein P, Vannoy S, Epstein R, Kravitz R. Let’s not talk about it: suicide inquiry in primary care. *Ann Fam Med* 2007;5(5):412–8.
- [85] Berruiguet S, Alavi Z, Vaiva G, Courtet P, Baca-García E, Vidailhet P, et al. SIAM (Suicide intervention assisted by messages): the development of a post-acute crisis text messaging outreach for suicide prevention. *BMC Psychiatry* 2014;14(1):294. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0294-8>.
- [86] Larsen M, Shand F, Morley K, Batterham P, Petrie K, Reda B, et al. A mobile text message intervention to reduce repeat suicidal episodes: design and development of reconnecting after a suicide attempt (RAFT). *JMIR Ment Health* 2017;4(4):e56. <https://doi.org/10.2196/mental.7500>.
- [87] Nuij C, van Ballegoijen W, Ruwaard J, de Beurs D, Mokkenstorm J, van Duijn E, et al. Smartphone-based safety planning and self-monitoring for suicidal patients: rationale and study protocol of the CASPAR (Continuous Assessment for Suicide Prevention and Research) study. *Internet Interv* 2018;13:16–23. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2018.04.005>.
- [88] DeVylder J. Sleep as an underused target for rapid response in the treatment of depression and suicidal ideation. *Health Soc Work* 2016;41(3):211–211.
- [89] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis J, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26(6):675–700.
- [90] Manber R, Bernert R, Suh S, Nowakowski S, Siebern A, Ong J. CBT for insomnia in patients with high and low depressive symptom severity:

- adherence and clinical outcomes. *J Clin Sleep Med* 2011. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1472>.
- [91] Trockel M, Karlin BE, Taylor CB, Brown GK, Manber R. Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia on suicidal ideation in veterans. *Sleep* 2015;38(2):259–65.
- [92] Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010;55:558–67.
- [93] Brower K, McCammon R, Wojnar M, Ilgen M, Wojnar J, Valenstein M. Prescription sleeping pills, insomnia, and suicidality in the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry* 2011;72(04):515–21.
- [94] Sun Y, Lin C, Lu C, Hsu C, Kao C. Association between Zolpidem and suicide: a nationwide population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):308–15. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.022>.
- [95] Holshoe J. Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care* 2009;45(3):191–7.
- [96] Klerlin L, Littner M. Parasomnias and antidepressant therapy: a review of the literature. *Front Psychiatry* 2011;2.
- [97] Aarts N, Zuurbier L, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and sleep quality: a population-based study. *J Clin Sleep Med* 2016;12(07):989–95. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5932>.
- [98] Morgenthaler T, Auerbach S, Casey K, Kristo D, Maganti R, Ramar K, et al. Position paper for the treatment of nightmare disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine position paper. *J Clin Sleep Med* 2018;14(06):1041–55.
- [99] Ellis T, Rufino K, Nadorff M. Treatment of nightmares in psychiatric inpatients with imagery rehearsal therapy: an open trial and case series. *Behav Sleep Med* 2017;1–14. <https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1299738>.
- [100] Augedal A, Hansen K, Kronhaug C, Harvey A, Pallesen S. Randomized controlled trials of psychological and pharmacological treatments for nightmares: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2013;17(2):143–52. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.06.001>.
- [101] Seda G, Sanchez-Ortuno M, Welsh C, Halbower A, Edinger J. Comparative meta-analysis of prazosin and imagery rehearsal therapy for nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. *J Clin Sleep Med* 2015. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4354>.
- [102] McCall W, Pillai A, Case D, McCloud L, Nolla T, Branch F, et al. A pilot, randomized clinical trial of bedtime doses of prazosin versus placebo in suicidal posttraumatic stress disorder patients with nightmares. *J Clin Psychopharmacol* 2018;1. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000968>.
- [103] Raskind M, Peskind E, Chow B, Harris C, Davis-Karim A, Holmes HA, et al. Trial of prazosin for posttraumatic stress disorder in military veterans. *N Engl J Med* 2018;378(6):507–17. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1507598>.
- [104] Horsch C, Lancee J, Griffioen-Both F, Spruit S, Fitrianie S, Neerincx M, et al. Mobile phone-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized waitlist controlled trial. *J Med Internet Res* 2017;19(4):e70. <https://doi.org/10.2196/jmir.6524>.
- [105] Duman R. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research* 2018;7:659.
- [106] Vande Voort J, Ballard E, Luckenbaugh D, Bernert R, Richards E, Niciu M, et al. Antisuicidal response following ketamine infusion is associated with decreased nighttime wakefulness in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78(8):1068–74.
- [107] Duncan W, Slonena E, Hejazi N, Brutsche N, Yu K, Park L, et al. Motor-activity markers of circadian timekeeping are related to ketamine's rapid antidepressant properties. *Biol Psychiatry* 2017;82(5):361–9.
- [108] Oquendo M, Baca-Garcia E. Suicidal behavior disorder as a diagnostic entity in the DSM-5 classification system: advantages outweigh limitations. *World Psychiatry* 2014;13(2):128–30. <https://doi.org/10.1002/wps.20116>.
- [109] Courtet P, Gottesman I, Jollant F, Gould T. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry* 2011;1(5). e7–e7.
- [110] Saffer B, Klonsky E. Do neurocognitive abilities distinguish suicide attempters from suicide ideators? A systematic review of an emerging research area. *Clin Psychol Sci Pract* 2018;25(1). e12227.
- [111] Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Med* 2018;42:90–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.026>.
- [112] De Zambotti M, Claudatos S, Inkelis S, Colrain IM, Baker FC. Evaluation of a consumer fitness-tracking device to assess sleep in adults. *Chronobiol Int* 2015;32(7):1024–8. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1054395>.