

Shysset Alejandra Nuggerud Galeas

Análisis de los factores de riesgo
para la recurrencia de depresión
en pacientes de atención
primaria

Director/es

Magallón Botaya, María Rosa
Oliván Blázquez, Bárbara

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA
LA RECURRENCIA DE DEPRESIÓN EN
PACIENTES DE ATENCIÓN
PRIMARIA

Autor

Shysset Alejandra Nuggerud Galeas

Director/es

Magallón Botaya, María Rosa
Oliván Blázquez, Bárbara

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECURRENCIA DE DEPRESIÓN EN PACIENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA

ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR RECURRENT DEPRESSION IN PRIMARY CARE PATIENTS

Autora

Shysset Nuggerud Galeas

Directoras

Bárbara Oliván Blázquez

María Rosa Magallón Botaya

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2021

A mi hijo Adrián, quién es el motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

El logro y la realización de esta tesis ha sido gracias al gran apoyo e influencia de mis tutoras quienes durante todo este proceso y en su vida son un ejemplo de liderazgo y positividad.

Existen muchas personas a quienes me encantaría expresar mis más sinceros agradecimientos, pero he decidido empezar con ellas ya que en el tiempo que hemos trabajado juntas no solo me han enseñado de ciencias sino también a mejorar día a día personal y profesionalmente, realmente valen oro.

A Bárbara por la capacidad de visualización y proyección que tiene para emprender un proyecto y sobretodo el liderazgo para saber incentivar mis ganas de continuar

A Rosa por haber confiado en mí desde el minuto cero en que nos conocimos y enseñarme que se puede ser multifacética y aun así ser muy buena en todos los aspectos de la vida

A Paúl, mi esposo, quien es mi compañero de vida y emprende conmigo mañana y noche un camino de amor, apoyo y logros, camino que comenzó muchísimo antes del inicio de esta tesis y lo seguimos realizando por el gran amor que nos tenemos, gracias por tu apoyo incondicional, tu paciencia absoluta, tu capacidad y gran fortaleza en ser un esposo y padre maravilloso. Sin ti esto no podría ser una realidad.

A mis padres y hermanos porque aún a la distancia saben escoger las palabras adecuadas para animarme a avanzar, porque no han dudado ni un solo minuto en cada logro de mi vida y porque muchas veces creen más en mí de lo que yo misma puedo llegar a creer.

Al Centro de Salud donde me formé porque conocí personas maravillosas que siempre supieron estar ahí. En especial para Araceli, Pilar y Begoña.

A mis amigos por saber escucharme y entenderme sin importar las distancias, especialmente a María Concepción y Guillermo quiénes fueron el empuje final para llegar a la meta y a Lizabeth quien a pesar de los años y la distancia que tenemos pareciera que nos vemos siempre.

Y por último a los pacientes que de forma desinteresada se dieron el tiempo necesario para contestar el cuaderno de preguntas.

¡A todos ustedes, mil gracias!

“La depresión es una condición médica. Necesitamos crear un mundo donde la gente se sienta tan cómoda buscando cuidado para sus mentes como para sus cuerpos”

Adam Grant

“Nuestro cerebro es el mejor juguete que se ha creado. En él están todos los secretos, incluso el de la felicidad”

Charlie Chaplin

“Un problema es tan sólo la diferencia entre lo esperado y lo obtenido de las personas o de la vida”

Albert Espinosa

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN..	1
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Depresión	6
1.1.1. Diagnóstico.....	7
1.1.2. Epidemiología de la depresión.....	10
1.1.3. Conceptos de recaída y recurrencias en la depresión	12
1.1.4. Fisiopatología	21
1.1.5. Factores de riesgo	31
1.1.6. Costes socio-económicos y personales de la depresión	36
1.1.6. Herramientas para el cribado y diagnóstico de la depresión	39
1.1.8. Depresión en la Atención Primaria de Salud	47
1.1.9 Tratamiento de la depresión.....	51
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	58
3. OBJETIVOS	60
3.1. Objetivo principal:.....	60
3.2. Objetivos específicos:.....	60
4. HIPÓTESIS	61
5. MATERIALES Y MÉTODOS	62
5.1. Diseño de la investigación.....	62
5.1.1. Estudio 1.....	62
5.1.2. Estudio 2.....	62
5.2. Población de estudio y tamaño muestral.....	62
5.3. Consideraciones éticas.....	66
5.4. Procedimiento de recolección de datos y de información	66
5.5. Variables e instrumentos	67
5.5.1. Variable dependiente o variable en estudio	67
5.5.2. Variables recogidas en la cohorte completa a través de datos de la historia clínica ..	68

Variables sociodemográficas	68
Variable del tratamiento farmacológico.....	68
5.5.3. Variables realizadas en la submuestra de la cohorte mediante entrevista.....	70
5.6. Análisis estadístico	75
6. RESULTADOS	78
7. DISCUSIÓN	92
7.1. Discusión de la validez interna y la validez externa. Epidemiología de recurrencias	92
7.2. Discusión de la epidemiología y factores de las recurrencias	94
7.3. Discusión del tratamiento farmacológico administrado en diferentes episodios	101
7.4. Fortalezas, Limitaciones y Prospectivas	104
8. CONCLUSIONES	107
9. BIBLIOGRAFÍA	109
10. ANEXOS.....	120
Anexo 1. Consentimiento informado.....	121
Anexo 2. Dictamen CEICA.....	125
Anexo 3. Cuaderno recogida de datos	126
Anexo 4. Proyecto presentado en Congreso semFYC. Málaga – España. Mayo/2019	134
Anexo 5. Difusión de resultados en Congresos	135
Anexo 6. Artículo publicado en revista PLOS ONE.....	138
Anexo 7. Artículo publicado en revista FRONTIERS.....	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios relacionados a los factores asociados a recurrencia	15
Tabla 2. Hipótesis de la fisiopatología de la depresión.....	27
Tabla 3. Factores de riesgo de depresión	35
Tabla 4. Cuestionario de salud del paciente-2 (PHQ-2)	40
Tabla 5. Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9)	41
Tabla 6. Puntos de corte recomendados y descriptores del PHQ-9	42
Tabla 7. Puntuaciones de corte y descriptores del BDI	43
Tabla 8. Puntuaciones de corte y descriptores de la escala de Hamilton	44
Tabla 9. Puntos de corte recomendados y descriptores de MADRS.....	44
Tabla 10. Cuestionarios autoaplicados	46
Tabla 11. Recomendaciones manejo depresión	51
Tabla 12. Estudios comparativos entre farmacoterapia y terapia cognitiva.....	53
Tabla 13. Principios activos y sus grupos terapéuticos en nuestro estudio	69
Tabla 14. Variables e instrumentos	74
Tabla 15. Descripción por variables sociodemográficas	79
Tabla 16. Descripción por estilos de vida y percepción de apoyo	80
Tabla 17. Descripción por episodios de depresión y su recurrencia.....	81
Tabla 18. Comparación sociodemográfica entre el grupo control y muestra.....	82
Tabla 19. Comparación del estilo de vida y percepción social entre los grupos	84
Tabla 20. Comparación de variables desencadenantes entre grupos	85
Tabla 21. Análisis multivariante de factores asociados a recurrencias.....	86
Tabla 22. Diferencias entre géneros para recurrencias, edad y tiempo en la cohorte completa	86
Tabla 23. Descripción farmacológica en cada episodio depresivo.....	90
Tabla 24. Descripción en monoterapia farmacológica en cada episodio.....	90
Tabla 25. Descripción farmacológica combinada en cada episodio	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Descripción de probabilidad recurrencias.	13
Figura 2. Relación riesgo de recurrencia y la severidad depresiva	19
Figura 3. Relación riesgo de recurrencia con severidad de comorbilidades entre otros	20
Figura 4. Esquema de procesos de neuroinflamación.....	24
Figura 5. Diagrama de Flujo	65

RESUMEN

La Depresión Mayor (DM) es el desorden psiquiátrico más común e incapacitante, afecta aproximadamente a 350 millones de personas en el mundo con alta probabilidad de recurrencia, por lo que implica un alto coste social y económico. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno se considera prioritario, siendo los servicios de Atención Primaria de Salud (APS) el escenario ideal para su prevención y/o detección.

El presente estudio tuvo como objetivo estudiar los factores de riesgo relacionados con la recurrencia de DM en una muestra de sujetos que han presentado uno o varios episodios depresivos recurrentes, frente a aquellos con un único episodio. **Diseño:** estudio descriptivo no experimental, longitudinal y retrospectivo en una cohorte que asistió a la consulta de APS de Delicias Sur de Zaragoza (España) entre octubre 2017- febrero 2018. La muestra estuvo conformada por 957 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos; y, de allí se seleccionó una submuestra de 200 pacientes para analizar factores que presentan los/as pacientes con más de un episodio diagnosticado de DM (recurrencia - casos) contra aquellos pacientes con diagnóstico de un único episodio de DM (controles). Se siguieron los **criterios éticos** establecidos por la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008. Los datos se recogieron de las historias clínicas informatizadas. El diagnóstico de DM se realizó según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) a través de la Escala de Hamilton. Se consideró como recurrencia un cuadro de DM de duración suficiente en un período mínimo de 6 meses tras el final del tratamiento. **VARIABLES DE ESTUDIO:** sociodemográficas (edad, sexo, país de nacimiento, estado civil nivel de estudios, condición laboral, ingresos), tratamiento farmacológico, estilos de vida (actividad física, consumo de cigarrillos, alcohol y otros consumos), episodio de depresión activa, soporte social, síntomas residuales, comorbilidades clínicas o psiquiátricas asociadas, antecedentes vitales estresantes (AVEs) y presencia de abuso físico, psicológico o sexual en la infancia. El **análisis estadístico** se realizó con el programa SPSS® versión 22. Se calcularon estadísticos descriptivos (frecuencias, medias y desviación), se emplearon pruebas como Chi² y Mann Whitney para comparación de grupos y análisis de regresión logística. **Resultados:** las mujeres presentaron una probabilidad tres veces mayor de presentar un cuadro depresivo a lo largo de su vida, las variables que se asociaron a una mayor recurrencia fueron edad y antecedentes personales psiquiátricos de ansiedad y el haber sufrido de abusos sexuales durante la infancia, con una probabilidad de recurrencia de 1,64 más. No se identificaron más asociaciones entre las variables estudiadas para la recurrencia de DM. Los pacientes en tratamiento con ISRS y NASSA en monoterapia presentan un menor número de recurrencias. **Conclusión:** los antecedentes psiquiátricos personales y la edad son factores que aumentaron el riesgo de DM, mientras que el haber sufrido abusos sexuales en la infancia se asoció a una mayor recurrencia.

SUMMARY

Major Depression (MD) is the most common and disabling psychiatric disorder. It affects approximately 350 million people in the world. Moreover, there is a high recurrence probability, implying a high social and economic cost. Therefore, early diagnosis and timely treatment are considered a priority, with Primary Health Care services being the ideal setting for its prevention and detection.

The present study aimed to study the risk factors related to the recurrence of MD in a sample of subjects who have presented one or more recurrent depressive episodes, compared to those with a single episode. **Design:** a descriptive, non-experimental, longitudinal, and retrospective study in a cohort that attended the Delicias Sur Primary Health Care consultation in Zaragoza (Spain) between October 2017 and February 2018. The sample consisted of 957 subjects who met the established inclusion and exclusion criteria; and, from there, a subsample of 200 patients was selected to analyze factors presented by patients with more than one episode diagnosed of MD (recurrence – cases) versus those patients diagnosed with a single episode of MD (controls). **Ethical criteria:** established by the Declaration of Helsinki of 1975, revised in 2008, were followed. The database was collected from computerized medical records. The diagnosis of MD was made according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) through the Hamilton's Scale. A recurrence of MD was considered if a condition of MD appears at a time of not less than six months after the end of treatment. **Variables studied:** sociodemographic variables (age, sex, country of birth, marital status, educational level, employment status, income), drug treatment, lifestyle (physical activity, cigarette, drug, alcohol consumption), active depression episode, social support, residual symptoms, associated clinical or psychiatric comorbidities, stressful life history (AVEs) and presence of physical, psychological, or sexual abuse in childhood. **Statistical analysis:** performed with the SPSS® version 22 program. Descriptive statistics (frequencies, means, standard deviation), Chi2 and Mann Whitney tests used to compare groups and logistic regression analysis. **Results:** women were three times more likely to present a depressive condition throughout their lives. The variables that were more significantly associated with a recurrence were age and personal psychiatric history of anxiety and sexual abuse during childhood with a probability recurrence rate of 1.64 higher. No more associations were found between the variables studied for the recurrence of MD. Patients treated with SSRIs and NASSA in monotherapy present a lower number of recurrences. **Conclusion:** personal psychiatric history and age are factors that increased the risk of MD while having suffered sexual abuse in childhood was associated with a more significant probability of recurrence.

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina o 5-hidroxitriptamina
5-HTP	5-hidroxitriptófano
A	Astrocitos
ACh	Acetilcolina
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AE	Atención Especializada
AM	Agonista melatoninérgico
AP	Atención Primaria
APA	American Psychological Association
APS	Atención Primaria de Salud
ASIR	Antagonistas receptores setononinérgicos 5-HT e inhibidores débiles de captación 5-HT
AVEs	Acontecimientos vitales estresantes
BDI	Inventario de Depresión Beck
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression
COMT	Catecol-O-metil transferasa
C.S.	Centro de Salud
CEICA	Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón
CRF	Factor liberador de corticotropina
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DA	Dopamina
DE/SD	Desviación estándar
DT	Desviación típica
DM	Depresión mayor
DM2	Diabetes mellitus
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V
EDM	Episodio de depresión mayor

GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GDS	Escala Geriátrica de Depresión
H1	Receptores de la histamina
HPA	Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
HRSD/HAM-D	Escala de Depresión de Hamilton
HTA	Hipertensión arterial
ICPC-2	Clasificación Internacional de Atención Primaria P76
IL-6	Interleuquina 6
ILT	Incapacidad laboral temporal
IMAO	Inhibidores de la monoamino oxidasa
IRDN	Inhibidores selectivos recaptación dopamina y noradrenalina
IRNA	Inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina
IRSN	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRN	Inhibidores selectivos de la recaptura de la NA
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
L-DOPA	Levodopa o L-3,4 dihidroxifenilalanina
M1	Receptores muscarínicos
MADRS	Escala de Depresión Montgomery Asberg
MAS	Modulación de actividad Serotoninérgica
MD	Major Depression
MG	Microglía
MOS	Escala Medical Outcomes Study – Social Support Survey
NA	Noradrenalina
NASSA	Antagonistas selectivos de la serotonina y noradrenalina
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartico
PET	Tomografía de emisión de positrones
PHQ-2	Cuestionario de salud del paciente-2
PHQ-9	Cuestionario de salud del paciente-9

PIB	Producto Interno Bruto
PRIME-MD	Evaluación de Trastornos Mentales en Atención Primaria
REM	Movimiento rápido de ojos/ sueño paradójico
SAD	Trastorno de ansiedad social
TAG	Trastorno de ansiedad generalizada
TH	Enzima tirosina-hidroxilasa
TMAV	Trasportador monoaminérgico vesicular
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
TOH	Enzima triptófano hidroxilasa
TP	Trastorno de personalidad
TTO	Tratamiento
UBE	Unidades de Consumo Estándar
UE	Unión Europea
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
WHO/OMS	Organización Mundial de la Salud
WMH	Salud Mental Mundial
WONCA	Organización Mundial de Médicos de Familia

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Depresión

La depresión es el principal, más común e incapacitante desorden psiquiátrico a nivel mundial. Constituye uno de los trastornos más prevalentes en Atención Primaria de Salud (APS) (Roca et al., 2009) y figura entre las cuatro primeras enfermedades médicas que provocan mayor discapacidad en términos de años de vida ajustados por discapacidad (Bockting, Hollon, Jarrett, Kuyken, & Dobson, 2015; Kessler. & Bromet, 2013; Roca et al., 2009). Además, según la Organización Mundial de la Salud contribuye en gran medida a la carga mundial de morbilidad (WHO, 2020).

Existen estudios en los que se ha demostrado que existe un período de tiempo entre el inicio de la enfermedad, la búsqueda de ayuda y el diagnóstico del mismo de aproximadamente cinco años. Entre los principales factores asociados a este retraso diagnóstico están la falta de conocimiento sobre su condición médica, el estigma asociado con la etiqueta de enfermedad mental, y la situación económica de cada persona (Ng, How, & Ng, 2016). Es por esto por lo que varios países del mundo, en la actualidad, están trabajando para mejorar esta situación a través de mejoras en sus Sistemas de Salud y especialmente en la APS. Ejemplos de ello en Estados Unidos donde, a través de su Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos, se recomienda la detección precoz en la población adulta en general (Siu et al., 2016); en Reino Unido, desde el 2016 mediante el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención, se aconseja que los médicos evalúen la depresión mayor (DM) en personas con afecciones crónicas con deterioro funcional, preguntando por la presencia de síntomas como mal humor, desesperanza o anhedonia (“Overview | Depression in adults: recognition and management | Guidance | NICE,” n.d.); a diferencia de Canadá donde no se recomienda la detección de rutina pero se aboga por la vigilancia de factores de riesgo y síntomas de insomnio, mal humor, anhedonia y pensamientos suicidas (Joffres et al., 2013).

1.1.1. Diagnóstico

El diagnóstico de depresión no es fácil ya que no hay pruebas objetivas y se basa en criterios y síntomas a veces poco específicos que pueden ser de tipo afectivo (psíquico, cognitivos, del comportamiento tipo insomnio) o somático (síntomas gastrointestinales, genitales u otras dolencias físicas) (Monteso-Curto, Ferre-Grau, Lleixa-Fortuno, Albarca-Rioboo, & Lejeune, 2014; Pérez-Padilla, Cervantes-Ramírez, Hijuelos-García, Pineda-Cortes, & Salgado-Burgos, 2017) siendo especialmente difícil cuando ocurre en un paciente con afecciones médicas donde algunos de los signos y síntomas son idénticos a las afecciones médicas -por ejemplo: la pérdida de peso en la diabetes.

El manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), con el fin de lograr un adecuado diagnóstico ha seleccionado unos criterios muy bien especificados y consensuados a nivel mundial en los que se considera que los síntomas deberían aparecer casi cada día con excepción del cambio de peso y la ideación suicida. Además, debería presentar un ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días de la semana y/o disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades (anhedonia) durante al menos un mínimo de dos semanas junto con otros, como mínimo, cuatro síntomas que tienen que ser de nova aparición o haber empeorado claramente en comparación con el estado de la persona previo al episodio de depresión. A continuación se indican los criterios diagnósticos según el DSM-V (American Psychiatric, 2013)

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio en el funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas (en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser la irritabilidad)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)

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

4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días

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

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días

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

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

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

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

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

Nota: los criterios A, B y C constituyen un episodio de depresión mayor (EDM)

Nota: las respuestas a una pérdida significativa (de tipo: duelo, ruina económica, pérdidas debidas a catástrofes naturales, enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un EDM, además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de DM no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco (no se aplica si todos los episodios han sido inducidos por sustancias o se pueden atribuir a efectos fisiológicos de otra afección médica)

No obstante, es importante recalcar que el DSM-V sirve de guía para el diagnóstico de la DM, más no debe sustituir al juicio clínico del médico, ya que en muchas ocasiones los primeros síntomas de presentación pueden ser solo la aparición del insomnio y la fatiga, o el paciente niegue encontrarse triste o con menor interés por sus actividades diarias, o en el caso de episodios leves donde el funcionamiento de la persona puede ser normal, pero requiere de un gran esfuerzo por parte del paciente. En todas estas situaciones será el juicio clínico médico el que permita realizar un diagnóstico oportuno (American Psychiatric, 2013; Ng et al., 2016).

1.1.2. Epidemiología de la depresión

En el año 2012 según la Organización Mundial de la Salud para el 2020 se tenía previsto que la DM afectaría a aproximadamente 300 millones de personas en el mundo. Una relación aproximada de uno de cada 10 personas a nivel mundial, con una afectación aproximada del doble en mujeres en relación con los hombres (Conejo-Ceron et al., 2017; Pérez-Padilla et al., 2017). Del total de personas deprimidas a nivel Mundial, entre el 40% y 60% de estas tiene una mayor probabilidad de muerte prematura en comparación con la población general. A esto, se debe añadir que aproximadamente 800.000 vidas terminan perdiéndose a causa del suicidio lo que equivale a 3000 muertes al día a nivel mundial. Se debe tomar en consideración, además, que por cada persona que llega a suicidarse alrededor de 20 personas han intentado terminar con su vida (WHO, 2020).

Esta situación se ha visto agravada obviamente por la actual pandemia por COVID 19 que nos asola desde marzo de 2020 y que persiste a la fecha de redacción de este manuscrito; aunque es muy poco tiempo para valorar de forma global la repercusión en el plano psicosocial y sus efectos en la salud mental, hay una clara evidencia del aumento brusco de trastornos mentales o su exacerbación.

Esto se debe, en parte, a que la llegada de la pandemia ha provocado un cambio en la rutina habitual de todas las personas a nivel mundial, como la imposibilidad de mantener interacciones sociales directas, evitar el contacto físico (un abrazo, un beso, un saludo de mano), la necesidad de hacer un aislamiento social lo que aumenta el riesgo de cuadros de ansiedad y depresión, presiones económicas como el miedo a perder el trabajo versus la necesidad de trabajar de forma presencial, el aumento de estrés de las personas que trabajan telemáticamente que en el caso de las mujeres se encuentra más afectado si son madres de familia (Brooks et al., 2020; Hernández Rodríguez, 2020).

Miedo a enfermar o morir por el desconocimiento/incertidumbre del alto riesgo de propagación o gravedad de la enfermedad, exceso de información acerca del mismo tema en todas partes. Produciendo una sensación de “ausencia de control” sobre sus actos o vida que aumenta sensaciones como estrés, ansiedad, miedo y tristeza (Brooks et al., 2020). Por otro lado, se conoce que el aislamiento social o la soledad aumentan los pensamientos y comportamientos suicidas lo que fuera de pandemia podría apreciarse

gracias a las interacciones sociales que, dentro de las principales teorías del suicidio, son clave en su prevención (Reger, Stanley, & Joiner, 2020).

En cuanto a la carga global de morbilidad medida en años de vida ajustados por discapacidad, el trastorno depresivo mayor aumentó en un 37% entre 1990 y 2010 y se proyectó, antes de la pandemia, que sería la principal causa de discapacidad para el 2030 en países primermundistas. Esto parece tener relación con la existencia de una mayor desigualdad de ingresos económicos dentro de los países que se consideran países de ingresos altos, frente a países con ingresos medio/bajos (Kessler, 2012). Sin embargo, son las mujeres las que tienen mayor riesgo de carga de morbilidad con el doble de frecuencia que los hombres. El riesgo de sufrir a lo largo de la vida un cuadro de DM en las mujeres es aproximadamente del 20% al 26%, en comparación con aproximadamente el 8% al 12% para los hombres (Kessler. et al., 2003; Monteso-Curto et al., 2014) sin importar que provengan de un país de ingresos económicos altos o medio/bajos (WHO 2008), la raza o etnia (Monteso-Curto et al., 2014).

Por otro lado, el aumento de la esperanza de vida en la actualidad también supone un incremento en los síntomas depresivos en personas mayores debido a la jubilación, cambios físicos, psicológicos con un aumento de la tensión emocional, deterioro de la salud (enfermedades crónicas concomitantes), y pérdida de la percepción de apoyo entre otras (Monteso-Curto et al., 2014). Las últimas estimaciones en la Unión Europea sobre la prevalencia de trastornos mentales indican que el 17% de los residentes de la UE se ven afectados cada año (Laszewska, Wancata, Jahn, & Simon, 2020). Sin embargo, con respecto a España existen estudios contradictorios. Por un lado indican una tasa de comorbilidad - cronicidad y de edad de inicio temprana como las más altas en relación a otros países europeos (Gabilondo et al., 2010); mientras existen otros estudios donde se indica que España presenta una edad media de aparición más tardía con aproximadamente 30 años (Kessler. & Bromet, 2013).

Los pocos estudios longitudinales que existen actualmente demuestran que un gran porcentaje de personas con depresión que buscan tratamiento se encuentran ya en un curso crónico-recurrente de la enfermedad (Hardeveld, Spijker, De Graaf, Nolen, & Beekman, 2010; Kessler, 2012). Asimismo, se sabe que la mayoría de los pacientes con síndromes depresivos mayores remitirán en aproximadamente el 50% después del año y

el 75% después de dos años. Por lo que la depresión es considerada con frecuencia un trastorno a medio y largo plazo, con una elevada comorbilidad (Gili et al., 2011; Moussavi et al., 2007) y con frecuentes recaídas y recurrencias (Monroe & Harkness, 2011).

1.1.3. Conceptos de recaída y recurrencias en la depresión

Es muy importante recalcar la diferencia entre el concepto de **recaída** que se define como un retorno de los síntomas depresivos previamente a una remisión total y generalmente durante los primeros seis meses una vez iniciado el tratamiento. Mientras que las **recurrencias** suponen la aparición de un nuevo episodio depresivo después del período de recuperación total de un episodio previo depresivo, y se diferencia de la recaída por la aparición de los síntomas depresivos posteriores a la fase de remisión total (Hoertel et al., 2017; Monroe & Harkness, 2011).

La probabilidad de sufrir un segundo episodio tras el primero es de entre el 40% y 60%, posteriormente la probabilidad de sufrir un tercer episodio tras el segundo es de entre un 60% y 70% y la de sufrir un cuarto episodio aumenta al 90% (Eaton et al., 2008; Monroe & Harkness, 2011; Solomon et al., 2000). Estas probabilidades se explican gráficamente en la **figura 1**. El tiempo medio de recurrencia del primer episodio es de aproximadamente 3 años y de 1 a 1.5 años los episodios subsecuentes, siendo el riesgo de recurrencia mayor en los primeros meses de recuperación (Eaton et al., 2008). Posteriormente el tiempo medio entre episodios recurrentes disminuye progresivamente, mientras la duración de la recuperación aumenta. En el estudio DUTCH, realizado en la población general holandesa, los pacientes con DM que se recuperaron presentaron un rango acumulativo de recurrencia de 13% en 5 años, 23% en 10 años, 42% en 20 años (Solomon et al., 2000) respectivamente.



Figura 1. Descripción de probabilidad recurrencias.

La probabilidad de sufrir recurrencias aumenta de forma directamente proporcional al número de episodios previos mientras que a mayor número de recurrencias existe menor tiempo entre episodios. Autor: elaboración propia.

La identificación precoz de pacientes depresivos durante su primer cuadro de DM o que presenten una mala evolución y frecuentes recaídas o recurrencias es uno de los retos prioritarios en la investigación actual de los trastornos mentales de alta prevalencia y específicamente en la depresión (Roca et al., 2011) que, en caso de no ser tratada está asociada a un descenso en la calidad de vida, aumento del riesgo suicida (cuatro veces mayor en comparación con la población general), pobres resultados psicológicos si están asociadas a enfermedades físicas crónicas, entre otros (Daly et al., 2010; Moussavi et al., 2007). Esta es una de las motivaciones para la realización de la presente investigación.

Ahondando en la importancia del análisis de la recurrencia en depresión, se ha considerado que los factores genéticos, médicos, ambientales o influencias sociales como los antecedentes familiares se encuentran relacionados con cuadros depresivos y su recurrencia. Así, existen estudios que refieren que padres con depresión afectan negativamente al cuidado y apoyo que precisa un niño y, por lo tanto, en la calidad de su crianza (de Angel, Prieto, Gladstone, Beardslee, & Irrazaval, 2016). Una crianza negativa produce una menor interacción o sincronía con el bebé, o incluso un aumento hostil del trato o el uso impaciente de directivas para orientar comportamientos en los hijos. Uno de otros factores relacionados específico es la depresión postparto. Varias investigaciones sugieren que la depresión materna es un factor de riesgo para un pobre

crecimiento en la niñez, puede afectar a las dos siguientes generaciones (de Angel et al., 2016; Rahman, Patel, Maseko, & Kirkwood, 2008).

Además de los estos condicionantes de entorno familiar, hay otros muchos determinantes asociados a la depresión y su recurrencia investigados por varios autores, tales como los Acontecimientos vitales estresantes (AVEs), el pobre soporte social, la edad avanzada, ser mujer, estar divorciado o viudo (Colman et al., 2011; S. E. Gilman et al., 2013; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Nolen, & Beekman, 2013; Patten, 2013; ten Doesschate, Bockting, Koeter, Schene, & Group, 2010; J. Wang, Patten, Currie, Sareen, & Schmitz, 2012), las enfermedades médicas orgánicas graves, la demencia o el abuso de sustancias. Todos estos factores aumentan la probabilidad de padecer un EDM, e igualmente se han relacionado con un aumento de probabilidad de recurrencia (Bukh, Andersen, & Kessing, 2016a).

Junto con lo previamente descrito, existen otros factores, presentes en pacientes ya diagnosticados de DM que **aumentan el riesgo de una recurrencia**: historia previa de recurrencia y número de episodios (Colman et al., 2011; Grilo et al., 2010; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Nolen, et al., 2013; Karsten et al., 2011; ten Doesschate et al., 2010; van Loo, Aggen, Gardner, & Kendler, 2015), síntomas depresivos residuales o subsindrómicos (insomnio, estado de tristeza, dificultad para concentrarse, etc.) (Karsten et al., 2011; Kiosses & Alexopoulos, 2013; McClintock et al., 2011; Nierenberg et al., 2010; ten Doesschate et al., 2010; van Loo et al., 2015), maltratos en la niñez, intensidad del episodio depresivo mayor previo (Grilo et al., 2010; Steinert, Hofmann, Kruse, & Leichsenring, 2014)

Con respecto a la edad de inicio del primer episodio se objetivó que la aparición temprana de un primer episodio predice dificultades en la transición de roles posteriores, un bajo nivel educativo, alto riesgo de ser padres en la etapa de la adolescencia, divorcios o inestabilidad laboral (Bukh, Andersen, & Kessing, 2016b; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Nanni, Uher, & Danese, 2012); además se encuentra asociada a un riesgo elevado de aparición, persistencia y gravedad de una amplia gama de trastornos físicos crónicos, aumento de la mortalidad temprana debido a esta comorbilidad y al suicidio (Kessler, 2012).

Por otro lado, las comorbilidades psicológicas que se han visto tienen mayor relación con la recurrencia son el trastorno de la personalidad (Bukh et al., 2016b; Grilo et al., 2010), pobre funcionamiento psicosocial (Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Stegenga et al., 2013), sensación de impotencia (Colman et al., 2011), alta incidencia de AVEs, estrés episódico repetido (Abravanel & Sinha, 2015; van Loo et al., 2015), antecedentes de intentos de suicidio (Avery & Winokur, 1978), antecedentes familiares de depresión (Patten et al., 2010), problemas de salud física concurrentes y dificultades psicosociales (Lam et al., 2009). A continuación, en la **tabla 1**. Se describen los factores asociados a la recurrencia según el estudio y año de publicación

Tabla 2. Estudios relacionados a los factores asociados a recurrencia

Estudio	Año publicación	Factores asociados a recurrencia
De Angel et al.	2016	Padres y crianza
Rahman et al.	2008	Maltratos en la niñez
Colman et al.	2011	AVEs
		Número de episodios
		Historia previa de recurrencias
		Soporte social
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
		comorbilidades psicológicas
Gilman et al.	2013	AVEs
		Soporte social
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
Hardeveld et al.	2013	AVEs
		Soporte social

		Pobre funcionamiento psicosocial
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
		Edad del primer episodio
		Historia previa de recurrencias
		Número de episodios
Patten	2013	AVEs
		Soporte social
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
Ten Doesschate et al	2010	AVEs
		Soporte social
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
		Historia previa de recurrencias
		Síntomas residuales o subsindrómicos
		Número de episodios
Wang et al.	2012	AVEs
		Soporte social
		Edad avanzada
		Género femenino
		Estado civil (divorciado o viudo)
Bukh et al.	2016	Enfermedades orgánica crónicas
		comorbilidades psicológicas
		Edad del primer episodio
		Abuso de sustancias
Grilo et al.	2010	Número de episodios
		Historia previa de recurrencias

Kasrten et al.	2011	Intensidad episodio previo
		comorbilidades psicológicas
		Número de episodios
		Historia previa de recurrencias
Van Loo et al.	2015	Síntomas residuales o subsindrómicos
		Historia previa de recurrencias
		comorbilidades psicológicas
		Número de episodios
Kiosses & Alesopoulos	2013	Síntomas residuales o subsindrómicos
		Síntomas residuales o subsindrómicos
McClintock et al.	2011	Síntomas residuales o subsindrómicos
Nierenberg et.	2010	Síntomas residuales o subsindrómicos
Steinert et al.	2014	Intensidad episodio previo
		Número de episodios
		Historia previa de recurrencias
Nanni, Uher, & Danese	2012	Edad del primer episodio
Kessler	2012	Edad del primer episodio
Abravanel & Sinha	2015	comorbilidades psicológicas
Stegenga et al.	2013	Pobre funcionamiento psicosocial
Avery & Winokur	1978	Intentos de suicidio
Patten et al.	2010	Antecedentes familiares de depresión
Lam et al.	2009	Problemas de salud física concurrentes
		Dificultades psicosociales

Fuente: elaboración propia

En el estudio de Hoertel y colaboradores (Hoertel et al., 2017) que analizó los factores de riesgo para la recurrencia de un cuadro de DM a través de la creación de un modelo estadístico, se encontró una asociación significativa entre la recurrencia de la depresión con todos los trastornos mentales comórbidos (excepto la distimia, los

trastornos por consumo de alcohol y drogas y los trastornos de personalidad dependiente y antisocial), niveles más bajos en la puntuación de resumen del componente mental, varios síntomas del EDM (incluida la anhedonia, aumento del apetito, hipersomnias, retraso psicomotor y agitación, sensación de inutilidad, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión y pensamientos recurrentes de muerte), mayor número de EDM a lo largo de la vida, antecedentes familiares de depresión, menor edad al inicio de la depresión, búsqueda de tratamiento para la depresión, sexo femenino y edad más joven (Hoertel et al., 2017).

Además de la dimensión de síntomas depresivos generales que representan los efectos compartidos en la mayoría de los síntomas depresivos, el factor psicopatológico general que representa el efecto compartido en todos los trastornos mentales comórbidos, el factor de internalización II, puntajes de resumen de componentes físicos y mentales más bajos, edad más temprana al inicio de la DM, mayor número de EDM de por vida e intentos de suicidio previos. Igualmente, los antecedentes familiares de depresión y el factor “aumento de peso / apetito e hipersomnias” se asociaron con la recurrencia del EDM. Llegando con este modelo a explicar el riesgo de recurrencia de un cuadro depresivo del 43% a 3 años (Hoertel et al., 2017). A continuación, se detalla el modelo estadístico previamente explicado a través de la división del esquema publicado en el artículo de Hoertel en dos figuras (**Figura 2 y 3**). Las elipses se usan para denotar construcciones latentes, los rectángulos se usan para denotar las variables observadas que miden o impactan en estas construcciones. Las flechas indican asociaciones significativas ($p < 0,01$ bilateral). Además, no existe ningún otro factor latente, trastorno o síntoma de EDM con un índice de modificación mayor o igual a 10 para predecir la recurrencia. Los coeficientes de regresión que se muestran están estandarizados. Los valores entre paréntesis indican sus errores estándar. Los trastornos del Eje I (síndromes clínicos, trastornos mentales) fueron diagnósticos del último año, mientras que los trastornos del Eje II (trastornos de la personalidad) se evaluaron de por vida (Hoertel et al., 2017).

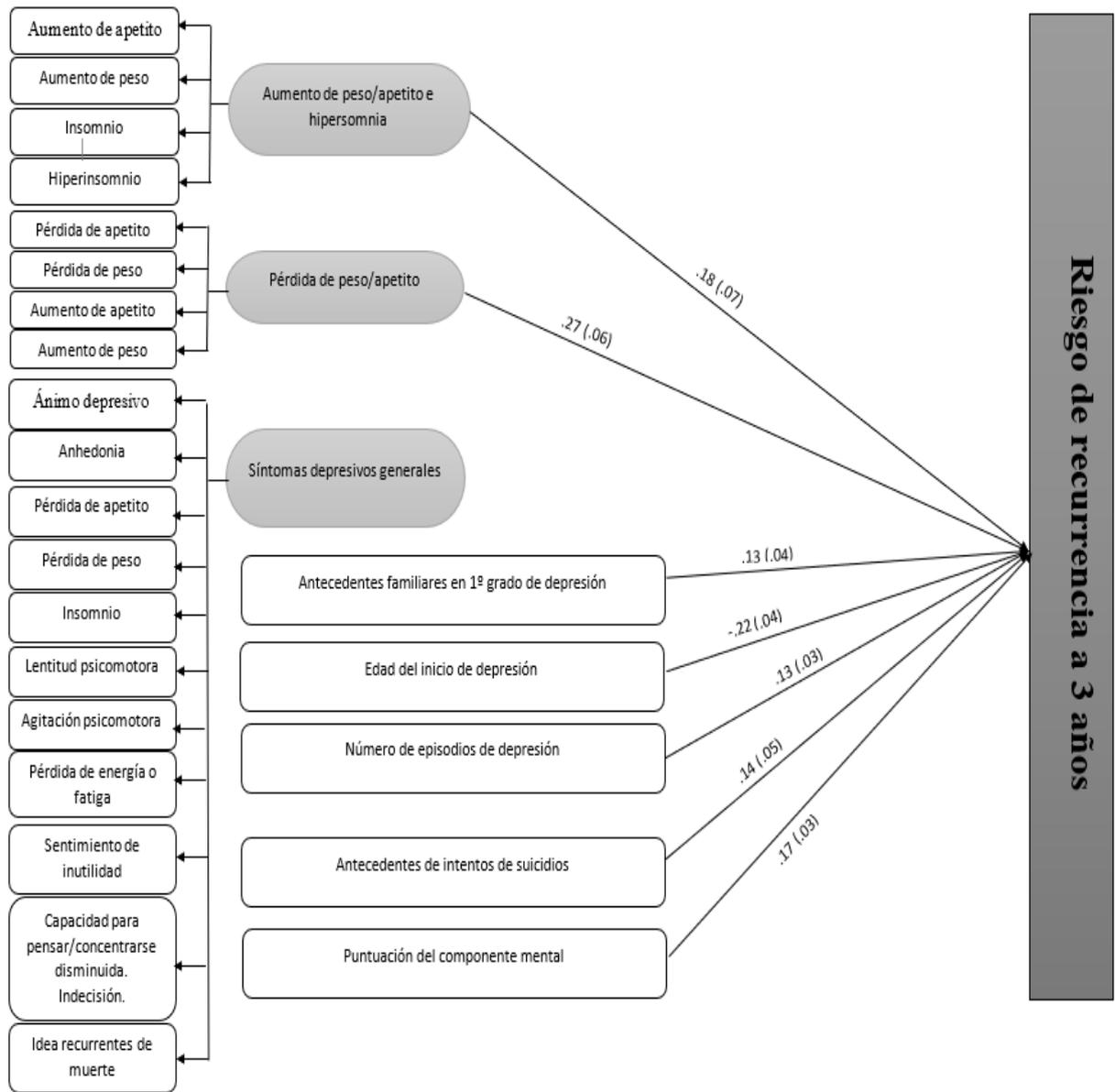


Figura 2. Relación riesgo de recurrencia y la severidad depresiva

Relación del riesgo de recurrencia con la severidad de la enfermedad depresiva (Hoertel et al., 2017)

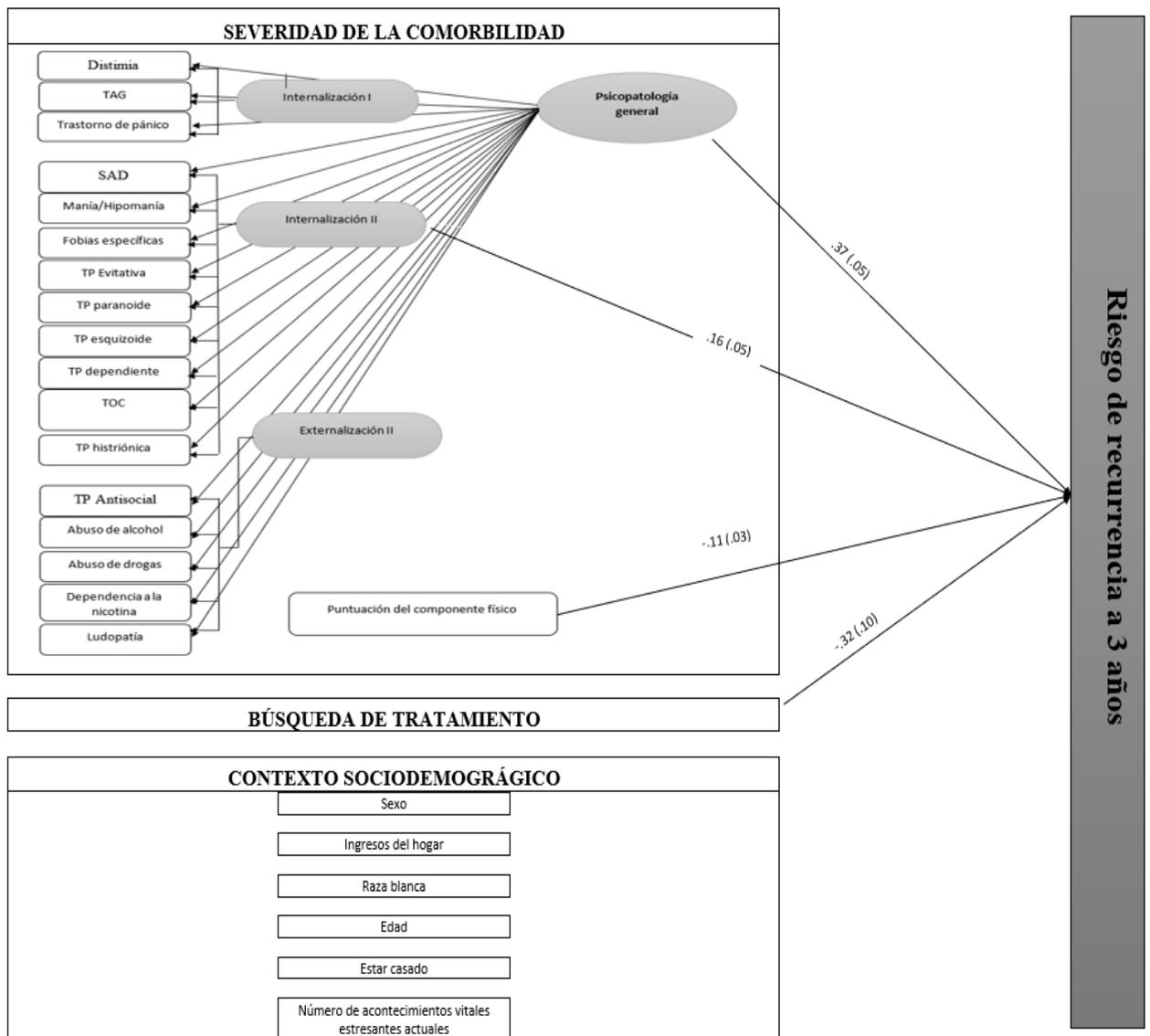


Figura 3. Relación riesgo de recurrencia con severidad de comorbilidades entre otros

Relación riesgo de recurrencia con severidad de comorbilidades, búsqueda de tratamiento y el contexto sociodemográfico de la población estudiada en el estudio. Abreviaturas: TAG, trastorno de ansiedad generalizada; SAD, trastorno de ansiedad social; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TP, trastorno de personalidad. (Hoertel et al., 2017)

1.1.4. Fisiopatología

Para tratar de identificar la fisiopatología de la depresión se tiene que tomar en consideración que existen varias hipótesis acerca del tema, y sin embargo, ninguna ha logrado identificar un marco molecular unificado y que sea ampliamente aceptado (Pérez-Padilla et al., 2017). Inicialmente es necesario entender que el sistema límbico es considerado el cerebro emocional, encargado de regularlo; a través de respuestas autónomas, endocrinas y del sistema nervioso con sus transmisores químicos entre los que se encuentran noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) y la acetilcolina (ACh).

Se ha demostrado en numerosos estudios el aumento de flujo sanguíneo y de su metabolismo, en pacientes deprimidos, en zonas de la amígdala, corteza orbital y tálamo medial junto con un descenso de la actividad en las zonas dorso-medial y dorso-antero lateral de la corteza prefrontal y de la zona ventral anterior de la corteza cingulada (Drevets, 2004). Al mismo tiempo, existen estudios de pacientes deprimidos con alteraciones estructurales cerebrales como por ejemplo la reducción del volumen y grosor de áreas como la amígdala, corteza cerebral cingulada, corteza prefrontal e hipocampo que se cree se encuentran influidos por alteraciones neuroendocrinas y procesos moleculares (Pérez-Padilla et al., 2017). Existen varias teorías acerca de la etiología del trastorno depresivo mayor, entre las que se encuentran:

1.1.4.1 Hipótesis de las aminas: en esta hipótesis se propone que la causa de la depresión se debe a un déficit funcional o de la disponibilidad de neurotransmisores NA y 5-HT en las regiones límbicas. Los fármacos antidepresivos ejercen su acción aumentando la disponibilidad extracelular de los mismos. Su apoyo se basó en el hallazgo de cuadros depresivos en algunos pacientes que tomaban reserpina (antihipertensivo que agota las reservas de aminas) (Leonard, 1975; Schildkraut, 1965).

1.1.4.2. Hipótesis del estrés crónico: sugiere que los trastornos depresivos se encuentran dados por modificaciones o alteraciones tróficas en el sistema nervioso central en respuesta a niveles crónicos de estrés que se encuentran relacionados

con el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) encargado de regular respuestas inmunitarias, la formación de la memoria y los patrones de sueño diurnos (Colich, Kircanski, Foland-Ross, & Gotlib, 2015; Foland-Ross, Kircanski, & Gotlib, 2014; Mayer, Lopez-Duran, Sen, & Abelson, 2018; Mocking et al., 2013). La alteración de este eje impide la liberación de neurotrofinas que son las encargadas de la formación de espinas dendríticas y sus proyecciones neuronales. Produciendo una disminución de la plasticidad neuronal y la neurogénesis con lo que produce un incremento de la muerte neuronal (Pittenger & Duman, 2008).

Varios estudios encontraron que el tratamiento antidepresivo o la administración de dexametasona produce una disminución del cortisol y con esto el retorno de la normalidad de la función del eje HPA (Aihara et al., 2007; Zunszain, Anacker C Fau - Cattaneo, Cattaneo A Fau - Carvalho, Carvalho La Fau - Pariante, & Pariante, 2011). Esto hace referencia a la gran relación inversamente proporcional, que existe, entre los niveles de cortisol y la calidad de vida general con sus dominios. Lo cual mantenido de forma prolongada ha demostrado se asocia con deterioro cognitivo, un comportamiento de aislamiento social y cambios de humor.

Ejemplos de esto lo observamos en estudios que relacionan la calidad de vida y el cortisol salival en profesionales de salud o niveles de cortisol vespertino en pacientes ambulatorios con cáncer (Tang, Thomas, & Larkin, 2019). En un estudio se encontró que el estrés en edades tempranas y bajo condiciones de maltrato o abuso, ocasionaron una disfunción del eje HPA durante la niñez y la adolescencia, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar DM en la adultez (Shea, Walsh C Fau - Macmillan, Macmillan H Fau - Steiner, & Steiner, 2005).

1.1.4.3. Hipótesis neurotrófica: por lo explicado anteriormente se cree, también, que la reducción en los niveles de las neurotrofinas como el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) y el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) afectan las funciones de las áreas cerebrales límbicas que participan en el control del ánimo y en las funciones cognitivas. Algunas investigaciones encontraron una recuperación en los niveles de BDNF en los pacientes que respondieron a un tratamiento antidepresivo (Birkenhäger, Geldermans S Fau - Van den Broek, Van

den Broek Ww Fau - van Beveren, van Beveren N Fau - Fekkes, & Fekkes, 2012; Dell'Osso et al., 2010; Ninan, Shelton Rc Fau - Bao, Bao W Fau - Guico-Pabia, & Guico-Pabia, 2014)

1.1.4.4. Hipótesis pro-inflamatoria: se basa en la relación que existe entre los estados depresivos y las citocinas proinflamatorias que realizan su acción a través del incremento de la activación del factor liberador de corticotropinas (CRF) que aumenta la actividad del eje HPA con un aumento en los niveles de glucocorticoides que poseen receptores en las células serotoninérgicas incrementando la recaptura y alterando la función. También, la interleucina-6 (IL-6) se ha asociado con trastornos del sueño en pacientes deprimidos, o mediante una asociación entre el aumento de las citocinas IL-6 y el TNF- α con la depresión atípica (Lamers et al., 2013; Motivala, Sarfatti A Fau - Olmos, Olmos L Fau - Irwin, & Irwin, 2005). Existen estudios con técnicas de neuroimagen y modelos experimentales en animales que muestran, en última instancia, favorecen las manifestaciones depresivas por alteraciones de neuroplasticidad (Eisenberger et al.; Lasoń, Budziszewska B Fau - Basta-Kaim, Basta-Kaim A Fau - Kubera, Kubera M Fau - Maes, & Maes).

A continuación, en la **figura 4**. Se explica el proceso de la neuro inflamación. Se inicia con una respuesta inmune innata en la que participan la microglía (MG) y los astrocitos (A), liberando citocinas proinflamatorias que afectan a la permeabilización vascular, permitiendo la extravasación de linfocitos en la zona afectada. Posteriormente se produce una respuesta inmune adaptativa, donde los linfocitos extravasados median la eliminación de patógenos por el reconocimiento y presentación de antígenos. La respuesta inmune adaptativa finaliza con la regulación inmune mediando los procesos apoptóticos de los linfocitos activados y por otro lado, la liberación de citocinas antiinflamatorias por parte de la microglía, astrocitos y neuronas (Carpentier & Palmer, 2009)

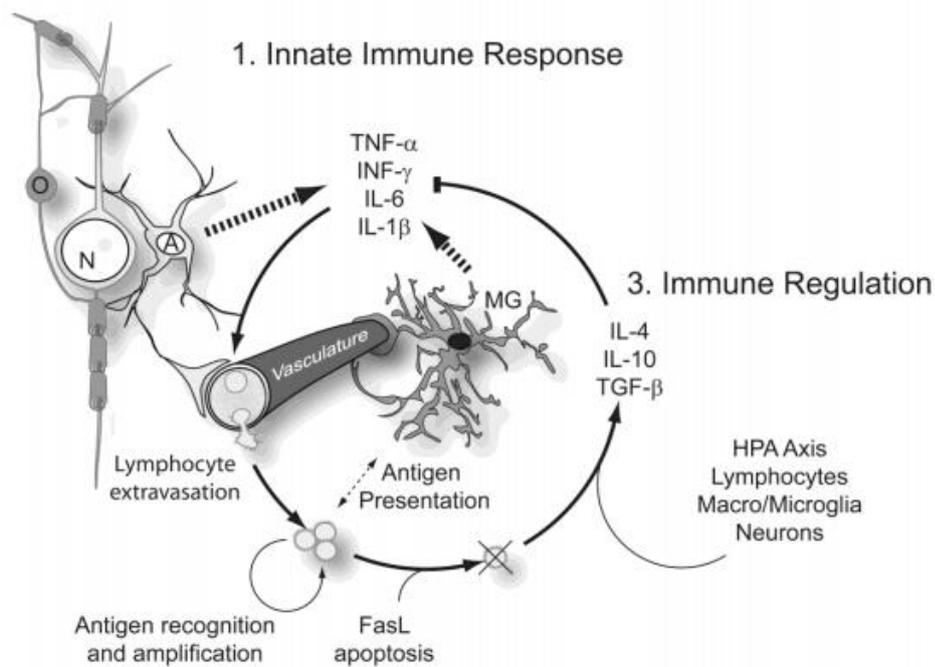


Figura 4. Esquema de procesos de neuroinflamación

Fuente: (Carpentier & Palmer, 2009)

1.1.4.5. Hipótesis del déficit de GABA (Ácido gamma-aminobutírico): se basa en la en la reducción de los niveles de GABA en el plasma sanguíneo, fluido cerebroespinal o el tejido cortical. Esto se ha demostrado mediante la técnica de espectroscopia de resonancia magnética, donde se han logrado observar reducciones dramáticas del neurotransmisor GABA en la corteza occipital, corteza cingulada anterior, dorsomedial / dorsolateral de la corteza prefrontal (Hasler et al., 2007; Sanacora et al., 1999). Llama la atención que los déficits de GABA son más pronunciados en los subtipos de personas melancólicas y resistentes al tratamiento de la depresión (Sanacora et al., 2004).

1.1.4.6. Hipótesis del glutamato: esta hipótesis sugiere que antagonistas de los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) poseen una acción antidepresiva. Los estudios clínicos sugirieron que la fisiopatología de la depresión se asocia con el sistema glutamatérgico a través del aumento de transmisión del glutamato como neurotransmisor.

Ejemplos de esta teoría fueron los análisis realizados en animales que manifiestan que los diferentes tipos de estrés ambiental mejoran la liberación del glutamato, inducen una reducción en el número de células gliales, alteran y disminuyen la transmisión sináptica en las áreas límbicas y corticales ejerciendo, de esta forma, un efecto en la remodelación de las espinas y los troncos dendríticos de las neuronas, con la posiblemente consecuente disminución del tamaño del área afectada (Lorenzetti, Allen Nb Fau - Fornito, Fornito A Fau - Yücel, & Yücel, 2009).

1.1.4.7. Factores genéticos: a pesar de la dificultad para llegar a identificar genes asociados a la depresión por la influencia poligénica, se han reportado casi 200 genes involucrados con el trastorno depresivo mayor. De los cuales siete se reportan con mayor significancia: 5HTTP / SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, y SLC6A3 (Bosker et al., 2011; Kendler, Gatz M Fau - Gardner, Gardner Co Fau - Pedersen, & Pedersen, 2006; López-León et al., 2008). Asimismo, existen otros genes relacionados con la afectación del volumen de áreas cerebrales como el hipocampo que incluyen el gen de la Catecol-O-metil transferasa (COMT), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor de glucocorticoides (NR3C1). Así como mayor riesgo de depresión cuando existen mutaciones en las regiones genéticas implicadas en la función anómala del eje HPA (como el alelo FKBP5) y con concentraciones anormales de cortisol y de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en el plasma. En cuanto a la asociación que existe entre la severidad de la depresión o las ideaciones suicidas en los reportes de patrones de metilación en el ADN que codifica para el BDNF se ha demostrado, se encuentra relacionado con resiliencia a la adversidad (Stöber G Fau - Heils, Heils A Fau - Lesch, & Lesch, 1996).

1.1.4.8. Serotonina: entre las funciones cerebrales influenciadas por la 5-HT y sus receptores se encuentran el sueño, la actividad motora, percepción sensorial, el apetito, el comportamiento sexual, regulación de la temperatura, la nocicepción y la secreción de las hormonas. En la hendidura sináptica, la serotonina actúa sobre receptores pre y post sinápticos, siendo retirada por medio de su recaptura mediante transportadores específicos localizados en la membrana presináptica,

evitando de esta forma que la neurotransmisión se prolongue indefinidamente (Leonard, 1975; Pérez-Padilla et al., 2017; Schildkraut, 1965).

Existe la hipótesis de que el hallazgo de un incremento en la expresión del transportador de la recaptura del 5-HT puede evidenciar una mayor probabilidad de reabsorción de 5-HT en respuesta a cuadros de estrés o DM (Cannon et al., 2007). Diversos estudios han relacionado al receptor 5-HT_{1A} serotoninérgico con el trastorno depresivo mayor. Los resultados por la técnica de tomografía de emisión de positrones (PET) sugieren una reducción del receptor 5-HT_{1A} en personas con DM (López, Chalmers Dt Fau - Little, Little Ky Fau - Watson, & Watson, 1998; Savitz, Lucki I Fau - Drevets, & Drevets, 2009).

1.1.4.9. La Noradrenalina (NA): es un neurotransmisor relacionado con la motivación, el estado de alerta-vigilia, nivel de conciencia, percepción de impulsos sensitivos, regulación del sueño, el apetito, la conducta sexual, la neuromodulación de los mecanismos de recompensa, el aprendizaje y la memoria. Las neuronas encargadas de la producción de NA en el cerebro se encuentran principalmente localizadas en el locus coeruleus, situado en el piso del cuarto ventrículo y en el área tegmental lateral, desde donde proyectan sus axones al tálamo, la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, y la corteza cerebral (Leonard, 1975; Nutt, 2002; Pérez-Padilla et al., 2017).

A continuación, se resume lo previamente indicado en este capítulo en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Hipótesis de la fisiopatología de la depresión

TEORÍAS	ACCIÓN NORMAL	FISIOLOGÍA Y LOCALIZACIÓN	TEORÍA / CONSECUENCIAS
Hipótesis de aminas:	Las aminas biógenas son neurotransmisores que contienen el grupo radical NH ₂	Dentro de estas se encuentran DA, adrenalina, NA, 5-HT, acetilcolina e histamina Déficit funcional o la disponibilidad de neurotransmisores NA y 5-HT en la regiones límbicas	Su teoría se basa en el hallazgo de cuadros depresivos en pacientes que tomaban reserpina (antihipertensivo que agota las reservas de aminas)
Hipótesis del estrés crónico:	HPA encargado de regular respuestas inmunitarias, formación de la memoria y patrones de sueño diurnos a través del cortisol	HPA a través del cortisol por la falta de inhibición sobre la CRH, provenientes de las neuronas parvocelulares en el núcleo paraventricular del hipotálamo que producen elevaciones de cortisol de forma inmediata	Modificaciones o alteraciones tróficas en el SNC en respuesta a niveles crónicos de estrés relacionados con el HPA y niveles mantenidos de cortisol -> producen aislamiento social y cambios de humor depresivos Impiden la función adecuada de las neuronas a través de la expresión y liberación de neurotrofinas; lo que produce una disminución de la plasticidad neuronal y la neurogénesis con lo que produce un incremento de la muerte neuronal
Hipótesis neurotrófica:	Son proteínas que influyen procesos de neurogénesis y plasticidad neuronal en SNC Tienen como función específica la formación de espinas dendríticas y sus proyecciones neuronales	Neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso (NGF) que potencia la proliferación celular en la zona subventricular y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que es la neurotrofina más estudiada que tiene un efecto protector Su actividad afecta a la supervivencia neuronal durante el desarrollo y en la edad adulta. Su acción es mediada por el receptor trkB y también por receptores p75	Se cree que su reducción afecta las funciones de las áreas cerebrales límbicas que participan en el control del ánimo y en las funciones cognitivas

Hipótesis proinflamatorias:	Citocinas proinflamatorias se liberan en fenómenos de daño tisular. Encargadas de la neuroplasticidad	En un episodio inflamatorio se desencadena la infiltración de macrófagos y linfocitos en el parénquima cerebral, estas células inflamatorias activan a los astrocitos y microglía residentes en el tejido pudiendo liberar multitud de factores proinflamatorios	Relación de los estados depresivos y el incremento de la activación del CRF --> aumento actividad eje HPA --> aumento glucocorticoides --> incrementan captura 5-HT	
	En condiciones fisiológicas, ejercen efecto en la regulación de procesos biológicos. Actúan a bajas concentraciones y con un tiempo de vida media corto		Aumento de IL-6 y TNF- α asociado a trastornos del sueño en la depresión atípica. Alteran la neuroplasticidad --> causan atrofia y muerte cerebral	
Reducción de niveles de GABA (neurotransmisor):	Capacidad de inhibición sobre la corteza cerebral. Reducción de los niveles de estrés fisiológico	Es la conversión del ácido glutámico a partir de la acción de la enzima glutamato descarboxilasa	RMN con técnica de espectroscopia de resonancia magnética observó reducciones dramáticas de GABA en la corteza occipital, corteza cingulada anterior y dorso medial / dorsolateral de la corteza prefrontal	Déficits de GABA son más pronunciados en los subtipos de personas melancólicas y resistentes al tratamiento de la depresión
	Mecanismo de acción centrado en fibras aferentes primarias del sistema de motoneuronas (regulación de la actividad motriz)			
Hipótesis del glutamato (neurotransmisor):	Principal mediador de información sensorial, motora, cognitiva, emocional	Su principal precursor en la alfa-cetoglutarato, su síntesis puede iniciar a través del ciclo de Krebs o la glutamina (40%)	Sugiere que el aumento de transmisión del glutamato está relacionado con la depresión. Antagonistas de receptores NMDA (receptor glutamatergico) tienen acción antidepressiva	

	Relación con la neuroplasticidad, procesos de aprendizaje, procesos de memoria y su recuperación	La célula libera glutamato --> recuperan los astrocitos (células gliales) --> liberan glutamina --> recupera la célula y la transforma en glutamato	Diferentes tipos de estrés ambiental en animales mejoran la liberación de glutamato, inducen una reducción en el número de células gliales, alteran y disminuyen la transmisión sináptica en áreas límbicas y corticales. Efecto en la remodelación de las espinas y los troncos dendríticos de las neuronas
Factor genético:	Influencia poligénica. Mayor significancia 5HTT / SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR, y SLC6A3	Afectación de volumen de áreas cerebrales gen de la COMT, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor de glucocorticoides (NR3C1)	Mayor riesgo de Depresión
		Mutaciones implicadas en la función anómala del eje HPA (como el alelo FKBP5) y concentraciones anormales de cortisol y ACTH	
		BDNF o los reportes de un polimorfismo promotor de inserción/ deleción (5-HTTLPR) del gen que codifica para el transportador de la recaptura de la serotonina (SLC6A4)	Severidad de la depresión, ideas suicidas. Relación con la resiliencia a la adversidad
Serotonina (neurotransmisor) y su importancia:	Tiene entre sus funciones regulación del sueño, actividad motora, percepción sensorial, el apetito, el comportamiento sexual	Sintetizado a partir del aminoácido esencial L-triptófano --> se transforma primero en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) --> 5-HT	Un incremento en la expresión del transportador de la recaptura del 5-HT --> mayor probabilidad de estrés o DM.
	Regulación de la temperatura, la nocicepción y la secreción de hormonas	Actúa sobre receptores pre y post sinápticos en hendidura sináptica y es recaptura mediante transportadores específicos	

Déficit de noradrenalina (neurotransmisor):

Relacionado con la motivación, el estado de alerta-vigilia, nivel de conciencia, percepción de impulsos sensitivos, regulación del sueño, el apetito, la conducta sexual	sintetizado a partir del aminoácido esencial L-tirosina hasta convertirse en DA y posteriormente NA	locus coeruleus, situado en el piso del cuarto ventrículo y en el área tegmental lateral	Disminuye la capacidad de motivación, altera la regulación del sueño, apetito y conducta sexual.
--	---	--	--

Ayuda la neuro modulación de mecanismos de recompensa, aprendizaje y memoria	Su reacción termina con su recapturada en la membrana presináptica y su degradación por la MAO	Proyecta sus axones al tálamo, amígdala, hipocampo, hipotálamo y corteza cerebral	Altera la capacidad de aprendizaje y memoria
--	--	---	--

Fuente: elaboración propia

1.1.5. Factores de riesgo

La depresión es un trastorno multifactorial, entre los que se encuentran factores personales, sociales, cognitivos, familiares y genéticos; varían según la edad del paciente. Según estudios publicados existe aproximadamente un tercio del riesgo de desarrollar depresión por herencia genética y los dos tercios restantes se deben a factores ambientales (Saveanu & Nemeroff, 2012). Se ha propuesto recientemente que su origen tiene relación con la interacción de estos factores, desencadenando alteraciones en la función normal cerebral. En la actualidad existe una creciente investigación acerca de la relación entre síntomas cognitivos, una adecuada calidad de vida (principalmente la calidad mental) y los déficits en el funcionamiento diario.

Encontrando como síntoma previo el déficit de funcionamiento, en estadios agudos de la depresión, una alteración de la memoria predominantemente la memoria retardada. De ahí que se entienda que “una memoria de alto rendimiento puede contribuir a nuestra percepción del control de la vida diaria, así como de la organización diaria y la función ocupacional”. De ahí la importancia de valorar los déficit cognitivos a tiempo (Knight, Lyrtzis, & Baune, 2020).

En relación a los factores genéticos algunos meta-análisis sugieren que los parientes en primer grado de personas con cuadros de DM presentan mayor riesgo de presentar esta enfermedad, viéndose afectadas en mayor medida las mujeres que los hombres (Pérez-Padilla et al., 2017). Asimismo, los factores genéticos se consideran también un factor de riesgo para cuadros de depresión en edades tempranas. De hecho, hijos de padres depresivos presentan mayor probabilidad de presentar depresión entre los 20 y 25 años, siendo esta probabilidad hasta cuatro veces mayor en comparación a las personas que han crecido en familias donde los integrantes no han presentado un cuadro de DM en su vida (de Angel et al., 2016). En un estudio longitudinal de cohortes retrospectivo con un seguimiento de 20 años para dos generaciones realizado en 171 nietos, padres y abuelos, se demostró que hubo altas tasas de trastorno psiquiátricos, de aproximadamente el 59.2% de los nietos (con una media de edad de 12 años), siendo más prevalente si existen antecedentes de depresión moderada a grave en las generaciones previas (Weissman. et al., 2005).

Por otro lado, la prevalencia y la incidencia de cuadros depresivos es mayor en mujeres en etapas de la adolescencia o la edad adulta en comparación con los hombres (Monteso-Curto et al., 2014; Parker & Brotchie, 2010; Piccinelli & Wilkinson, 2000). Esto puede deberse a que las mujeres están más expuestas a cambios hormonales precoces y situaciones estresantes en su adolescencia, que se prolongan a lo largo de su vida adulta (Leskelä et al., 2004) y que posteriormente se igualará con los hombres en la etapa de adultez mayor.

En Canadá, la prevalencia de la depresión se ha relacionado con desempleo, bajos ingresos, una condición médica crónica (Patten et al., 2006), además problemas económicos, desempleo, estrés laboral, problemas familiares son factores que se encuentran relacionados con una mayor probabilidad de duración y recurrencia de cuadros depresivos (Bellon. et al., 2008).

En el caso de los pacientes adultos mayores, un grupo importante para tomar en consideración en cuadros depresivos debido a su fragilidad física con el respectivo aumento de enfermedades crónicas, entre las que podemos encontrar cáncer, hipertensión arterial, déficit nutricional, déficit visual o auditivo, alteración en la movilidad y limitación funcional. Adicionalmente presentan factores sociales característicos como son la falta de actividades de ocio, viudedad, disminución del apoyo social, entre otros (Kronfly Rubiano et al., 2015). Este hecho aumenta la dificultad en la detección de cuadros depresivos por presentarse con síntomas enmascarados difíciles de reconocer que aumentan la probabilidad de infra diagnósticos, mayor posibilidad de cuadros de demencia o incluso mortalidad (Clement, 2004; Hammami et al., 2012).

Todo esto debe hacernos entender la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz del mismo (Monteso-Curto et al., 2014). Así lo demostró un estudio transversal que se realizó en 598 ancianos que vivían en su hogar, a los que se les realizó una mini escala de depresión geriátrica y se demostró que la depresión era un trastorno psiquiátrico común en dicha población y que los factores para su desarrollo fueron sexo femenino, nivel de educación bajo, discapacidad, uso de medicamentos hipnóticos y antecedentes de enfermedad cerebrovascular (Clement, 2004; Hammami et al., 2012).

Otros factores de riesgo para desarrollar depresión en la etapa del adulto mayor son consumo de tóxicos y falta de actividad física; por lo que su identificación es fundamental para el diagnóstico precoz de DM (Monteso-Curto et al., 2014). Para demostrar la relación de la actividad física con la depresión en la adultez mayor, se realizó un estudio con aproximadamente 650 adultos mayores deprimidos y no deprimidos de los cuales 57% tuvo un episodio depresivo de corta duración, el resto 43% presentaron episodios mantenidos o recurrentes. En estos últimos pacientes en quienes se encontró una mala salud física y la presencia de depresión se demostró una relación bidireccional entre la depresión y la afección física. (Geerlings., Beekman At Fau - Deeg, Deeg Dj Fau - Van Tilburg, & Van Tilburg, 2000).

Dentro de la neurobiología de la depresión, actualmente se habla de la relación entre las experiencias tempranas y los constructos psicosociales que, a largo plazo, pueden lograr convertir una experiencia traumática transitoria en una situación de vulnerabilidad para el desarrollo de un estado depresivo (Dávila Hernández, González González, Liangxiao, & Xin, 2016). Por lo que aquellos niños, adolescentes e incluso adultos con antecedentes de maltrato infantil, desventaja social o provenientes de familias disfuncionales presentan mayor riesgo de cuadros depresivos además del aumento de otro tipo de trastornos psiquiátricos concomitantes (Bernet & Stein, 1999). Un estudio realizado con 1089 niños procedentes de familias disfuncionales por separación de progenitores, inestabilidad residencial y bajo nivel socioeconómico demostró que estos factores incrementan el riesgo de presentar depresión tanto en la infancia como en la edad adulta, además de mayor riesgo de recurrencia y menor probabilidad de remisión. Por lo tanto son pacientes que deberían ser tomados con mayor consideración en AP por el aumento del riesgo y probable mal pronóstico evolutivo que puedan presentar de cuadros depresivos a lo largo de su vida (Gilman., Kawachi, Fitzmaurice, & Buka, 2003).

Los trastornos psiquiátricos, por otro lado, como los trastornos de ansiedad, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la personalidad, etc. aumentan la probabilidad de presentar cuadros depresivos o recurrencias.

Con respecto al consumo de tóxicos como el alcohol, drogas o tabaquismo, se realizó un estudio en 5993 personas de entre 15 y 75 años, que demostró que aquellos sujetos que fumaban 10 o más cigarrillos diarios tenían mayor riesgo de episodios de DM

al igual que aquellos que consumían alcohol al menos una vez por semana (Hämäläinen. et al., 2001). La conclusión de este estudio fue que el alcohol y el tabaco son factores de riesgo independientes y sus efectos no presentan relación entre los mismos, además como factores de riesgo se mantienen significativos aún después de ajustarlos a otros factores de riesgo como el estado civil, baja educación, desempleo y otras enfermedades crónicas (Hämäläinen. et al., 2001). A continuación, se resumen los factores de riesgo de depresión en la **Tabla 3.**:

Tabla 3. Factores de riesgo de depresión

FACTORES GENÉTICOS	Antecedentes familiares	Familiares con depresión de 1º grado Varía según la edad. Afectación mayor a mujeres que hombres. Mayor prevalencia en adolescencia por cambios hormonales.
FACTORES AMBIENTALES	Cognitivo	Nivel de educación bajo Discapacidad Uso de medicamentos hipnóticos Falta de actividad física
	Sociales	Situaciones estresantes (mayor prevalencia en mujeres) Falta de actividades de ocio Viudedad Desventajas sociales Disminución del apoyo social (mayor prevalencia en adultos mayores)
	Enfermedades crónicas	Cáncer, HTA, DM2, ictus, etc... Déficit nutricional Déficit visual o auditivo Alteración en la movilidad y limitación funcional
	Enfermedad psiquiátrica	Ansiedad Trastornos de la conducta alimentaria Trastornos de la personalidad. Antecedentes familiares de depresión
	Otros:	Discapacidad Uso de medicamentos hipnóticos Falta de actividad física Maltrato infantil Familias disfuncionales Consumo de alcohol Consumo de tabaco Consumo de drogas.

Fuente: (Bellon. et al., 2008)

1.1.6. Coste socioeconómico y personal de la depresión

Dado que la prevalencia de la depresión se encuentra en ascenso en los últimos años, también es de presuponer que implica un alto impacto económico; y, directamente proporcional a este, de la calidad de vida tanto a nivel individual como de su entorno. (Laszewska et al., 2020).

Con respecto a la depresión, la AP es la primera puerta de ayuda directa; en Europa, además está considerada como el trastorno mental más caro ya que supone el 1% del PIB europeo (Mykletun et al., 2009; Sobocki, Jonsson, Angst, & Rehnberg, 2006).

Dentro del nivel personal los principales efectos adversos pueden verse reflejados principalmente en (Kessler, 2012):

Educación, existen estudios que asocian significativamente la aparición de trastornos mentales con una elevada probabilidad de no culminar sus estudios, ya sean escolares, estudios secundarios, inicio de la educación superior o culminación de esta. Esto está relacionado con la disfunción cognitiva que la DM produce en el sujeto que lo padece, una mayor disfunción cognitiva percibida presenta peores resultados de productividad y mayor ausentismo (ya sea académica o laboralmente) (Knight et al., 2020). En Estados Unidos, por ejemplo, la proporción de abandonos escolares atribuibles a trastornos mentales fue significativa en la fase de escuela secundaria (10,2%), aunque también se pudo observar tasas de abandonos en escuela primaria (3,8%), sujetos que acababan de ingresar a la universidad (4,4%) o que estaban en la fase final de la universidad (2,6%) (Breslau, Lane, Sampson, & Kessler, 2008; Lee et al., 2009). Por otro lado, un mayor nivel de estudios académicos disminuye la probabilidad de presentar cuadros de depresión, especialmente entre las mujeres. Esto se demostró en un estudio realizado en la población catalana donde 62,8% de los pacientes depresivos tenían una educación primaria, el 46,9% tenían una educación secundaria y solo el 31,8 % tenían una educación universitaria (Monteso-Curto et al., 2014).

Estabilidad afectiva: diferentes estudios han demostrado que la presencia de trastornos mentales antes de iniciar una relación de pareja predice una mayor probabilidad de ruptura posterior, sin importar el género, estableciendo una asociación bidireccional entre los síntomas depresivos y la insatisfacción en la relación afectiva, lo que tiene un efecto perjudicial sobre el desarrollo de sus hijos y la dinámica familiar (Cameron, Habert, Anand, & Furtado, 2014). Por otro lado, la aparición temprana de patologías como la depresión predicen una baja probabilidad de inicio de relaciones afectivas o de establecerlas tempranamente, lo que aumenta la probabilidad de adversidades económicas y rupturas posteriores (Breslau et al., 2011; Butterworth & Rodgers, 2008; Whisman, Tolejko, & Chatav, 2007).

Situación laboral: un análisis reciente de la OMS acerca de la depresión como factor de riesgo para la pérdida del empleo mostró que, en países considerados desarrollados, los antecedentes de trastornos mentales como la depresión al completar la educación predijeron una mayor probabilidad de desempleo y de discapacidad laboral (Knight et al., 2020). Muchas investigaciones relacionadas con este tema encontraron que la DM se asocia a un mayor número de días fuera de la actividad laboral que cualquier otro trastorno físico o mental. En Estados Unidos, por ejemplo, varias encuestas epidemiológicas han estimado los costes laborales sobre el absentismo y el bajo rendimiento laboral y han llegado a estimar el valor de capital humano equivalente al salario anual de estas pérdidas en un rango aproximado de \$ 30,1 mil millones a \$ 51,5 mil millones (Alonso et al., 2011; Collins et al., 2005; R. C. Kessler et al., 2006; Munce, Stansfeld, Blackmore, & Stewart, 2007; Stewart, Ricci, Chee, Hahn, & Morganstein, 2003). Además, aunque con poca diferencia, también se ha encontrado una menor probabilidad de presentar depresión en aquellas mujeres que trabajan fuera del hogar frente a las que no (61% vs 75%) (Monteso-Curto et al., 2014).

Nivel socioeconómico: existe una clara relación entre los, significativamente bajos, ingresos personales y familiares de pacientes con depresión frente a aquellos sujetos sin depresión (Ford et al., 2010). En un estudio publicado recientemente acerca del exceso de carga económica de trastornos mentales en Austria se objetivó que “la pérdida de productividad fue más de 2,5 veces mayor

($p < 0,001$) para aquellas personas con depresión, que las que no presentan esta patología. Asimismo, pacientes con depresión grave tuvieron un coste de atención social y de salud 2,5 veces mayor ($p < 0,001$) y un coste de servicios de salud mental 9 veces mayor ($p < 0,001$) en comparación con aquellos con depresión no grave.” (Laszewska et al., 2020). Los resultados sugieren que, en general, la depresión, grave o no, contribuye a costos de pérdida de productividad sustancialmente más altos en comparación con personas sin depresión

Comorbilidades: por otra parte, actualmente está bien establecida la asociación bidireccional entre la depresión y una variedad de trastornos físicos entre los que se encuentran la artritis, el asma, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, entre otros. Esta asociación de comorbilidades está relacionada con un peor pronóstico y una mayor tasa de complicaciones secundarias, lo cual conlleva mayores costes sanitarios directos e indirectos (Kessler, 2012; Mykletun et al., 2009; Ng et al., 2016).

De esta manera se entiende que la depresión tiene una relación bidireccional con los trastornos físicos, por un lado, pueden ser considerado factor de riesgo para presentar patologías físicas y por otro pueden ser la consecuencia de la dolencia del paciente. (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Gump, Matthews, Eberly, Chang, & Group, 2005; Kessler, 2012).

1.1.6. Herramientas para el cribado y diagnóstico de la depresión

La depresión es una condición altamente incapacitante que, como ya explicamos anteriormente, funciona como un complejo engranaje en el que interactúan factores psicológicos, biológicos, sociales y ambientales que, en algunos casos, y a pesar de los estudios que existen en la actualidad, no logran identificarse por completo como causa o consecuencia de la misma. Una ayuda imprescindible para su correcto diagnóstico y seguimiento son herramientas de cribado y escalas de screening y/o diagnósticas que facilitan un mejor manejo de esta, siempre y cuando se tome en consideración que son información complementaria, dentro de la entrevista clínica.

En un estudio en el que se buscó los predictores para la detección de la depresión en entornos ambulatorios, se encontró una asociación significativa entre la especialidad del médico y el tiempo que pasó en la consulta (Bhattacharjee, Goldstone, Vadiiei, Lee, & Burke, 2018).

Previo a detallar las herramientas para cribado y diagnóstico de la depresión es importante tomar en consideración la no realización rutinaria de herramientas de cribado en la población general ya que, hoy en día, existen dudas de su efectividad en pacientes asintomáticos.

A continuación, se explicará la principal herramienta de cribado utilizada en AP y posteriormente se hablará con más detalle de herramientas diagnósticas. El PRIME-MD (acrónimo de Evaluación de Trastornos Mentales en Atención Primaria) es una herramienta que consta de dos partes, cribado y diagnóstico. Su uso es específico de AP, y fue creada para trastornos mentales de forma generalizada, presenta una sensibilidad y especificidad del 83% y 88% respectivamente y un valor predictivo positivo del 80% para el diagnóstico de cualquier trastorno psiquiátrico. Sus componentes se dividen en: un cuestionario para el paciente (cribado) que debe completar antes de ver al médico y otra parte que es una guía de evaluación clínica (diagnóstico), acompañada de una entrevista estructurada, completada por el médico de AP (Ansseau et al., 2004).

Para la APS, donde el tiempo de dedicación a cada paciente es corto, es importante y de gran utilidad el uso de herramientas rápidas o de cribado, que permitan realizar la detección de DM dentro de la población en general. La principal **herramienta de cribado**

y que es más utilizada en AP, es el **cuestionario de salud del paciente-2 (PHQ-2)** que se encuentra más detallada en la **tabla 4**. Consta de dos elementos clave para el diagnóstico de depresión según la DSM-V con una alta especificidad, del 90%, con una puntuación umbral ≥ 3 y una sensibilidad en un rango del 74-83% que aumenta al disminuir la puntuación umbral ≥ 2 (Ng et al., 2016).

Tabla 4. Cuestionario de salud del paciente-2 (PHQ-2)

Durante las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia le ha molestado alguno de los siguientes problemas?

BAJO ESTADO DE ÁNIMO	0 = para nada
¿se siente con bajo estado de ánimo, deprimido y sin esperanza?	1 = varios días
	2 = más de la mitad de los días
	3 = casi todos los días
	4 = todos los días
ANHENODIA	0 = para nada
poco interés o placer en hacer las cosas?	1 = varios días
	2 = más de la mitad de los días
	3 = casi todos los días

Puntaje total: si se obtiene un puntaje mayor o igual a 2, proceda al cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9). Fuente: (Ng et al., 2016)

Debido a que la DM es una enfermedad prevalente con pocas herramientas objetivas que permitan detectar o diagnosticar esta patología existen muchas escalas que nos pueden servir de guía para el diagnóstico. Estas herramientas se detallan a continuación.

La primera ***herramienta diagnóstica*** que vamos a describir es el **cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9)**, **tabla 5**, que se utilizará solo si tras la realización de la herramienta de cribado se detecta un posible cuadro de depresión. Tiene como ventajas su brevedad, sensibilidad, especificidad y que puede ser auto aplicado además de utilizado como diagnóstico o para la medición de la severidad (Ng et al., 2016). Se centra en los nueve criterios de diagnóstico para la DM enumerados en el DSM-V y se diagnostica si se obtiene una puntuación ≥ 2 para cinco o más de los nueve síntomas (American Psychiatric, 2013).

Tabla 5. Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9)

DURANTE LAS ÚLTIMAS DOS SEMANAS, ¿CON QUÉ FRECUENCIA LE HA MOLESTADO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS?

CRITERIOS		para nada	varios días	más de la mitad de los días	casi todos los días
1.	Poco interés o placer en realizar cosas	0	1	2	3
2.	Se siente con bajo estado de ánimo, deprimido o sin esperanza	0	1	2	3
3.	Problemas para conciliar el sueño o permanecer dormido, o dormir demasiado	0	1	2	3
4.	Sentirse cansado o tener poca energía.	0	1	2	3
5.	Falta de apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6.	Sentirse mal consigo mismo, o que es un fracaso o que se ha decepcionado a sí mismo o a su familia	0	1	2	3
7.	Dificultad para concentrarse en cosas, como leer el periódico o mirar televisión	0	1	2	3
8.	¿Se mueve o habla tan lentamente que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario: estar tan inquieto o inquieto que se ha estado moviendo mucho más de lo habitual	0	1	2	3
9.	Pensamientos de que estaría mejor muerto o de alguna forma	0	1	2	3

Puntuación total: la DM se diagnostica si se obtiene una puntuación mayor o igual a 2 para cinco o más de los nueve criterios de síntomas, siendo uno de los criterios el criterio 1 (estado de ánimo bajo) o 2 (anhedonia). Para el criterio 9, se cuenta una puntuación de 1, es decir, independientemente de la duración. Fuente: (Ng et al., 2016)

El rango de puntuaciones es de 0-27 y cada uno de los ítems oscila entre 0 (nunca) a 3 (más de la mitad de los días). Además, añade una pregunta adicional para profundizar en el grado de interferencia de los síntomas en la vida diaria. Su versión validada al castellano ha demostrado similares propiedades que la versión original. En la **tabla 6**

se explica la gravedad del cuadro depresivo en función de la puntuación obtenida en el cuestionario (Álvarez et al, 2014).

Tabla 6. Puntos de corte recomendados y descriptores del PHQ-9

	Síntomas depresivos mínimos o leves	Leve	Moderada	Grave
Puntos de corte	<10	10 - 14	15 – 19	20 – 27

Fuente: (Álvarez et al, 2014)

Otra herramienta para el diagnóstico de la depresión es el **Inventario de Depresión Beck (BDI)** de 21-ítems, que se desarrolló por primera vez en 1961, abarcando inicialmente aspectos de tipo afectivo, cognitivo y somático. Posteriormente se modificó esta versión eliminando los componentes somáticos a las que se les dio el nombre de BDI-Fast Screen o BDI-FS (anteriormente llamada BDI-Primary Care). Una puntuación de corte ≥ 4 en pacientes ambulatorios presenta una buena sensibilidad y especificidad para identificar la DM (Ng et al., 2016). Además de contar con traducciones en castellano validadas en España para todas sus versiones, el objetivo de este instrumento es detectar la presencia de síntomas depresivos y cuantificar su gravedad.

El **Inventario de Depresión Beck II (BDI-II)** es un instrumento auto aplicado de 21 ítems y en cada uno de ellos la persona tiene que elegir, entre cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas. Cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se obtiene una puntuación total que varía de 0 a 63 (Álvarez et al, 2014). En la **tabla 7** se detalla las puntuaciones de corte para el BDI original y las equivalencias de sus adaptaciones, así como la gravedad del cuadro depresivo en función a la puntuación obtenida en el cuestionario. Así, por ejemplo, en relación entre el BDI-II original y la adaptación española, para indicar la diferencia entre una depresión moderada en la versión española se inicia con un mínimo de 19 puntos mientras que en el BDI-II original una puntuación de 19 se considera una depresión leve. Esto es importante y se debe tomar en consideración a la hora de describir el episodio de depresión, sobre todo de cara al tipo de tratamiento y seguimiento que deberá seguir un paciente.

Tabla 7. Puntuaciones de corte y descriptores del BDI

	MÍNIMA	LEVE	MODERADA	GRAVE
BDI-II ORIGINAL	0 - 13	14 - 19	20 - 28	>29
ADAPTACIÓN ESPAÑOLA⁹⁵	0 - 13	14 -18	19-27	>28
APA 2000	0 – 9 (no depresión)	10 - 16	17 - 29	>30
NICE 2009	0 – 9 (no depresión)	10 – 16 (subclínica)	17 – 29 (leve - moderada)	>30

Fuente: (Álvarez et al, 2014).

Siglas: BDI Inventario de Depresión Beck; APA American Psychological Association; NICE American Psychological Association

Otra herramienta diagnóstica útil que tenemos para el diagnóstico de la DM es la **Escala de Depresión de Hamilton (HRSD o HAM-D)** de 21-ítems, que se publicó por primera vez en 1960. En la actualidad es una de las herramientas más empleadas a nivel mundial. Dentro de los ítems se encuentran aquellos que valoran el humor depresivo, sentimientos de culpa, riesgo de suicidio, insomnio precoz, tardío e intermedio, trabajo y actividades, inhibición o agitación psicomotora, ansiedad psíquica o somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, síntomas genitales, hipocondría, pérdida de peso e introspección. La validación de la versión española se realizó en 1986, y aunque en la actualidad existen varias versiones reducidas, todas tienen como objetivo evaluar la intensidad o gravedad de la depresión. Una de sus mayores ventajas es que el marco temporal de la evaluación, en la mayoría de sus ítems, corresponden con el momento en el que se está aplicando el cuestionario. Igualmente, la encuesta se puede utilizar para valorar la respuesta al tratamiento, así por ejemplo, se considera un tratamiento efectivo si al repetir el cuestionario se objetiva una disminución mayor o igual a 50% de la puntuación inicial obtenida (previo al tratamiento), respuesta

parcial entre el 25 y 49% y la no respuesta como una reducción de menos del 25%; además se considera remisión total cuando la puntuación es ≤ 7 (Álvarez et al, 2014). En la **tabla 8** se explica los puntos de corte que existen entre dos tipos de escala de Hamilton (la APA y la NICE) con su grado de severidad según la puntuación obtenida.

Tabla 8. Puntuaciones de corte y descriptores de la escala de Hamilton

APA 2000	No depresión	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
NICE 2009	No depresión	Subclínica	Leve	Moderada	Grave
Puntuación	0 - 7	8 - 13	14 – 18	19 - 22	>23

Fuente: (Álvarez et al, 2014)

Otra herramienta útil para el diagnóstico de DM es la **Escala de Depresión Montgomery Asberg (MADRS)**, que consta de 10-ítems donde la puntuación global oscila entre 0-60 tras la sumatoria de cada ítem. La validación de la versión española se realizó en el 2002. Dentro de los ítems se incluyen tristeza aparente o referida, tensión interna, disminución de sueño o de apetito, dificultades de concentración, laxitud, incapacidad de sentir, pensamientos pesimistas o suicidas. Aunque el objetivo de esta escala es que sea administrada por un clínico, en la actualidad existen versiones auto aplicadas que han demostrado una buena correlación (Álvarez et al, 2014). Esta escala evalúa la gravedad de los síntomas depresivos y tiene como ventaja frente a la escala HRSD de no incluir valoración de estados de ansiedad, sin embargo, también valora la respuesta al tratamiento. Definiéndose como respuesta a una disminución $\leq 50\%$ de la puntuación inicial, parcial por $>25\%$ y $<49\%$ y no respuesta por debajo del 25%. Se considera una remisión completa cuando se obtiene una puntuación $\leq 8-12$. El marco temporal de la evaluación se corresponde a la última semana o a los tres últimos días. En la **tabla 9** se explica los puntos de corte recomendados de la Escala MADRS y los puntos de corte en ensayos clínicos (Álvarez et al, 2014).

Tabla 9. Puntos de corte recomendados y descriptores de MADRS

	No depresión	Leve	Moderada	Grave
Puntuación de corte recomendados	0 - 6	7 - 19	20 - 34	35 – 60

Otros puntos de corte en ensayos clínicos	0 – 12	13 - 26	27 - 36	37 - 60
---	--------	---------	---------	---------

Fuente: (Álvarez et al, 2014)

Por último dentro de las herramientas más importantes aquí descritas se encuentra la **Escala Geriátrica de Depresión (GDS)** es un cuestionario de 30-ítems específicamente diseñado para los adultos mayores que requieren respuestas de sí/no, donde se omite intencionalmente la evaluación de los síntomas somáticos, una puntuación ≥ 11 en la GDS tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95%, aunque difícil de realizar en un entorno con poco tiempo para cada paciente por lo que se han creado versiones reducidas (Ng et al., 2016).

Además de las escalas previamente indicadas existen otro tipo de herramientas que son cuestionarios autoaplicados, algunas de las mismas se detallan en la **tabla 10**. Estos cuestionarios pueden ayudarnos en la evaluación de la depresión a través de la total ayuda del paciente:

Tabla 10. Cuestionarios autoaplicados

INSTRUMENTO	ÍTEMS	CARACTERÍSTICAS	PUNTO DE CORTE	ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN AL CASTELLANO
Zung Self-Rating Depression Scale (Zung, 1965)	20	Cuantifica la frecuencia de los síntomas de depresión en 20 ítems. Los síntomas cognitivos y somáticos tienen gran peso (16 ítems)	50	Conde et al, (1970); Aragonés et al. (2001)
Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale (CES-D) (Radloff, 1977)	20	Está compuesto por 20 ítems que evalúan los diferentes síntomas de la depresión	16	Soler et al. (1997); Vázquez et al. (2007)

Fuente: (Álvarez et al, 2014)

1.1.8. Depresión en la Atención Primaria de Salud

La APS es el escenario sanitario ideal para emprender estrategias de prevención de enfermedades, incluida la DM. El equipo de APS (personal de enfermería, medicina de familia, trabajo social, etc.) se encuentra bien posicionado para proporcionar elementos esenciales para una atención de alta calidad, siendo principalmente la puerta de entrada para el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz a través de la educación del paciente, prescripción de medicamentos antidepresivos, atención de seguimiento y uso apropiado de especialistas y recursos. Sin la base adecuada de conocimiento sobre la depresión, por parte de este equipo sanitario, no se puede lograr un diagnóstico, seguimiento, valoración de comorbilidades con lo que se prolonga un sufrimiento directo de pacientes y familiares, e indirecto de la economía (Cameron et al., 2014; Schulberg, Katon, Simon, & Rush, 1998; Whooley & Simon, 2000).

Existen datos de que los trastornos mentales se encuentran presentes en aproximadamente el 20% de pacientes ambulatorios, de los cuales más del 50% pasarán desapercibidos (Ansseau et al., 2004). Una adecuada relación médico-paciente junto con una actitud positiva por parte del paciente hacia el médico aumentan la probabilidad de detección del médico sobre patologías de ansiedad y depresión en hasta un 74%; esto, es debido a la confianza generada que induce al paciente a explicar los síntomas relacionados con su salud mental, que en otras circunstancias no se atrevería a revelar (Marcus, Westra, Katzman, & Vermani, 2011).

Entre los desafíos más importantes a los que se enfrenta el médico de familia para el abordaje de la depresión y la búsqueda de soluciones prácticas, se encuentra la selección y conocimientos del algoritmo adecuado para su tratamiento. En las Guías Clínicas de referencia, la terapia combinada (farmacoterapia y psicoterapia) ha mostrado eficacia en la remisión de la DM. Los pacientes muestran una disminución significativa en la gravedad de la depresión a lo largo del tiempo en comparación con pacientes que se encuentren solo en farmacoterapia. Sin embargo, la eficacia de esta terapia tiene ciertas desventajas. Por ejemplo, en países donde no existe una sanidad pública, los gastos por enfermedades como la depresión no siempre van a estar cubiertas por los planes de salud en los seguros privados, o por la cartera de servicio del sistema de salud. Adicionalmente es posible que los algoritmos actuales no aborden problemas persistentes como síntomas

residuales de la depresión, por lo que las Guías Clínicas deberían considerar en un futuro enfoques más personalizados y adaptados al tratamiento de la DM (Cameron et al., 2014).

En cuanto al diagnóstico y tratamiento oportuno no se podrán lograr si existe dificultad para reconocer estos síntomas depresivos por profesionales poco entrenados en el tema o continúa existiendo un gran porcentaje de casos en los que los pacientes no acuden a solicitar atención sanitaria o debido al estigma social. Todo lo anteriormente indicado, junto con la necesidad de tener una relación médico-paciente estrecha son importantes para prestar atención a la aparición de cuadros depresivos que en ocasiones puede estar desencadenado por la existencia de factores estresantes de los eventos de la vida, sobre todo en personas con predisposición genética (Gabilondo et al., 2011; Ng et al., 2016; P. S. Wang et al., 2007).

Por otro lado, cuando los pacientes acuden a solicitar ayuda en muchas ocasiones sin ser conscientes de su dolencia, suelen referir múltiples quejas de síntomas somáticos inespecíficos como dolores de espalda, quejas musculoesqueléticas poco claras, déficit de atención o quejas vagas lo cual dificulta un diagnóstico y tratamiento oportuno del cuadro depresivo (Ng et al., 2016).

Es por esto, que el médico/a de AP debe estar familiarizado con los criterios diagnósticos de la DM, al igual que las condiciones que simulan o coexisten con la misma. El diagnóstico más temprano se facilita, como ya se ha comentado anteriormente, cuando hay un clima de confianza en la relación médico-paciente, lo que además mejora la adherencia al tratamiento y a largo plazo disminuye el riesgo de recurrencia (Cameron et al., 2014).

Un metaanálisis demostró que, si bien los médicos/as de AP pueden descartar la DM en personas que no están deprimidas, los falsos positivos son comunes en personas etiquetadas como deprimidas, por lo que es importante recordar que el primer paso esencial para el manejo siempre será el diagnóstico preciso (Ng et al., 2016).

En general y a nivel mundial existe un bajo porcentaje de pacientes que buscan ayuda aun habiendo pasado un año del inicio de los síntomas de la depresión. Aun así, en un estudio realizado en países como España, Israel, Australia, Brasil, Rusia y Estados

Unidos se encontró, que existe una mayor probabilidad de recibir tratamiento en función de las características de los sistemas de atención médica existentes en los respectivos países y de las barreras económicas y de accesibilidad de estos. Esto demostró, que los sistemas de atención médico influyen más que las características clínicas y personales de cada paciente, incluso si el paciente ya había consultado y había sido diagnosticado previamente de depresión (Simon, Fleck, Lucas, Bushnell, & Group, 2004).

Además, es importante tener en cuenta que una vez superado el primer episodio de DM se debería considerar poner en marcha mecanismos de cribado para identificar de manera temprana factores de riesgo que puedan llegar a desembocar en una recurrencia. Esto a largo plazo disminuiría la morbi-mortalidad de la enfermedad y finalmente la disminución del gasto sociosanitario (Conejo-Ceron et al., 2017).

Como médicos/as de AP una de las principales funciones es velar por la calidad de vida del paciente a nivel físico y mental a través de intervenciones o programas de prevención de patologías modificables con los estilos de vida, ya que estas intervenciones preventivas son deseables y factibles. En un metaanálisis, se demostró que el enfoque preventivo podría ser también rentable a largo plazo, sobre todo, en grupos o individuos con un riesgo superior al promedio. En la revisión sistemática y metaanálisis de Siegenthaler y colaboradores acerca de la efectividad de las intervenciones para prevenir trastornos mentales o síntomas psicológicos en la descendencia se mostró, que existe una reducción del riesgo en un 40% de presentar un trastorno mental en la descendencia de pacientes con trastornos mentales (Siegenthaler, Munder T Fau - Egger, & Egger, 2012).

Es conocida la relación directa entre calidad de vida, medida en sus dos facetas, la física y mental, con una adecuada función cognitiva. Se identificaron siete estudios que informaron una asociación positiva entre la cognición y la calidad de vida (Cambridge, Knight, Mills, & Baune, 2018). La falta de calidad de vida física abarca sintomatología como dolor, fatiga, movilidad, adecuada vitalidad del funcionamiento social y emocional de actividades de la vida diaria. Asimismo, los déficits de memoria se relacionaron con sintomatología como la falta de calidad de vida mental lo que demuestra la importancia de tratar los déficits de memoria en las etapas agudas (Knight et al., 2020).

Entre los principales enfoques comunitarios efectivos se encuentran el fortalecimiento de los factores protectores y la reducción de los factores de riesgo, como por ejemplo “el fortalecimiento de programas escolares dirigidos a las habilidades cognitivas, de resolución de problemas sociales de los niños y adolescentes, así como los programas de ejercicio para los ancianos. Las intervenciones para padres de niños con problemas de conducta destinadas a mejorar el bienestar psicosocial de los padres mediante la provisión de información y la capacitación en estrategias conductuales de crianza de los hijos pueden reducir los síntomas depresivos de los padres, con mejoras en los resultados de los niños”.

Este tipo de programas tienen mayor probabilidad de llevarse a cabo gracias a que la AP presenta más cercanía hacia el paciente en comparación a otras especialidades, por lo que permite brindar un apoyo más estrecho y una monitorización con un intervalo de tiempo más corto entre consultas o la intervención dentro de la comunidad en la que se encuentra.

1.1.9 Tratamiento de la depresión

Una vez obtenido el diagnóstico, el siguiente gran paso de importancia es el manejo global de la enfermedad. Cameron y colaboradores (Cameron et al., 2014), en su informe, realizaron un excelente resumen de las recomendaciones para el manejo de la enfermedad, explicadas en **Tabla 11**:

Tabla 11. Recomendaciones manejo depresión

Establecer y mantener una alianza
Completar la evaluación psiquiátrica
Evaluar la seguridad del paciente
Establecer el entorno apropiado para el tratamiento
Evaluar el deterioro funcional y la calidad de vida
Coordinar la atención del paciente con otros médicos
Monitorear el estado psiquiátrico del paciente
Integrar las mediciones en manejo psiquiátrico
Mejorar la adherencia al tratamiento
Brindar educación al paciente y la familia

Fuente: (Cameron et al., 2014)

La necesidad de lograr relacionar los tratamientos de las distintas enfermedades con las características específicas de cada individuo, en todas las ramas de la medicina, data de la antigüedad. Pero, por el contrario de lo que ocurre con otras enfermedades de base más biológica, la búsqueda de pruebas sólidas de estas características coincidentes en psiquiatría sigue teniendo poco éxito hasta ahora (Noma et al., 2019).

En la actualidad y debido al incremento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, se han desarrollado guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la depresión. Sin embargo, la evidencia demuestra que existe una alta proporción de la población con trastornos mentales que permanece infradiagnosticada e infratratada, especialmente entre los residentes de hogares de ancianos con deterioro cognitivo (Bhattacharjee et al., 2018). Es por esto que actualmente la principal pregunta que debemos realizarnos es cómo llegar a tratar con eficacia esta enfermedad ya que aunque aproximadamente uno de cada diez sujetos a nivel mundial sufre de depresión, solo el

40% podría llegar a recibir ayuda, de los cuales aproximadamente el 60% llegaría a presentar una respuesta eficaz (Pérez-Padilla et al., 2017).

Hoy en día existen tratamientos psicológicos (utilizados mayoritariamente en depresión leve y moderada) y farmacológicos efectivos para la depresión moderada o severa (WHO 2020). Debido a los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos además de que la objetividad de los beneficios terapéuticos tarde semanas en tener efecto, las Guías Clínicas no los sitúan en la primera línea de tratamiento en la depresión leve. En estos casos es más efectivo un adecuado apoyo psicosocial, terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal o enseñanza de resolución de problemas o manejo del estrés, además de estimular llevar una dieta equilibrada, mantener unos hábitos saludables de sueño, realización de ejercicio físico diario, mantener una rutina diaria organizada, evitar el consumo de sustancias tóxicas como el alcohol o tabaco. En todas estas opciones terapéuticas, las herramientas de apoyo como libros o programas de autoayuda online ayudan a reducir o tratar la depresión, tal como se ha constatado en numerosos estudios en países occidentales (G. Andrews, Cuijpers, Craske, McEvoy, & Titov, 2010; Eysenbach, Powell, Englesakis, Rizo, & Stern, 2004; Griffiths, Callear, & Banfield, 2009). La siguiente **tabla 12**, describe elementos comparativos entre la terapia farmacológica y la terapia cognitiva.

Tabla 12. Estudios comparativos entre farmacoterapia y terapia cognitiva.

Estudio	Principal hallazgo	Número de pacientes en el tratamiento	Duración del tratamiento	% de pacientes con recuperación
DERUBIES ET AL., 2005	La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tto farmacológico	240	16 semanas	Terapia cognitiva (40%). Terapia farmacológica (45.8%)
HOLLON ET AL., 1992	La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tto farmacológico y el tto combinado	107	12 semanas	Terapia cognitiva (50%). Terapia farmacológica (53%). Terapia combinada (78%)
BECK ET AL., 1985	La terapia cognitiva y el tto combinado son efectivos para el tto de la depresión	33	12 semanas	Terapia cognitiva (58%). Tratamiento combinado (82%)
MURPHY ET AL., 1984	La terapia cognitiva fue igual de efectiva que el tto farmacológico y el tto combinado	87	12 semanas	Terapia cognitiva (53%). Terapia farmacológica (56%). Terapia combinada (78%)
BLACKBURN ET AL., 1981	El tto combinado (farmacológico y terapia cognitiva) fue más efectivo que los ttos por separado	88	12 – 15 sem	Terapia cognitiva (77%). Terapia farmacológica (60%). Terapia combinada (86%)

Fuente: (Pérez-Padilla et al., 2017)

Uno de los tratamientos no farmacológicos, de mayor uso y con mayor eficacia es la terapia cognitiva-conductual, ya sea sola o junto a farmacoterapia. Se ha demostrado

un efecto profiláctico más efectivo en la reducción de las recaídas y las recurrencias a largo plazo en comparación a la farmacoterapia sola.

Entre grandes ejemplos de terapias cognitivos-conductuales encontramos ensayos realizados en Chile, la India o Uganda donde estrategias como la psicoterapia, psicoeducación o intervenciones con consejeros de salud tuvieron buenas respuestas, objetivándose remisión o reducción de los síntomas en corto tiempo de un gran porcentaje de los pacientes analizados (Araya, Flynn, Rojas, Fritsch, & Simon, 2006; Bolton et al., 2003; Patel et al., 2010). En relación al uso de tratamientos mixtos con psicoterapia interpersonal y farmacoterapia, existen estudios clínicos en pacientes hospitalizados con tasas de respuesta más alta que pacientes que recibieron farmacoterapia sola (Pérez-Padilla et al., 2017).

El último siglo ha sido testigo de un gran desarrollo en el campo de la farmacología; y en el caso concreto de la depresión, ha permitido más opciones terapéuticas con menos efectos adversos. A pesar de ello, todavía es bajo el porcentaje de personas con depresión que reciben tratamiento y en algunas ocasiones la idoneidad o la dosis no resultan las adecuadas (Kessler, 2012). En países de ingresos medio o bajos, por ejemplo, entre el 76% y el 85% de las personas no llegan a recibir un tratamiento (P. S. Wang et al., 2007). Esto, junto con que tradicionalmente los tratamientos para la depresión se encuentran focalizados en los síntomas relacionados con el estado de ánimo, sin tomar en consideración los síntomas subsindrómicos que pueden existir durante la fase de remisión, hace que en muchas ocasiones se administre un tratamiento de corto plazo cuando se ha demostrado la importancia de un tratamiento a largo plazo que permita evitar el riesgo de remisión o recurrencia (Knight et al., 2020).

Además, existen ciertos factores de riesgo que se encuentran estrechamente relacionados con la efectividad del tratamiento farmacológico; por ejemplo, existe una relación inversamente proporcional entre la eficacia de los antidepresivos y una edad más avanzada en el episodio actual o la edad de inicio del primer cuadro depresivo comparado con el placebo. Por cada aumento de 10 años en la edad del episodio actual o en la edad de inicio del primer episodio, la superioridad de los antidepresivos sobre el placebo será menor en 0,49 (0.07–0.92) o 0.56 (0.15–0.97) respectivamente (Noma et al., 2019).

La introducción de los fármacos antidepresivos data de la década de los 60 del siglo pasado. Sus mecanismos de acción van a depender del neurotransmisor diana, la actividad farmacológica que ejerza sobre el cerebro y los cambios que se produzcan en el mismo (Lorenzo, Clos, Giménez, Romero, & Barbanoj, 2004; Pérez-Padilla et al., 2017). A continuación, se describen someramente los grupos terapéuticos de que se dispone en la actualidad:

1.1.9.1. Antidepresivos tricíclicos (ADT): son considerados un grupo homogéneo de fármacos actualmente de segunda línea. Difieren entre ellos principalmente en su potencia para inhibir la recaptura de la 5-HT y de la NA, tienen un importante número de efectos secundarios anticolinérgicos, tipo cardíacos por su acción sobre receptores muscarínicos (M1) o efectos anti-histaminérgicos a través de los receptores de la histamina (H1) entre los que encontramos estreñimiento, sequedad de boca, mareos, sudoración y visión borrosa. Se dividen en:

- Antidepresivos duales inhibidores de 5-HT y NA (imipramina y amitriptilina) con una alta carga de efectos secundarios anticolinérgicos.
- Fármacos selectivos en el bloqueo de la recaptura de la NA (nortriptilina y desipramina)

1.1.9.2. Inhibidores de la MAO (IMAO): efectivos en producir una mejoría, su efecto consiste en aumentar la función de los sistemas monoaminérgicos (5-HT y NA) aunque con un efecto que se observa semanas después del inicio del tratamiento por lo que en la actualidad están considerados como antidepresivos de tercera línea.

1.1.9.3. Inhibidores selectivos de la recaptura de la 5-HT (ISRS): son fármacos que han llegado a reemplazar a los antidepresivos tricíclicos por la menor cantidad de efectos adversos que poseen, aunque pueden producir náuseas, diarrea, agitación, insomnio y nerviosismo. Su mecanismo de acción se inicia al unirse al transportador en la membrana presináptica para inhibir la recaptura de la serotonina y de esta manera prolongar su permanencia de 5-HT. Dentro de la familia de los ISRS se encuentran fármacos como citalopram, sertralina y fluoxetina.

1.1.9.4. Inhibidores selectivos de la recaptura de la NA (ISRN): el primer fármaco que se utilizó de esta familia fue la Reboxetina que bloquea la recaptación al unirse al transportador. Existen varios estudios que han demostrado una eficacia superior al placebo y similar a la de otros antidepresivos; a pesar de lo cual no se utiliza por ser el fármaco con más altas tasas de abandono por sus efectos colaterales.

1.1.9.5. Inhibidores selectivos de la recaptación dual de la 5-HT y de la NA: ejemplo de estos es la venlafaxina, con una mayor tasa de remisión en comparación a los ISRS, por presentar menores efectos indeseables durante su administración por lo que aumentan su tolerabilidad y con una acción terapéutica más rápida.

1.1.9.6. Antipsicóticos atípicos: aumentan la recaptura selectiva de la 5-HT y de la NA. Ejemplos de estos encontramos a la quetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona y tianeptina (a diferencia del resto de antipsicóticos atípicos es un fármaco que incrementa la recaptura de la 5-HT pero que también afecta a la transmisión sináptica glutamatérgica)

- NASSA (antagonistas selectivos de la serotonina y noradrenalina) están encargados de mejorar la neurotransmisión adrenérgica y serotoninérgica, así como la regulación del estado de ánimo. Ejemplo de esto encontramos a la mirtazapina que es en la actualidad uno de los fármacos más utilizados
- ASIR (antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT e inhibidores débiles de captación 5-HT) tienen como acción farmacológica más potente un antagonismo de los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}, aunque también inhiben la recaptación de serotonina. El fármaco más utilizado de esta familia es la trazodona
- IRDN (antagonistas selectivos de la recaptación de DA y NA) presenta una discreta acción inhibitoria sobre el sistema de dopamina y noradrenalina sin alterar la función del sistema serotoninérgico. Ejemplo de este es el bupropión.

Dado que muy pocos antidepresivos mejoran la cognición (Salagre, Grande, Solé, Sanchez-Moreno, & Vieta, 2018), en la actualidad existe un interés por identificar las relaciones entre la cognición y la calidad de vida que podrían ayudar a identificar los objetivos específicos del tratamiento cognitivo para mejorar de forma directa la calidad de vida (Cambridge et al., 2018; Knight et al., 2020; Motter et al., 2016).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A lo largo de la historia ha sido ampliamente conocido, y por muchos vivido de forma directa o indirecta, el incremento de episodios depresivos; específicamente en estos tiempos, en los que los porcentajes de los casos de depresión, a nivel mundial están llegando a valores muy altos. Según la Organización Mundial de la Salud, la DM afecta a aproximadamente 350 millones de personas en el mundo (Conejo-Ceron et al., 2017) y constituye una de las primeras cuatro enfermedades médicas con mayor discapacidad en términos de años de vida ajustados por discapacidad (Kessler. & Bromet, 2013; Roca et al., 2009).

Además, de tener como proyección para el 2030 ser la principal causa de discapacidad a nivel mundial en países primermundistas (Kessler, 2012), lo que conllevará grandes deterioros en la calidad de vida (autopercepción de la salud física y mental) y que al día de hoy han demostrado una relación significativa entre la disfunción cognitiva y una mayor discapacidad funcional.

La depresión en sus episodios agudos puede limitar o imposibilitar la realización de actividades diarias básicas, como la realización de tareas domésticas, el control del dinero y la economía doméstica, las relaciones sociales en las que se incluye la mantención de su trabajo o el adecuado manejo dentro de su entorno familiar (Knight et al., 2020; Tang et al., 2019); provocando de forma indirecta una sobrecarga individual y social, que se refleja en pérdidas de recursos económicos y del tiempo.

Un ejemplo que constata esta realidad es que, ya en 2006, la Unión Europea consideró a la depresión como la enfermedad mental más costosa, llegando a suponer en ese entonces el 1% del PIB europeo (Mykletun et al., 2009; Sobocki et al., 2006); añadiendo a estos preocupantes datos económicos, las pérdidas de vidas o de la calidad de vida, a la cual tenemos derecho todos los seres humanos.

Si bien el manejo de esta enfermedad requiere de un ambiente multidisciplinario es la APS la primera puerta de ayuda directa al que acudirá el paciente por lo que una adecuada relación médico-paciente aumenta la probabilidad de detección de patología psiquiátrica en hasta un 74% (Marcus et al., 2011).

A largo plazo, un adecuado manejo inicial permitiría un aumento de la calidad de vida con lo que existiría un mayor número de individuos, entornos sociales y familiares que aumentan y reproducen un contexto saludable para vivir. Para una detección precoz de la depresión, los profesionales sanitarios del primer nivel asistencial precisan de una base adecuada de conocimiento acerca del tema que favorezca el inicio del tratamiento y seguimiento precoz y eficaz. Disminuyendo de esta forma la prolongación, recurrencia o cronicidad de esta patología (Cameron et al., 2014; Schulberg et al., 1998; Whooley & Simon, 2000). Algunos datos de estudios previos estiman que aproximadamente el 20% de pacientes ambulatorios pueden tener cuadros de depresión en algún momento de su vida, y de estos más del 50% pasarán desapercibidos (Ansseau et al., 2004).

Como ya se ha comentado anteriormente, los episodios depresivos recurrentes presentan una alta incidencia, ya que la probabilidad de sufrir un segundo episodio está entre un 40% y 60% y este porcentaje va aumentando progresivamente en función del aumento de cuadros recurrentes (Eaton et al., 2008; Monroe & Harkness, 2011; Solomon et al., 2000); mientras que disminuye progresivamente el tiempo entre episodios subsecuentes (Eaton et al., 2008). Aunque en la actualidad se ha demostrado la relación multifactorial de esta enfermedad, hoy en día existen muy pocos estudios acerca de los factores de riesgo que pueden desencadenar un episodio recurrente, o el peso que ejerce cada uno de estos factores de riesgo en el inicio y desarrollo de estos cuadros depresivos recurrentes.

Por todo lo anteriormente indicado, la presente investigación se centra en el análisis de los factores de riesgo para presentar cuadros de recurrencias de depresión, y de esta manera, contribuir a la prevención de episodios recurrentes en pacientes con depresión, para de esta manera evitar empeorar la calidad de vida del paciente o su entorno.

Por otro lado, en el caso que presenten un episodio recurrente, favorecer la detección y tratamiento terapéutico oportuno que eviten la cronicidad de la enfermedad a través de una atención integral que inicia en APS (el pilar en el que se encuentra enfocado nuestro sistema sanitario) y que se ajuste con las necesidades de cada paciente.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal:

- 3.1.1. Analizar los factores de riesgo relacionados con sufrir un episodio recurrente de DM en una muestra de sujetos que han presentado algún episodio depresivo mayor recurrente, frente a aquellos sujetos con un solo episodio de DM a lo largo de su vida.

3.2. Objetivos específicos:

- 3.2.1. Describir y comparar los datos sociodemográficos, estilos de vida, datos clínicos relacionados con patología psiquiátrica, presencia de acontecimientos vitales estresantes (AVEs) o antecedentes de maltratos entre los sujetos que han presentado algún episodio depresivo mayor recurrente frente a los datos recopilados de aquellos sujetos con un solo episodio de DM.
- 3.2.2. Analizar el número de episodios de recurrencias, edad de aparición de las mismas, tiempo transcurrido entre las recurrencias y la periodicidad que existe entre los episodios de DM y compararlos en función del género.
- 3.2.3. Describir los tratamientos farmacológicos utilizados en una muestra de pacientes que han presentado episodios de depresión y de recurrencias.

4. HIPÓTESIS

Existen determinados factores de riesgo que se relacionan con la recurrencia de un episodio. Cada uno de estos factores de riesgo tiene un peso específico en la aparición del episodio recurrente de depresión.

El peso de cada uno de los factores de riesgo, para presentar un cuadro recurrente de DM es diferente; y la asociación entre los mismos aumenta el riesgo por lo que dependiendo de la combinación de estos se potenciará la probabilidad de recurrencia para un EDM en cada individuo.

A mayor edad de un individuo mayor probabilidad de haber sufrido cuadros depresivos recurrentes.

El tiempo transcurrido entre episodios de cuadros de DM en un sujeto, tiene una relación inversa al número de episodios de cuadros depresivos a lo largo de su vida (a menor tiempo entre episodios mayor número de episodios depresivos).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño de la investigación

En esta investigación se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de una cohorte de personas que habían sufrido uno o más episodios de depresión a lo largo del tiempo analizado. Para llevar a cabo esta investigación, y siguiendo los objetivos planteados, se diseñaron dos sub-estudios que se describen a continuación.

5.1.1. Estudio 1: con el objetivo de analizar los factores relacionados con una recurrencia de episodios depresivos, se desarrolló un estudio longitudinal retrospectivo, recogiendo datos, mediante entrevista, de pacientes que habían presentado recurrencias de depresión (casos) y pacientes que habían experimentado solo un EDM sin recurrencia (controles)

5.1.2. Estudio 2: se desarrolló un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo mediante el análisis de los registros clínicos para valorar episodios depresivos, su recurrencia y su tratamiento farmacológico

5.2. Población de estudio y tamaño muestral

En este estudio se analizaron los datos de los **registros clínicos** de las historias clínicas de AP en los 17 años anteriores a la recolección de los datos (periodo comprendido entre 2001 y 2017). Se realizó la recolección de datos de los registros clínicos entre octubre de 2017 y febrero de 2018; y fueron obtenidos de las consultas de AP realizadas en el centro de salud (C.S.) Delicias Sur de Zaragoza (España).

Este centro asistencial público está ubicado en el norte de España. Es el centro de referencia de una población aproximada de 26.000 personas, incluidos 18.775 adultos, atendiendo predominantemente a una población envejecida, de nivel socioeconómico medio o bajo, con una tasa de envejecimiento del 24 %, una tasa de sobre envejecimiento del 17,5% y un 22,1% de inmigrantes.

El porcentaje de hombres es del 47,6%, con una edad media de 45 años y 10 meses, mientras que las mujeres representan el 52,4%, con una edad media de 48 años y

10 meses. El porcentaje de la población de 25 años o menos es del 21,3% y los mayores de 60 años el 27,2% (“Padrón Municipal. Cifras de Zaragoza 2017-1. Datos demográficos,” n.d.).

El diagnóstico de depresión fue realizado por el médico de AP, en aquellos sujetos que habían experimentado uno o más episodios de depresión / trastornos depresivos (diagnóstico P76 según la Clasificación Internacional de AP); por tanto, se ha considerado recurrencia a todo nuevo episodio depresivo (tras haber sufrido un episodio inicial) en el que se ha producido una remisión, siendo dicha remisión lo suficientemente prolongada como para suponer que se ha producido la recuperación.

Los criterios de inclusión fueron: (1) Ser mayor de 18 años, (2) haber sido diagnosticado con DM (codificado como trastorno depresivo según la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA) ICPC-2) diagnosticado por su médico de AP entre 2001 y 2017 y (3) En el caso de los pacientes que respondieron el cuaderno de preguntas: haber firmado el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Inconsistencias en la base de datos; 2) tener una historia clínica de menos de dos años en el momento del estudio; 3) tener una comorbilidad de trastorno psiquiátrico grave (esquizofrenia y/o trastorno bipolar); 4) Tener distimia y 5) pacientes que fueron remitidos y se encontraban en seguimiento psiquiátrico; de esta manera se establece una cohorte exclusiva de "pacientes de AP".

La selección y el tamaño de la muestra a estudiar, estuvo en función del objetivo de cada uno de los dos estudios planteados. Para valorar episodios depresivos, su recurrencia y su tratamiento farmacológico (**estudio 2**), se realizó el cálculo muestral asumiendo un error del 5% y una probabilidad de éxito del 95%, con un nivel de confianza del 95%; con este cálculo y tomando en consideración el tamaño muestral mínimo que se necesita para hacer inferencia estadística de acuerdo al número de pacientes atendidos en el centro de salud se obtuvo que se necesitaba de al menos 377 individuos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión al universo seleccionado, se obtuvo una cohorte de 957 sujetos, superando el tamaño necesario.

Para evaluar los factores asociados a la recurrencia (**estudio 1**), se calculó una submuestra del estudio 2. El cálculo, asumiendo un error del 5% y una probabilidad de

éxito del 95% con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3% y sumando un 10% por posibles errores al completar los cuestionarios; Se estimó un tamaño de al menos 190 individuos. Finalmente, en este estudio participaron 200 sujetos, superando el tamaño muestral necesario, como se muestra en la **Figura 5**.

Se analizaron los registros clínicos, y posteriormente en una submuestra de la cohorte obtenida se puso en contacto de forma secuencial según el orden del número de su historia clínica hasta completar el tamaño muestral necesario para el análisis del mismo.

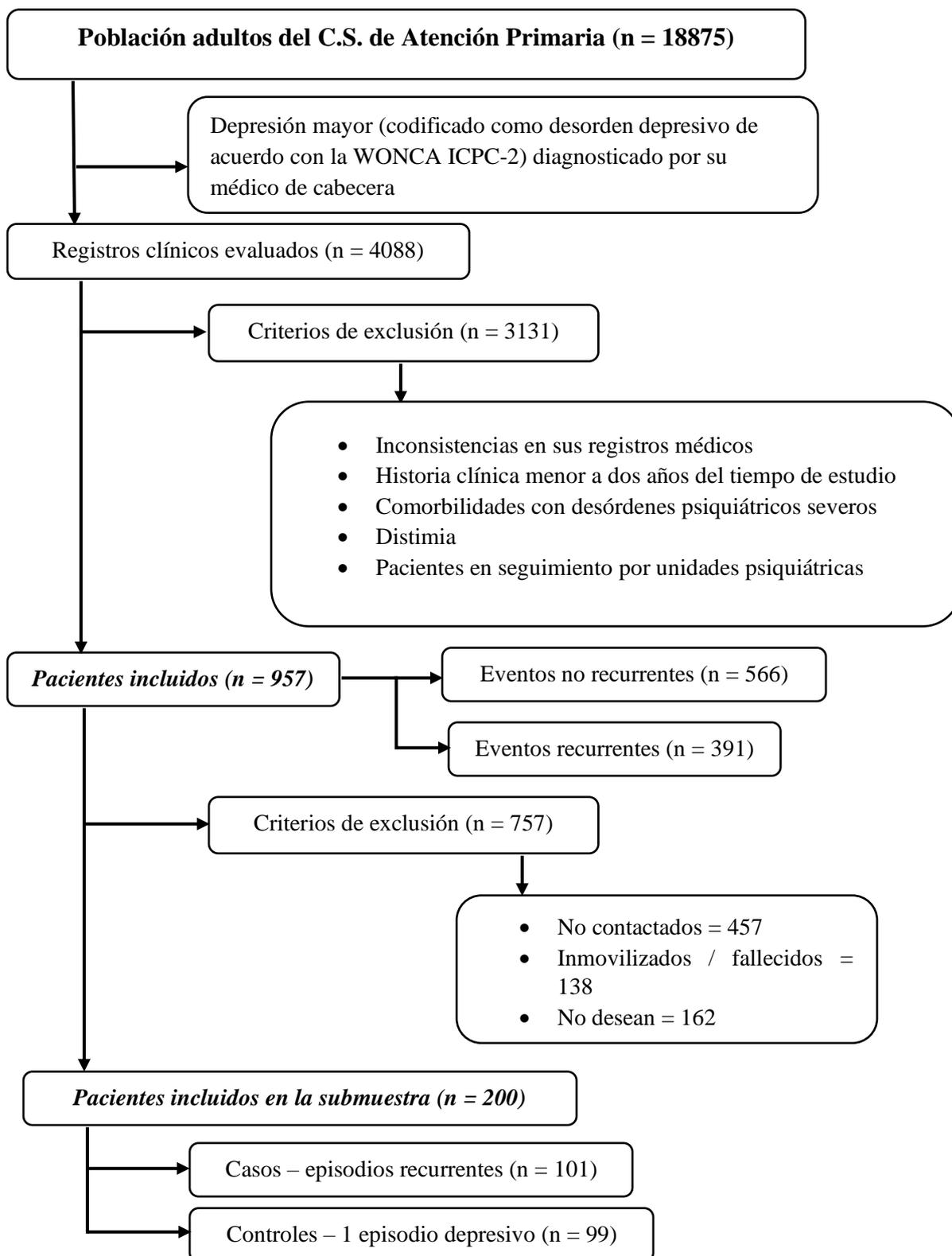


Figura 5. Diagrama de Flujo

Muestra la captación de los pacientes de la cohorte y la submuestra de esta investigación.

5.3. Consideraciones éticas

Los procedimientos que contribuyen a este trabajo fueron valorados y aprobados por el *Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)* (**Anexo 1 y 2**). Los procedimientos de este proyecto siguen la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008. El Protocolo de Estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (España) (PI18 / 029) y tuvo la autorización del Servicio de Salud de Aragón, para el acceso a las historias clínicas, previo consentimiento del paciente.

5.4. Procedimiento de recolección de datos y de información

Como paso previo, y una vez aprobado el protocolo y autorizado el acceso a las historias clínicas, se solicitó de forma escrita la base de datos de todos los pacientes con diagnóstico de DM, según criterio de su Médico de AP en el Centro de Salud Delicias Sur, al Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón a través de la “Solicitud de autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del Sector Zaragoza III” y firmando el “Acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación”.

Se recogieron datos retrospectivamente hasta 2001, momento en el que se informatizaron las historias clínicas, de los pacientes del C.S. de AP. Se recogieron datos de 957 sujetos. Posteriormente se **contactó vía telefónica** por orden de historia clínica para entrevistarles y recoger datos para analizar factores de riesgo de recurrencias.

Respondieron 500 individuos. De estos, 162 se negaron a participar en el estudio (No habiendo diferencias significativas en cuanto a la distribución por género ($p= 0,810$) y la edad ($p= 0,110$) entre los que aceptaron participar y los que se negaron), 138 eran sujetos que estaban en inmovilización o con algún deterioro cognitivo (que les impedía realizar la encuesta) o que habían fallecido en los meses previos. Se contactó por orden de número de historia clínica con los sujetos restantes hasta que se completó el tamaño muestral de los 190 sujetos.

A los posibles participantes para la submuestra del **estudio 2** se les citó en el centro de salud para la obtención del consentimiento informado y posteriormente para la cumplimentación del cuaderno de recogida de datos (**Anexo 3**) posterior a la firma del consentimiento informado. Si no pudieron completarlo en este momento, se les permitió llevárselo a casa y, una vez terminado, se entregó en un sobre sellado en el centro de salud.

Es importante aclarar que con el cuaderno de recogida de datos se pudo valorar si los sujetos se encontraban en un episodio activo de DM o antiguo del mismo según criterio de su Médico de AP. El trabajo de campo se llevó a cabo a lo largo de 2018

5.5. Variables e instrumentos

5.5.1. Variable dependiente o variable en estudio: *recurrencia de la depresión mayor*

La variable dependiente fue la recurrencia de cuadros de depresión mayor.

Se ha utilizado la definición de **recurrencia** creada por Frank et al. y seguido en varios estudios (Bockting et al., 2015; Buckman et al., 2018; Monroe & Harkness, 2011; Roca et al., 2011). Siguiendo este criterio, en nuestro estudio se considera recurrencia al diagnóstico realizado por el médico de familia, para un nuevo episodio depresivo (después de haber sufrido un episodio inicial) en el caso en el que existiera una remisión previa de duración suficiente para suponer que se había producido la recuperación.

Se distingue la variable de episodio de recurrencia de la de **recidiva** para la que se consideró un período mínimo de 6 meses tras el final del tratamiento, según la historia clínica informatizada.

5.5.2. Variables recogidas en la cohorte completa a través de datos de la historia clínica

Variables sociodemográficas: género, estado civil, tipo de convivencia, nivel de estudios, edad en el momento de la recogida de datos, situación laboral, ingresos familiares, lugar de nacimiento.

Variable del tratamiento farmacológico: principio/s activo/s prescritos en cada EDM y categoría en la que se clasifica el principio activo. El tratamiento farmacológico se agrupó según grupo terapéutico ya descrito anteriormente y categorías (Plus, 2018). Además, se recogió el consumo de benzodiazepinas, a pesar de no ser antidepresivos, ya que se prescriben frecuentemente para esta psicopatología. El tratamiento farmacológico se ha recogido agrupando por categorías de la siguiente manera. A continuación, se detalla los principios activos que se encontró en nuestro estudio y a los grupos terapéuticos a los que pertenecen respectivamente en la **Tabla 13**:

Se evaluó también la adherencia terapéutica, que fue posible determinar pues el sistema de historia clínica electrónica permite ver si la receta prescrita ha sido recogida en las farmacias comunitarias o no. Esto permite que el médico de familia pueda evaluar si el paciente ha cumplimentado el tratamiento o no, e intervenir cuando lo considere necesario. También se han considerado los casos en los que el médico de familia no prescribió ningún tratamiento farmacológico.

Tabla 13. Principios activos y sus grupos terapéuticos en nuestro estudio

GRUPO TERAPEÚTICO	PRINCIPIOS ACTIVOS
Benzodiazepinas	Alprazolam/ Trankimazin, Bentazepam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepato Dipotásico, Diazepam, Midazolam, Ketazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Piracetam, Tepazepam, Halazepam/Flurazepam
Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Clomipramina, Imipramina, Amitriptilina, Tianeptina, Doxepina, Nortriptilina
Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Desvenlafaxina, Duloxetina, Venlafaxina
Inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina (IRNA)	Reboxetina
Heterocíclicos	Mianserina, Maprotilina
Inhibidores selectivos recaptación dopamina y noradrenalina (IRDN)	Bupropión
Antagonistas de receptores serotonina 5-HT ₂ e inhibir débiles de captación 5-HT (ASIR)	Trazodona
Antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina (NASSA)	Mirtazapina

Agonista melatoninérgico (AM)	Agomelatina
Modulación de actividad Serotoninérgica entre otros (MAS)	Vortioxetina
Hipnóticos	Zolpidem
Antiepiléptico	Topiramato
Neurolépticos Típicos	Levomepromazina, Haloperidol, Trifluoperazina
Neurolépticos Atípicos	Quetiapina, Risperidona, Olanzapina
Medicamentos no específicos	Melitraceno/flupentixol; Deanol/heptaminol; Complejo vitamínico B; Piridoxina/Sulbutiamina, Levosulpirida/sulpirida, Gabapentina

5.5.3. Variables realizadas en la submuestra de la cohorte mediante entrevista

5.5.3.1. Variables socio-demográficas: género (masculino, femenino); edad; país de nacimiento; estado civil (casado o emparejado, soltero, separado, viudo); convivencia en el domicilio (solo, con pareja, con pareja e hijos, con familiares, con vecinos o amigos, en residencia, otros); nivel de estudios (No sabe leer ni escribir, sin estudios pero sabe leer y escribir, graduado escolar, estudios secundarios, estudios universitarios, otros); situación laboral (estudiante, ama de casa, desempleado con subsidio, desempleado sin subsidio, empleado, empleado con incapacidad laboral temporal (ILT), incapacitado invalidez permanente, jubilado, otros); tipo de contrato para

las personas empleadas (contrato indefinido, contrato temporal de más de 6 meses, contrato temporal menor de 6 meses, temporal sin especificar, Trabajo autónomo, otra relación contractual); ingresos Familiares Mensuales (menos de 1000 euros, entre 1000 y 2000 euros, más de 2000 euros).

5.5.3.2. Relacionados con el estilo de vida: estas variables fueron la práctica de ejercicio físico, consumo de tabaco, alcohol y drogas. La práctica de ejercicio físico se recogió mediante las horas de ejercicio físico (entendido como una actividad física moderada-intensa) realizadas a la semana. Se categorizó en menos de 3 horas a la semana, entre 5 y 7 horas a la semana y más de 7 horas a la semana. El consumo de tabaco se recogió como el número de cigarrillos fumados en un día, y recodificado posteriormente como fumador o no fumador. El consumo de alcohol se midió en Unidades de Consumo Estándar (UBE) consumidas semanalmente, y posteriormente se calcularon los gramos de alcohol consumidos por semana. Los individuos se clasificaron en 3 grupos de riesgo de consumo de alcohol (Ministerio de Sanidad Social e Igualdad, 2011): consumo de bajo riesgo (inferior a 17 UBEs a la semana en hombres y 11 en mujeres), consumo peligroso, (entre 17 y 28 UBEs a la semana en hombres y entre 11 y 17 UBEs en las mujeres), y consumo de riesgo (más de 28 UBEs a la semana en los hombres y 17 en las mujeres). El consumo de drogas se codificó en: consumo habitualmente/no consumo/a veces.

5.5.3.3. Episodios de depresión activa: la no-remisión o presencia de un episodio activo de DE en el momento de la recogida de datos se realizó mediante la HDRS de 17 ítems, (Hamilton, 1967) validada al español. Esta escala presenta buenas propiedades psicométricas (Bobes et al., 2003; Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988) y consiste en 17 ítems, cada uno está evaluado desde ausente (0) a muy severo (3), con una puntuación que puede oscilar entre 0 y 51. Entre más alto es el puntaje, más alta es la intensidad de la depresión.

5.5.3.4. Soporte Social: fue evaluado mediante la adaptación al español de la Escala Medical Outcomes Study – Social Support Survey (Escala MOS) de desarrollado por Sherbourne y cols, (Sherbourne & Stewart, 1991) en su versión adaptada al español por Revilla, Luna, Bailón, Medina (Revilla, Luna, Bailón, & Medina, 2005) con una consistencia en valores de alfa de Cronbach de 0.94 para el apoyo emocional; 0.85 para el apoyo afectivo y 0.87 para la ayuda material. En nuestra muestra, el alfa de cronbach

obtenido en la puntuación global ha sido de 0,954, lo que se puede considerar de una fiabilidad muy alta.

Esta escala consta de 20 ítems, a los que el sujeto tiene que contestar con nunca, pocas veces, algunas veces, la mayoría de las veces, o siempre, que se contabilizaran entre 1 y 5 respectivamente. La puntuación del apoyo social se obtiene sumando los resultados, correspondiéndose como el índice global de apoyo social máximo con 94 puntos y 19 puntos para apoyo social mínimo. A través de esta escala se obtiene también puntuaciones en apoyo emocional pudiendo obtener un máximo de 40 puntos y un mínimo de 8 puntos, ayuda material, pudiendo obtener un máximo de 20 puntos y mínimo de 4 puntos; relaciones sociales de ocio y distracción pudiendo obtener un máximo de 20 de máximo y un mínimo de 4 puntos; y apoyo afectivo con una puntuación máxima de 15 y un mínimo de 3 puntos.

5.5.3.5. Variables clínicas relacionadas con el trastorno de DM: número de episodios de depresión sufridos registrados en la historia clínica informatizada. Edad cuando se diagnosticó el primer cuadro de depresión registrado en la historia clínica informatizada. Percepción subjetiva de gravedad del único episodio de depresión para los controles o del episodio previo a la recurrencia sufrido en una Escala Analógica Visual entre 1 y 10. Número de síntomas Residuales tras el único episodio depresivo (controles) o del episodio previo a la recurrencia (casos).

Se registraron 14 posibles síntomas residuales, que fueron: ánimo bajo, sentimientos de culpa, ideas suicidas, problemas para dormir, disminución rendimiento laboral o académico, dificultad para concentrarse o actividad motora, encontrarse inquieto, sentirse tenso o irritable, somatización, disminución del apetito, disminución sexual, cambios menstruales, percepción de labilidad en su salud, disminución de peso, encontrarse deprimido o enfermo. Estos síntomas proceden de la HDRS de 17 ítems, (Hamilton, 1967), ya que está diseñada para evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente (Purriños, 2013). Se unificaron los síntomas referentes a la ansiedad, somatización y problemas de sueño.

5.5.3.6. Comorbilidad física y psiquiátrica: activa en el momento de la recogida de datos; se les preguntó si padecían alguna enfermedad actual grave física y enfermedad

actual grave psiquiátrica (especificando, trastorno de personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo u otra que se le solicitaba que especificara). Se codificó la respuesta como sí/no.

En antecedentes de trastorno de ansiedad se les preguntó por si presentaban o habían presentado cuadros de crisis o estados de ansiedad de repetición o cuadros de estrés postraumático. Esta pregunta estaba dirigida a la detección de trastornos de ansiedad. Se codifico la respuesta como si/no.

5.5.3.7. Antecedentes psiquiátricos familiares: recogido mediante la pregunta de si tenía antecedentes familiares de haber sufrido alguna patología psiquiátrica grave familiar (especificando esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de personalidad u otra que se le solicitaba que especificara). Se recodificó la respuesta como si/no.

5.5.3.8. Alta incidencia de acontecimientos vitales estresantes (AVEs): se les preguntó por dos aspectos: 1) Si el desencadenante del primer o único episodio de depresión había sido un AVE; y 2) Haber sufrido algún/os AVE/s en el último año, recogido mediante the Social Readjustment Rating Scale de Holmes & Rahe (Holmes & Rahe, 1967), en su adaptación española de (González De Rivera & Morera, 1983). El alfa de Cronbach obtenido en este estudio es de 0,654, lo que se considera una fiabilidad moderada. Esta escala consta de 61 ítems que responden a 61 acontecimientos, que son tanto positivos como negativos, y cada uno de ellos están ponderados en base a su gravedad (entre 32 puntos el ítem con menor puntuación que corresponde a cambios en opiniones políticas y 92 puntos, el ítem con mayor puntuación correspondiente con la muerte del cónyuge). A mayor puntuación, mayor sufrimiento de acontecimientos vitales estresantes. Se recogió también de cara al análisis estadístico el número de AVEs sufridos.

Se recogieron estas variables junto con la realización de la escala de Hamilton, ya que, aunque no implica que fueran las mismas en el momento en que los sujetos padecieron los episodios depresivos, están relacionadas con la subjetividad en la percepción de salud (Asensio-Martínez et al., 2020), y permiten la comparabilidad de los grupos.

5.5.3.9. Antecedentes de experiencias de diferentes tipos de abuso físico, psicológico o sexual en la infancia: se recogió mediante el Childhood Trauma

Questionnaire, que es un cuestionario retrospectivo, autoadministrado, validado por Bernstein & Fink (Bernstein & Fink, 1998) en su versión española (Hernández et al., 2013). Consta de 3 ítems, que evalúan haber sufrido experiencias de maltrato físico, psicológico y sexual, con las opciones de respuesta de: *nunca, en contadas ocasiones, a veces, a menudo y con frecuencia*. Las respuestas fueron recodificadas en haber o no haber sufrido experiencia de maltrato físico, psicológico y sexual en la infancia.

A continuación, se explican cada una de estas variables, además se anexa el cuadro de variables con sus respectivos instrumentos (**Tabla 14**):

Tabla 14. Variables e instrumentos

VARIABLES E INSTRUMENTOS

Variables sociodemográficas	Género
	Edad
	País de nacimiento
	Estado civil
	Convivencia
	Nivel de estudios
	Situación laboral
	Ingresos familiares mensuales
Variables relacionadas al estilo de vida	Actividad física
	Consumo de tabaco
	Consumo de alcohol
	Consumo de drogas
Presencia de un EDM activo	

	Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1960)
Soporte social	Percepción de apoyo que tiene el sujeto con respecto a su familia y amigos
Variables clínicas relacionadas a depresión	Número de episodios de Depresión sufridos
	Edad primer cuadro depresión
	Percepción subjetiva de la gravedad del último episodio de depresión sufrido
	Síntomas residuales
Comorbilidades físicas y psiquiátricas	Enfermedad física o psiquiátrica actual (trastorno de la personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad u otro, por especificar)
Antecedentes familiares psiquiátricos	Si el individuo tenía antecedentes familiares de patología psiquiátrica grave
Alta incidencia de eventos vitales estresantes (AVEs)	Si el factor desencadenante del episodio fue un AVE
	Haber experimentado AVE durante el año pasado, usando la Calificación de Reajuste Social y contando el número de AVEs
Antecedentes de experiencias de abuso físico, psicológico o sexual en la infancia	Cuestionario de trauma infantil

Fuente: Elaboración propia

5.6. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó programas informáticos, IBM® SPSS® Statistics versión 22.0.0.0 y Microsoft Excel.

En el **Estudio 1**. Se analizó la distribución de la muestra, obteniéndose valores estadísticos Shapiro-Wilk menores de 0,05 en todas las variables (rechazando la hipótesis

nula de normalidad), excepto número de cigarrillos consumidos al día por fumadores, UBEs consumidas semanalmente, número de episodios de depresión sufridos, y en la escala Mos. Por ello, se optó por utilizar estadísticos no paramétricos en análisis de comparación de grupos en las variables continuas.

Posteriormente se realizó un análisis descriptivo, en casos de las variables cuantitativas se utilizó media y desviación típica (DT); y frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas. Se comparó las diferencias de las variables descritas anteriormente entre los sujetos casos y los sujetos controles, utilizando los análisis estadísticos de U de Mann-Whitney, Chi cuadrado y Fisher.

El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística binaria utilizando el método de selección de variables paso a paso. La variable dependiente fue uno o más de un episodio de depresión (recurrencias) y las variables independientes fueron todas las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado o que podrían tener una implicación clínica plausible.

La calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. Además, se analizó cuál de las variables anteriormente descritas aparecen con mayor frecuencia en los pacientes, casos a través de la formulación de la regresión logística y análisis por ANOVA. Las variables introducidas en el modelo de regresión fueron: género, edad, antecedentes de ansiedad personales, antecedentes psiquiátricos familiares, edad primer cuadro DM, número síntomas residuales del último episodio, percepción gravedad último episodio, AVE como desencadenante del primer episodio, incidencia de AVEs, percepción apoyo social (índice global), maltrato físico, psicológico y/o abuso sexual en la niñez (Abravanel & Sinha, 2015; Bukh et al., 2016a, 2016b; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Nolen, et al., 2013; Karsten et al., 2011; Kiosses & Alexopoulos, 2013; Nanni et al., 2012; van Loo et al., 2015).

En el **Estudio 2**. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra utilizando para datos continuos medias y desviaciones estándar (DE/SD) y para datos categóricos frecuencias y porcentajes. Con el objeto de analizar la relación entre variables demográficas con la recurrencia y número de recurrencias se ha utilizado, en el caso de las variables numéricas, y al no tener distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk valor

de $p < 0,05$), la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney en caso de comparar recurrencia si/no por tener dos categorías, y la prueba de Kruskal Wallis en el caso de tener más de dos categorías. Para el caso de variables categóricas se ha utilizado la prueba de chi-cuadrado o test de Fisher. Los fármacos han sido analizados agrupados por categorías, para que el análisis estadístico sea más robusto.

6. RESULTADOS

El total de la muestra estudiada estuvo conformada por 957 personas que fueron atendidas por médicos de familia en AP y que presentaron un cuadro de DM durante el período de tiempo analizado, de los cuales 708 (73,98%) fueron mujeres, y 249 (26,02%) fueron hombres; con una edad media de 60,95 años (DE:17,33). La edad media del primer diagnóstico de depresión fue de 52,16 años (DE:17,28). Con respecto al número de recurrencias, más de la mitad, concretamente un 59.1% (566 sujetos) no tuvieron recurrencia de depresión mientras que el 40,9% (391 sujetos) sufrieron un segundo episodio de depresión, el 14,8% (142 sujetos) tuvieron un tercer diagnóstico de depresión, y el 3,8% (36 personas) tuvieron un cuarto diagnóstico de depresión. Esto supone que, de los sujetos que tuvieron un segundo episodio de depresión, el 36,31% tuvieron un tercer episodio de depresión, y de estos, el 25,32% tuvo un cuarto episodio de depresión.

Debido a que nuestro estudio se basa en los factores de riesgo de la recurrencia de la depresión se iniciará el análisis de los resultados con la submuestra de la cohorte; donde se estudió una submuestra conformada por 200 personas que fueron atendidas por médicos/as de familia y que presentaron un cuadro de DM en el tiempo analizado. De esta muestra, 99 pacientes habían sufrido un único EDM (controles) mientras que 101 pacientes habían sufrido más de un EDM (casos). Según el género, 147 eran mujeres (73,5%) y 35 hombres (26,5%), con una edad media de la muestra de 61,4 años (DE 15.1, rango 26 – 88).

Las características sociodemográficas, el estilo de vida y la percepción de apoyo social se describen en las **tablas 15 y 16**. El perfil del participante del paciente con recurrencias según estas características es una mujer, nacida en España, con una media de edad de 61 años, casada, con grado escolar o estudios secundarios, que realiza ejercicio de 1 a 3 horas semanales y no consume tabaco, alcohol o drogas. La media de puntuación en la escala de Hamilton es de 12,12 puntos (DE: 7,05), lo que indica un estado de depresión leve para el momento en el que se contestó el cuaderno de preguntas, y la media de apoyo social percibido se sitúa en 74,5 puntos en un rango entre 19 y 94 puntos.

Tabla 15. Descripción por variables sociodemográficas

VARIABLE	Categorías	Porcentaje
ESTADO CIVIL	Soltero/a	14%
	Casado/a emparejado	55,5%
	Separado/a o divorciado/a	17,5%
	Viudo/a	13%
CONVIVENCIA	Solo/a	22,5%
	Con pareja	33,5%
	Con pareja y/o hijos	28,5%
	De familiares	10,5%
	Otros	5%
NIVEL DE ESTUDIO	No sabe leer, ni escribir	0,5%
	Sin estudios, pero sabe leer y escribir	9,5%
	Graduado escolar	55%
	Estudios secundarios	22%
	Estudios universitarios	13%
SITUACIÓN LABORAL	Estudiante	1%
	Ama de casa	23%
	Desempleado con subsidio	5%
	Desempleado sin subsidio	5,5%
	Empleado	22,5%
	Empleado, pero en ILT	5,5%
	Jubilado	27,5%
	Incapacitado/a, invalidez permanente	5%
	Otros	5%
TIPO CONTRATO LABORAL	Indefinido	68,3%
	< 6 meses	4,5%
	> 6 meses	4,5%
	Temporal sin especificar	3%
	Por su cuenta	13,6
	Otra relación contractual	6,1
INGRESOS FAMILIARES	<1000	40,7%
	entre 1000 y 2000	43,7%
	> 2000	15,6%
LUGAR DE NACIMIENTO	España	89,4%
	Otro país	10,6%

Descripción de la muestra total (N=200) en función de variables sociodemográficas

Tabla 16. Descripción por estilos de vida y percepción de apoyo

VARIABLE	Categorías	Porcentaje Media (DT)
EJERCICIO FÍSICO	No	0%
	1- 3 horas	70%
	5-7 horas	22%
	> 7 horas	8%
CONSUMO DE TABACO	No	78,5%
	Si	21,5%
	Número cigarrillos/día	13,81 (10,37)
CONSUMO DE DROGAS	No	98 %
	Si habitualmente	1%
	A veces	1%
PERCEPCIÓN APOYO SOCIAL	Apoyo Emocional	31,56 (8,81)
	Ayuda Material/Instrumental	15,41 (4,98)
	Relaciones Sociales/Ocio/distracción	15,20 (4,76)
	Apoyo Afectivo	12,36 (3,38)
	Índice Global MOS	74,52 (20,56)

Descripción de la muestra total (N=200) en función de las variables estilos de vida y percepción de apoyo social

En la **tabla 17** se presenta la descripción de la muestra estudiada según las variables relacionadas con episodios de depresión y recurrencia. La edad media de aparición del primer episodio de depresión es de 44,9 años. Los/as participantes del estudio sufrieron entre 1 y 4 episodios depresivos en un periodo de 17 años (entre el 2001 y el 2017). Las personas que habían tenido recurrencias tuvieron una media de $2,6 \pm 0,78$ episodios depresivos. La muestra situó la gravedad del único episodio o del previo a la recurrencia en un 6,27 en una escala entre 1 y 10. Los síntomas residuales que perduraron tras el último episodio depresivo fueron de 5,40 sobre 14. En el 73,5% de los casos el primer episodio de depresión estuvo desencadenado por un AVE. La media de los AVEs sufridos en el último año es de 3,35 (SD: 3,05), lo que corresponde a una puntuación media de 204,70 (SD: 175,44) puntos. Además, según la base de datos que recogimos en la submuestra de pacientes los desencadenantes más frecuentes por los que se desencadenó el primero episodio de depresión fueron: enfermedad física o psicológica (28%), muerte de un familiar cercano o un amigo íntimo (22%), reducción sustancial de ingreso (16%), pérdida de visión/audición o accidente (11%), cambio de casa o búsqueda

de alquiler o reformas del hogar (8%), cambio de trabajo o jubilación (6,5%), hijos fuera del hogar (4,5%), divorcio o separación (4%).

Tabla 17. Descripción por episodios de depresión y su recurrencia.

VARIABLE	Porcentaje % Media (DT)
Enfermedad actual grave	
No	70%
Si	30%
Antecedentes trastorno de ansiedad	
No	84%
Si	16%
Antecedentes psiquiátricos familiares	
No	68%
Si	32%
Número episodios depresión sufridos	
Controles	1
Casos	2,60 (0,776)
Edad primer cuadro DM (media, DE)	44,86 (16,70)
Percepción gravedad primer episodio (media, DE)	6,27 (2,37)
Número síntomas residuales (media, DE)	5,40 (3,48)
Desencadenante AVE primer episodio	
No	26,5%
Si	73,5%
Número de AVEs sufrido (media, DE)	3,35 (3,05)
Puntuación escala AVEs (media, DE)	204,70 (175,44)
Maltrato físico en la niñez	
No haber sufrido	74%
Si haber sufrido	26%
Maltrato psicológico en la niñez	
No haber sufrido	65,5%
Si haber sufrido	34,5%
Abuso sexual en la niñez	
No haber sufrido	92,5%
Si haber sufrido	7,5%

Descripción de la muestra (N=200) según las variables relacionadas con episodios de depresión y su recurrencia. DE: Desviación Estándar.; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

Tabla 3. Comparación sociodemográfica entre el grupo control y muestra

Variable	Control n=99	Muestra n=101	P*
SEXO (%)			0,806
Hombres	27,3%	25,7%	
Mujeres	72,7%	74,3	
EDAD (media, DE)	58,75 (15,91)	63,91 (13,86)	0,046
ESTADO CIVIL (%)			0,970
Soltero/a	14,1%	13,9%	
Casado/a emparejado	54,5%	56,4%	
Separado/a o divorciado/a	17,2%	17,8%	
Viudo/a u otros	14,1%	11,9%	
CONVIVENCIA (%)			0,590
Solo/a	22,3%	22,8%	
Con pareja	30,3%	36,6%	
Con pareja y/o hijos	30,3%	26,7%	
De familiares u otros	17,1%	13,8%	
NIVEL DE ESTUDIO (%)			0,236
Sin estudios y/o sabe leer y escribir	11,1%	8,9%	
Graduado escolar	53,5%	56,4%	
Estudios secundarios	18,2%	25,7%	
Estudios universitarios	17,2%	8,9%	
SITUACIÓN LABORAL (%)			0,870
Estudiante o ama de casa	22,2%	25,6%	
Desempleado con/sin subsidio	11,1%	9,9%	
Empleado, activo o en ILT	31,3%	24,8%	
Jubilado	24,2%	30,7%	
Incapacitado/a, invalidez permanente u otros	11,2%	9%	
INGRESOS FAMILIARES (%)			0,541
Menor a 1000 euros	41,8%	39,6%	
Entre 1000 y 2000 euros	40,9%	47,5%	
Mayor a 2000	17,3%	12,9%	

Comparación de las características sociodemográficas de la muestra entre el grupo con un solo episodio de depresión (control) y el grupo que presentó más de un episodio (muestra).

Descripción de la muestra total (N=200)

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale. Estadístico utilizado U de Mann-Whitney para las variables continuas y Chi-cuadrado y estadístico de Fisher para las variables cualitativas.

Como se puede observar en la **tabla 18**, se evidencia que los grupos casos (con recurrencia) y controles (sin recurrencia) tuvieron características sociodemográficas similares; solo se encontraron diferencias significativas en la edad promedio de los grupos, siendo esta más elevada en el grupo con recurrencia (63,9 años) con respecto al grupo control (58,8 años) ($p=0,046$). En esta tabla se observa una representación similar de varones y de hembras en el grupo control (27,3% vs 72,7%) y en el grupo con recurrencia (25,7% vs 74,3%) ($p=0,806$); el resto de las variables presentadas (estado civil, convivencia, nivel de estudios, situación laboral e ingresos familiares) tampoco mostraron diferencias entre ambos grupos.

En la **tabla 19**, se comparan las variables que describen el estilo de vida y la percepción social entre los casos y los controles. En cuanto al estilo de vida no se encontró diferencias significativas en el patrón de actividad física, el consumo de tabaco, droga ni alcohol. Más del 75% tenían una actividad física leve, de 1 a 3 horas por semana; el 98% reportaban no consumir drogas. Sólo 2 participantes reportaron consumo, uno en el grupo de recurrencia y otro en el grupo control; este último con una menor frecuencia (a veces). Menos del 25% eran fumadores con un consumo diario promedio menor a 15 cigarrillos/día y aproximadamente un 20% reportaba un consumo frecuente de alcohol con un UBE promedio entre 3,2 y 3,6 (casos y controles respectivamente) lo cual los clasificaba en bajo riesgo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la percepción que tenían los sujetos casos y controles con respecto al apoyo social como se evidencia en el índice global MOS ($p= 0,515$)

Tabla 4. Comparación del estilo de vida y percepción social entre los grupos

VARIABLES	Categorías	Porcentaje/media (DT)		
		Control N=99	Muestra n=101	P
EJERCICIO FÍSICO (%)	1- 3 horas/semana	67,7%	72,3%	0,749
	5-7 horas/semana	23,2%	20,8%	
	> 7 horas/semana	9,1%	6,9%	
CONSUMO DE TABACO (%)	No	81,8%	75,2%	0,258
	Si	18,2%	24,8%	
	<u>Nº cigarrillos/día (Mean, SD)</u>	<u>2,5 (6,5)</u>	<u>3,38 (8,3)</u>	
CONSUMO DE DROGAS (%)	No	98%	98%	0,135
	Si	0 %	2%	
	A veces	2%	0%	
CONSUMO ALCOHOL (%)	No	58,6%	54,5%	0,598
	Si	16,2%	21,8%	
	A veces <u>UBE (Mean, SD)</u>	25,3% <u>3,2 (6,3)</u>	23,8% <u>3,6 (5,1)</u>	
SÍNTOMAS ACTUALES DE DEPRESIÓN (HDRS)	(Mean, SD)	12,2 (7,56)	12,03 (6,6)	0,842
PERCEPCIÓN APOYO SOCIAL (Mean, SD)	Apoyo Emocional	31,9 (8,8)	31,3 (8,9)	0,550
	A. Material/Instrumental	15,6 (4,96)	15,3 (5,02)	0,628
	Social/Ocio/distracción	15,2 (4,8)	15,2 (4,7)	0,827
	Apoyo Afectivo	12,5 (3,3)	12,3 (3,5)	0,651
	<u>Índice Global MOS</u>	<u>75,1 (20,8)</u>	<u>73,9 (20,4)</u>	<u>0,515</u>

Comparación de las variables que describen el estilo de vida y la percepción de apoyo social entre el grupo con un solo episodio de depresión (control) y el grupo que presentó más de un episodio (muestra). Descripción de la muestra total (N=200)

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale. Estadístico utilizado U de Mann-Whitney para las variables continuas y Chi-cuadrado y estadístico de Fisher para las variables cualitativas.

En la **tabla 20**, se presentan los posibles desencadenantes de la DM según el grupo (control vs casos). De todas las variables estudiadas la única que muestra correlación significativa con la recurrencia de la DM es la presencia de antecedentes patológicos y

psicológicos personales ($r=0,199$; $p=0,005$) observándose que son significativamente más prevalentes en los casos (22,8%) que en los controles (9,1%) ($p=0,005$); el resto de las variables estudiadas no muestran significancia estadística cuando se comparan las prevalencias.

Tabla 5. Comparación de variables desencadenantes entre grupos

VARIABLES	Categoría	Porcentaje/media (DT)		
		Control N=99	Muestra n=101	P*
ENFERMEDAD ACTUAL GRAVE	No	67,7%	72,3%	0,483
	Si	32,3%	27,7%	
ANTECEDENTES TRATS. ANSIEDAD (%)	No	90,9%	76,2%	0,005
	Si	9,1%	23,8%	
ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS FAMILIARES	No	64,6%	71,3%	0,314
	Si	35,4%	28,7%	
EDAD PRIMER CUADRO DEPRESIÓN MAYOR	(Mean, SD)	43,5 (17,6)	46,5 (15,7)	0,162
NÚMERO SÍNTOMAS RESIDUALES	(Mean, SD)	5,32 (3,64)	5,5 (3,3)	0,649
PERCEPCIÓN GRAVEDAD	(Mean, SD)	6,24 (2,4)	6,31 (2,4)	0,775
DESENCADENANTE AVE	No	26,3%	26,7%	0,940
	Si	73,7%	73,3%	
NÚMERO DE AVES (Mean, SD)	(Mean, SD)	3,38(2,65)	3,32 (3,32)	0,314
PUNTUACIÓN ESCALA AVES		210,5(162,99)	199 (187,5)	0,305
MALTRATO FÍSICO EN LA NIÑEZ	No	72,7%	75,2%	0,866
	Si	27,3%	24,8%	
MALTRATO PSICOLÓGICO EN NIÑEZ	No	64,65%	66,34%	0,984
	Si	35,35%	33,66%	
ABUSO SEXUAL EN LA NIÑEZ	No	94,95%	90,10%	0,286
	Si	5,05%	9,90%	

Comparación de las variables relacionadas con episodios de depresión y recurrencia entre el grupo con un solo episodio de depresión (control) y el grupo que presentó más de un episodio (muestra).

El análisis multivariante realizado en la **tabla 21** se puede observar que las variables que obtuvieron un valor significativo en el análisis de regresión logística fueron

la edad y el haber sufrido abusos sexuales en la infancia; lo cual lo asocia con una mayor probabilidad de presentar casos de depresión recurrente

Tabla 6. Análisis multivariante de factores asociados a recurrencias.

Recurrencias	Odds Ratio	P valor	IC inferior	IC superior
Edad	1,03	0,007	1,01	1,05
Abusos sexuales infancia	1,64	0,049	1,01	2,79

Análisis multivariante de los factores asociados a sufrir recurrencias

En la **Tabla 21** se muestran las variables que se vieron asociadas significativamente a la recurrencia de DM al realizar un análisis de regresión logística. De todas las variables consideraras, solo la edad y el haber sufrido abusos sexuales en la infancia fueron incluidas en el modelo de regresión. En el caso de abusos sexuales el Odds Ratio indica que la probabilidad de recurrencia de la persona con un cuadro de DM es 1,64 veces más alta cuando la persona ha sufrido abusos sexuales en su infancia. También la probabilidad de recurrencia aumenta a medida que aumenta la edad en que se presenta por primera vez el cuadro de DM.

A partir de la siguiente tabla (**tabla 22**) se explican los resultados obtenidos en la cohorte completa del estudio. En esta tabla se observó la existencia de diferencias significativas entre hombres y mujeres, tanto en el número de recurrencias como en el porcentaje de sujetos que sufren recurrencias de depresión. El número de recurrencias es mayor en las mujeres, como también lo es la edad del primer diagnóstico. Igualmente es significativamente mayor la edad media de las mujeres cuando son diagnosticadas por primera vez de depresión.

Tabla 7. Diferencias entre géneros para recurrencias, edad y tiempo en la cohorte completa

	N=957 (hombres/ mujeres)	HOMBRES % / Mean (SD)	MUJERES % / Mean (SD)	P- VALOR
Número de recurrencias	249/708	0,48 (0,73)	0,63 (0,85)	0,022
1º recurrencias (%)	88/303	35,34%	42,79%	0,040
2ª recurrencia (%)	28/114	11,24%	16,10%	0,064
3ª recurrencia (%)	4/32	1,60%	4,51%	0,038
Edad 1er diagnóstico	249/708	49,89 (17,62)	52,95 (17,10)	0,017
Edad 2º diagnóstico	88/303	55,78 (18,33)	58,42 (16,35)	0,280
Tiempo entre 1er y 2º diagnóstico	88/303	4,97 (3,78)	4,37 (3,21)	0,268
Edad 3er diagnóstico	28/114	62,64 (17,83)	61,61 (15,47)	0,667
Tiempo entre 2º y 3er diagnóstico	28/114	3,57 (2,55)	3,79 (2,59)	0,589
Edad 4º diagnóstico	4/32	59,25 (20,10)	63,97 (13,48)	0,752
Tiempo entre 3er y 4º diagnóstico	4/32	3,75 (3,20)	3,50 (2,15)	0,942

Diferencias entre hombres y mujeres en el número de recurrencias, la edad cuando se diagnosticaron los distintos episodios de depresión y el tiempo transcurrido entre ellos.

Estadístico utilizado U de Mann-Whitney excepto para porcentaje de sujetos que sufren una primera, segunda o tercera recurrencia que se ha utilizado el estadístico Chi-cuadrado.

Respecto al tratamiento farmacológico, el principio activo más prescrito en todos los episodios de depresión fueron los ISRS y los benzodiazepinas, concretamente la paroxetina, el escitalopram y el lorazepam, este último principalmente en combinación con otro fármaco. La paroxetina se prescribió al 27,48% de los pacientes en el primer episodio, al 26,11% en el segundo, al 25,92% en el tercero y al 26,66% en el cuarto episodio. El escitalopram se prescribió al 14,048% de los pacientes al primer episodio, al 18,61% en el segundo, al 26,67% en el tercero y al 26,66% en el cuarto episodio.

Respecto a los ansiolíticos, segundo grupo farmacológico prescrito como complemento a los antidepresivos, el lorazepam se prescribió al 26,27% de los pacientes en el primer episodio, al 21,66% en el segundo, al 21,48% en el tercero y al 23,33% en el cuarto episodio.

La opción de tratamiento más frecuente fue la monoterapia en todos los episodios de depresión, siendo la prescripción de los ISRS lo más frecuentes. En monoterapia no se prescribió en ningún episodio en esta corte ningún fármaco perteneciente a las categorías de IRNA, AM y neurolépticos típicos. En el tratamiento con politerapia, la combinación más frecuente en todos los episodios ha sido los ISRS + Benzodiazepina. En las **tablas 23, 24 y 25** se describen los tipos de tratamientos, el tratamiento farmacológico en monoterapia y el tratamiento en politerapia en cada episodio de depresión respectivamente.

En el primer episodio de depresión, 131 pacientes (13,69%) no se les prescribió tratamiento farmacológico, habiendo un 45,45% (435 sujetos) con un solo fármaco y el resto, el 40,86% (391 sujetos) con dos o más principios activos. Con respecto a la monoterapia, analizada por la categoría del principio activo prescrito, un 66,82% de los pacientes estuvieron tratados con ISRS. Además, las Benzodiazepinas y los ISRN también tuvieron una tasa algo mayor al resto de grupos terapéuticos. Respecto al tratamiento combinado de los pacientes que presentaron un primer episodio de depresión, a 347 pacientes (88,75%) se les prescribió una combinación de dos principios activos, mientras que al resto (44 pacientes) se les prescribieron 3 principios activos. Se han encontrado 50 combinaciones de fármacos agrupados por categorías, siendo 29 de ellas combinaciones de dos principios activos y 21 de ellas, combinaciones de 3 fármacos. Hubo 13 combinaciones de fármacos que se prescribieron al 86,96% de los sujetos que

tenían un tratamiento de politerapia. Las más frecuentes fueron ISRS + Benzodiazepina (55,76%) y IRSN + Benzodiazepina (8,18%).

De los 391 pacientes que sufrieron el segundo episodio de depresión o primera recurrencia, a 31 (7.93%) no se les prescribió tratamiento farmacológico, mientras que al resto se le trató con uno o más fármacos. A 206 sujetos se les prescribió un único fármaco siendo principalmente un ISRS (al 66,99% de los sujetos). De los 152 sujetos a los que se les prescribió un tratamiento combinado, se encontraron 35 combinaciones de fármacos agrupados por categorías, siendo 21 de ellas de dos categorías de fármacos, y 14 de 3 categorías. Hubo 7 combinaciones que se prescribieron al 74,02% de los sujetos que tenían un tratamiento de politerapia. Las más frecuentes fueron ISRS + Benzodiazepina (51,30%) e IRSN + Benzodiazepinas (9,09%).

De los 142 pacientes que sufrieron un tercer episodio de depresión o segunda recurrencia, a 7 de ellos (4.93%) no se les prescribió tratamiento farmacológico, a 83 de los pacientes (58.45%) solamente con un fármaco. De los 52 sujetos a los que se les prescribió un tratamiento combinado, a 48 de ellos se les prescribió un tratamiento combinado de dos fármacos, y a 4 de ellos (7,69%) un tratamiento con 3 fármacos. Se encontraron 17 combinaciones por categorías del principio activo, siendo la más frecuente el ISRS + Benzodiazepina (53,85%).

Hubo 36 pacientes que sufrieron 3 recurrencias. A 6 de ellos (16,67%) no le prescribieron tratamiento farmacológico, a 19 pacientes (52.78%) se les prescribió únicamente un fármaco y a 11 (30,56%) más de un fármaco. De estos 11 sujetos a los que se les prescribió un tratamiento combinado, todos ellos fueron de dos fármacos, encontrando 4 combinaciones por categorías del principio activo, siendo la más frecuente el ISRS + Benzodiazepina (72,73%).

Respecto a la regresión ordinal, calculando el riesgo asociado a un mayor número de recurrencias, se ha obtenido, tal y como se observa en la **tabla 22** que los hombres tienen un menor riesgo de tener recurrencias (OR=0,74). Los IRSN y NASSA en monoterapia son los fármacos que no se asocian a un mayor número de recurrencias. Con respecto a los ISRS, los fármacos más prescritos fueron paroxetina y escitalopram, asociándose a un 69,2% y 43,4% de recurrencia respectivamente.

Tabla 8. Descripción farmacológica en cada episodio depresivo

Tratamiento	1er episodio Frecuencia (%) N=957	2º episodio Frecuencia (%) N= 391	3er episodio Frecuencia (%) N=142	4º episodio Frecuencia (%) N=36
no fármaco	131 (13,69%)	31 (7,92%)	7 (4,93%)	6 (16,66%)
monoterapia	435 (45,45%)	206 (52,69%)	83 (58,45%)	19 (52,78%)
politerapia	391 (40,86%)	154 (39,39%)	52 (36,62%)	11 (30,56%)

Descripción (frecuencia y porcentaje) del tipo de tratamiento (no farmacológico, farmacológica monoterapia y politerapia) en cada episodio de depresión

Tabla 24. Descripción en monoterapia farmacológica en cada episodio

Tratamiento farmacológico monoterapia categoría	1er episodio Frecuencia (%) N=435	2º episodio Frecuencia (%) N= 206	3er episodio Frecuencia (%) N=83	4º episodio Frecuencia (%) N=19
Benzodiazepinas	47 (10,76%)	18 (8,74%)	6 (7,23%)	2 (10,53%)
ISRS	292 (66,82%)	138 (66,99%)	55 (66,27%)	11 (57,89%)
ADT	9 (2,06%)	2 (0,97%)	1 (1,20%)	1 (5,26%)
ISRN	40 (9,15%)	21 (10,19%)	15 (18,07%)	2 (10,53%)
Heterocíclicos	5 (1,14%)	1 (0,49%)		
IRDN	3 (0,69%)	1 (0,49%)		
ASIR	2 (0,46%)	4 (1,94%)	4 (4,82%)	1 (5,26%)
NASSA	13 (2,97%)	9 (4,37%)		1 (5,26%)
MAS	1 (0,23%)	1 (0,49%)		1 (5,26%)
Hipnótico	3 (0,69%)	5 (2,43%)		
Antiepiléptico		1 (0,49%)	1 (1,20%)	
Neurolépticos atípicos	3 (0,69%)	1 (0,49%)		
Medicamentos no específicos	19 (4,35%)	4 (1,94%)	1 (1,20%)	

Descripción (frecuencia y porcentaje) del tratamiento farmacológico (por categoría) en monoterapia en cada episodio de depresión

Tabla 25. Descripción farmacológica combinada en cada episodio

Tratamiento farmacológico politerapia categoría	1er episodio Frecuencia (%) N=391	2º episodio Frecuencia (%) N= 154	3er episodio Frecuencia (%) N=52	4º episodio Frecuencia (%) N=11
Combinación 2 principios activos				
ISRS + Benzodiazepinas	218 (55,76%)	79 (51,3%)	28 (53,85%)	8 (72,73%)
ISRS + medicamento no específico	16 (4,10%)			
ISRS + NASSA	6 (1,53%)	4 (2,60%)	4 (7,69%)	
ISRS + hipnótico	15 (3,83%)			
ADT + Benzodiazepina	8 (2,05%)			
IRSN + Benzodiazepina	32 (8,18%)	14 (9,09%)	4 (7,69%)	
IRSN + NASSA		5 (1,95%)		
Heterocíclico + Benzodiazepina	4 (1,02%)			
Medicamento no específico + Benzodiazepina	8 (2,05%)			
NASSA + Benzodiazepina	5 (1,28%)			
ASIR + Benzodiazepina		4 (2,60%)		
Benzodiazepina + Benzodiazepina	7 (1,79%)	4 (2,60%)		
Combinación 3 principios activos				
ISRS + 2 Benzodiazepinas	12 (3,07%)			
ISRS + medicamento no específico + Benzodiazepina	5 (1,28%)			
IRSN + NASSA + Benzodiazepina	4 (1,02%)			
ISRS + hipnótico + Benzodiazepina		4 (2,60%)		
Otras combinaciones con frecuencia <=3 sujetos	51 (13,04%)		16 (30,77%)	3 (27,27%)

Descripción (frecuencia y porcentaje) del tratamiento farmacológico combinado (por categoría) en cada episodio de depresión

7. DISCUSIÓN

7.1. Discusión de la validez interna y la validez externa. Epidemiología de recurrencias

Se ha asegurado disminuir el riesgo de sesgo del experimentador, que es la influencia que puede ejercer el investigador a la hora de la información o ayuda aportada a los pacientes para completar el cuaderno de preguntas, por lo que se estableció un discurso a explicar a los pacientes y se realizó la obtención de las respuestas, exclusivamente, por dos personas del equipo investigador.

En cuanto a los eventos estresantes, se recopiló esta información si el primer episodio fue causado por un AVE, y también se recopilaron aquellos eventos vitales estresantes vividos durante el último año con el fin de determinar una alta incidencia de los mismos. Sin embargo, no fue factible determinar la existencia de estos eventos entre episodios.

En el momento de la recolección de datos las variables relacionadas con la existencia de episodios depresivos como hábitos de vida (consumo de alcohol, tabaco y drogas), depresión actual y apoyo social no eran necesariamente las mismas variables que al momento en que los sujetos experimentaron los episodios depresivos, pero esto es una forma de comparar ambos grupos de pacientes; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ellos.

Con respecto a la validez externa de nuestro estudio al analizar los resultados y compararlos con la literatura médica se objetivan datos sociodemográficos similares. Al igual que en la bibliografía se encontró que las mujeres presentan mayor probabilidad de presentar un cuadro depresivo y recurrencias a lo largo de su vida; con una recurrencia, en nuestro estudio, del 40% de la población.

Por otro lado, aunque la edad objetivada en la bibliografía es inferior a la objetivada en nuestro estudio se debe tomar en consideración que la muestra del mismo es representativa del centro de salud en el que se realizó el estudio donde predominó una

población envejecida y mayor número de población inmigrante joven dentro de las que podría predominar temas tabú acerca de la enfermedad lo que disminuye la probabilidad de buscar ayuda.

La validez de la recopilación retrospectiva de datos sobre el apoyo social en el momento del episodio de depresión es bastante cuestionable, por lo que la información sobre el apoyo social se recopiló en el momento de la recopilación de datos. Por lo tanto, no podemos determinar si el apoyo social antes de la recurrencia es un factor de riesgo, como apoyan otros estudios (Noteboom et al., 2016).

7.2. Discusión de la epidemiología y factores de las recurrencias

Esta tesis tiene como finalidad analizar los factores de riesgo para la recurrencia de DM en APS. El análisis pone de manifiesto que existe un porcentaje de la población en los que la recurrencia de episodios depresivos es frecuente. Los resultados de este estudio de cohorte retrospectivo revelan un porcentaje de la población en la que la recurrencia de episodios depresivos ocurre con frecuencia.

En nuestro estudio, el 40% de todos los pacientes sufrieron al menos una recidiva. El estudio de Solomon et al. (Solomon et al., 2000) reveló números más altos; el 66% de los sujetos que tuvieron un episodio de depresión inicial experimentaron al menos una recurrencia durante los 10 años de seguimiento. Sin embargo, otros estudios (Buckman et al., 2018; Eaton et al., 2008; Mueller et al., 1999) han sugerido una prevalencia más baja, con recidivas en aproximadamente el 33%, una cifra que está más en línea con nuestro estudio.

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a las diferencias de género, se observa que las mujeres presentaban mayor probabilidad de recurrencia que los hombres, hecho que es respaldado por estudios como el de Eaton et al (Eaton et al., 2008) y Buckman et al (Buckman et al., 2018). Respecto a la edad de inicio del primer episodio, sí que se ha encontrado una diferencia significativa entre hombres y mujeres.

En cuanto a la edad en la que se diagnosticaron los episodios depresivos, en el presente estudio se ha evidenciado cifras elevadas, dado que la edad media al primer diagnóstico en los hombres es de 49,89 (DE: 17,62) y de 52,95 en las mujeres (DE: 17,10). En el estudio de Kessler y Bromet (Kessler. & Bromet, 2013), la encuesta de Salud Mental Mundial (WMH) de la OMS reveló que la edad media de inicio de episodios de depresión, en estudios retrospectivos, fue a mediados de los 20's con un rango intercuartílico indicado en todos los países y un período de riesgo máximo para la aparición de este varió desde mediados de la adolescencia hasta el inicio de los 40's.

En un estudio de Bockting et al (Bockting et al., 2015), basado en la versión de la encuesta iniciativa Mundial de Salud Mental de la Entrevista Diagnóstica Internacional

Compuesta de la Organización Mundial de la Salud (WMH-CIDI), la edad media de aparición (es decir, percentil 50 de la edad de distribución de inicio) como resultado se ha obtenido la edad en alrededor de los 30's para los trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, de los países de ingresos altos, España tiene una de las edades medias de aparición más temprana, 30 años (Kessler. & Bromet, 2013).

Por otro lado, ser mayor se asocia con más recurrencias, y cada episodio sucesivo aumenta el riesgo de episodios posteriores. La edad ha sido considerada un factor de riesgo para la aparición de episodios depresivos por numerosos autores (Gum, King-Kallimanis, & Kohn, 2009; R. C. Kessler et al., 2010; Trainor, Mallett, & Rushe, 2013).

Aunque como ya explicamos la etapa más común de aparición de los trastornos del estado de ánimo ocurre durante la edad adulta temprana (aproximadamente en los 30's) (Kessler et al., 2005), los adultos jóvenes no tienden a buscar asistencia médica debido al estigma social relacionado (Martinez-Hernaez, DiGiacomo, Carceller-Maicas, Correa-Urquiza, & Martorell-Poveda, 2014) o, en el caso, de los hombres jóvenes de entornos desfavorecidos, a menudo no reconocen un problema de salud mental y es menos probable que acudan a visitar a un médico en relación con las mujeres (Klineberg, Biddle, Donovan, & Gunnell, 2011).

No obstante, puede haber otras causas para esto, incluido el fracaso de los médicos de familia para diagnosticar a los pacientes más jóvenes. Por ejemplo, dada la alta población de inmigrantes jóvenes, en el sistema de salud, dentro de los cuales podría predominar tabús acerca de la enfermedad lo que disminuye la probabilidad de buscar ayuda y por lo tanto lograr un diagnóstico oportuno ("Padrón Municipal. Cifras de Zaragoza 2017-1. Datos demográficos,"), o porque puede haber habido episodios previos que no se consideraron y que pudo haberse omitido al transferir las historias clínicas a medios electrónicos por la movilidad de los pacientes entre los centros de salud.

Sin embargo y aunque nuestros resultados son similares a estudios encontrados, sería importante tomar en consideración el porcentaje del fracaso en el diagnóstico, el infra diagnóstico y la dificultad de diagnóstico que se presentan en los centros de AP (Bhattacharjee et al., 2018; Monteso-Curto et al., 2014), donde esta relación puede estar dada porque la depresión muchas veces se basa en criterios más no en síntomas

específicos, que pueden ser difíciles de reconocer por profesionales poco capacitados (Cameron et al., 2014; Gabilondo et al., 2011).

Por otro lado, la edad de inicio del primer episodio de DM es una variable común en los pocos estudios disponibles sobre la prevención de la recurrencia de la depresión (Hardeveld et al., 2010; Lin et al., 1998; Roca et al., 2011). Los hallazgos, sin embargo, son divergentes, y aunque parece haber una tendencia a implicar la edad con las recurrencias, estas recurrencias pueden estar relacionadas con los diferentes diseños utilizados o con la falta de control sobre el número de episodios sufridos (Lin et al., 1998). Se pueden encontrar resultados diferentes, desde aquellos en los que solo el número de episodios previos o la edad de inicio son predictores, hasta aquellos en los que ambos muestran relevancia. Nuestros hallazgos, sin embargo, son consistentes con los de la revisión sistemática y meta-síntesis realizada por Buckman et al. (Buckman et al., 2018).

En conclusión sería necesaria una investigación adicional sobre el papel de la edad, ya que en nuestro estudio se encontró una relación positiva entre el número de recurrencias y la edad, mientras que en una revisión de estudios de cohortes naturalistas (Buckman et al., 2018), no se encontró asociación entre este factor y la posibilidad de recurrencia.

En nuestra investigación, el tiempo medio entre el primer y el segundo episodio fue de 4,51 años (DE: 3,35), y este período fue menor a medida que aumentaba el número de recurrencias. Esta tendencia se ha visto previamente en la bibliografía, aunque el tiempo medio de recurrencia fue menor, aproximadamente 3 años para el tiempo entre el primer y segundo episodio y de 1 a 1,5 años para los episodios posteriores (Solomon et al., 2000).

En general, el porcentaje de recurrencia en la APS varía según el tiempo de seguimiento y el nivel de atención médica: del 27% en 18 meses (Vuorilehto, Melartin, & Isometsa, 2009) al 64% a los 23 años (Yiend et al., 2009) en AP. En comparación al 25% anual y 85% con 15 años de seguimiento en Atención Especializada (Mueller et al., 1999). En la población general, que es la población de seguimiento de AP, el 43,2% de las recurrencias se produjo a los 2 años (Spijker et al., 2002).

Aunque todo esto demuestra que la depresión es un problema de salud mental relevante, los estudios en AP son limitados (Conradi, de Jonge, & Ormel, 2008; Gili et al., 2011; Roca et al., 2011; Vuorilehto, Melartin, & Isometsa, 2005; Vuorilehto et al., 2009) y predominan los que se centran en las recurrencias (Gopinath, Katon, Russo, & Ludman, 2007; Lin et al., 1998; Simon, 2000).

Entre las diferentes variables analizadas para los sujetos que padecen recurrencias y los que no, se ha encontrado que la edad y los antecedentes de trastornos de ansiedad difieren significativamente entre estos dos grupos de pacientes. El abuso sexual durante la niñez también explica la recurrencia de EDM.

La segunda variable con poder predictivo que se observó fue la historia de trastorno de ansiedad. Numerosos estudios han encontrado esta relación (Lin et al., 1998; Simon, 2000; Stegenga et al., 2013) así como la comorbilidad (Burcusa & Iacono, 2007; Conradi et al., 2008; Gopinath et al., 2007). Por tanto, la presencia de un episodio de depresión o ansiedad predice la aparición del otro, respectivamente; y la concurrencia de ambos aumenta esta previsibilidad, cuestionando la supuesta relación causal de la ansiedad sobre la depresión (Karsten et al., 2011). Nuestros resultados son consistentes con la alta comorbilidad encontrada entre ansiedad y depresión (Gabilondo et al., 2010; Roca et al., 2009). Algunos autores han sugerido la falta de identidad o confusión nosológicas. Además, debe considerarse el papel de enmascaramiento de los trastornos somáticos (Gili et al., 2011).

En el análisis multivariado, además del género, el abuso sexual durante la infancia también tuvo un valor explicativo significativo para la recurrencia. Otros estudios coinciden con estos resultados (Andrews, 1995; Bernet & Stein, 1999; Bifulco, Moran, Baines, Bunn, & Stanford, 2002; R. C. Kessler & Magee, 1994). La literatura científica es extensa con respecto a los efectos devastadores del abuso sexual durante la niñez. Estos efectos incluyen una peor salud física y psicológica, incluida la DM y los trastornos de ansiedad; el abuso pasado también se asocia con una edad más temprana del primer episodio de depresión y un estado funcional más deficiente, etc. (Harkness, Bruce, & Lumley, 2006; Springer, Sheridan, Kuo, & Carnes, 2003).

Por lo tanto, el abuso sexual es un predictor de sucesivos episodios de depresión, ya que estos episodios son estresantes por sí solos (Hammen, 1991; Monroe & Harkness, 2005). Sin embargo, es importante tomar en consideración que, el abuso sexual infantil tiende a ser ocultado por los pacientes o pasa desapercibido por sus médicos (Springer et al., 2003).

Si no se mejora esta detección, no servirá como predictor, por lo que siempre que se produzcan episodios depresivos de inicio precoz, debería ser tomado en consideración, especialmente cuando se produzcan recidivas. La presencia de abuso sexual y la edad en el modelo de regresión, pero no las otras variables examinadas en este estudio también pueden considerarse a la luz de los mecanismos causales hipotéticos de los factores de riesgo de recurrencia de la DM. La falta de una relación entre los eventos estresantes de la vida y la recurrencia de la depresión estaría en línea con la hipótesis de sensibilización de Post (Post, 1992).

Otras variables sociodemográficas como el sexo, el estado civil, la convivencia, el nivel educativo, la situación laboral y el nivel de ingresos no se han encontrado relevantes en este estudio sobre recurrencias. Estos resultados parecen estar en línea con los de otros estudios, que abogan por la importancia de estos factores en la aparición del primer EDM pero no en su recurrencia (Burcusa & Iacono, 2007; Conradi et al., 2008; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Karsten et al., 2011; Vuorilehto et al., 2009) o recaída (Gopinath et al., 2007; Richards, 2011). Algunos estudios han encontrado diferencias en función del nivel educativo y la situación económica (Roca et al., 2011; Stegenga et al., 2013)

Además, la comorbilidad con una enfermedad física o psiquiátrica grave no parece ser un factor relevante, a diferencia de otros estudios (Gili et al., 2011; Simon, 2000). Esta es un área llena de resultados contradictorios, encontrándose algunas relaciones en el caso de la distimia, pero no en otros como la ansiedad o los trastornos del comportamiento, la influencia de la edad o el efecto mediador de la disfuncionalidad física (Burcusa & Iacono, 2007; Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Simon, 2000).

En cuanto a las comorbilidades, solo las psiquiátricas graves se han considerado como criterios de exclusión. El estudio de Gili et al (Gili et al., 2011) que comparó la

comorbilidad de trastornos afectivos y enfermedades médicas en pacientes de AP con un primer episodio depresivo o recurrente, reveló que todas las afecciones médicas eran más prevalentes en los pacientes recurrentes que en el grupo del primer episodio (OR = 2,61, IC = 2,31-2,93), después de ajustar por sexo, edad, educación, nivel socioeconómico e índice de masa corporal.

Sin embargo, en algunos estudios, se ha encontrado que los antecedentes familiares psiquiátricos son relevantes, y la mayor parte de la literatura científica se centra en los EDM, especialmente el inicio temprano del primer episodio (Hardeveld, Spijker, De Graaf, Hendriks, et al., 2013; Roca et al., 2011). En otros estudios, sin embargo, no se han encontrado estos efectos, y es necesario aclarar su papel y determinar si solo se refieren a ciertos tipos de morbilidad psiquiátrica pero no a otros (Burcusa & Iacono, 2007; Conradi et al., 2008; Gopinath et al., 2007).

Los resultados con respecto a los síntomas residuales y la percepción de la gravedad del último episodio son igualmente sin incidentes. Entonces, aunque se han observado diferencias basadas en la gravedad de la depresión (Conradi et al., 2008; Hardeveld et al., 2010; Richards, 2011; Roca et al., 2011; Vuorilehto et al., 2009), sólo se ha encontrado con respecto a los síntomas residuales en muestras de pacientes hospitalizados o de corta duración (Burcusa & Iacono, 2007; Hardeveld et al., 2010; Lin et al., 1998).

En conclusión, en este estudio se encontraron pruebas sólidas de tres factores asociados con un mayor riesgo de recurrencia en la depresión: antecedentes de abuso infantil, síntomas depresivos residuales al final del tratamiento y antecedentes de recurrencia. Se necesitan estudios futuros para aclarar el papel mediador potencial del número de episodios sufridos a la edad de inicio del primer episodio en la recurrencia (Burcusa & Iacono, 2007).

En nuestro estudio se observaron y registraron AVEs (eventos vitales estresantes) en relación con los últimos 12 meses con el fin de determinar aquellos individuos con alta incidencia de estos eventos, pero no se pudo objetivar su relación con la recurrencia; sin embargo, se registró si fue un AVE el desencadenante del primer EDM en su vida.

En el estudio Hardeveld y col. (Hardeveld et al., 2010) no encontraron una relación significativa entre este tipo de eventos y las recurrencias de depresión, pero la mayoría de los estudios sugieren que existe una relación (Burcusa & Iacono, 2007; S. Gilman & Kawachi, 2003; Moffett & Mill, 2014; Roca et al., 2011). Sin embargo, existen factores mediadores potenciales que no han sido controlados en nuestro estudio, como el tipo de evento vital estresante o la edad a la que ocurrió.

Los bajos niveles de apoyo social han demostrado ser un factor de riesgo en ciertos estudios (Conradi et al., 2008; Hardeveld et al., 2010). Sin embargo, los resultados son contradictorios y algunos abogan por una predisposición genética común para ambos factores, la recurrencia y el apoyo social, o su asociación solo en el caso de trastornos depresivos más graves (Burcusa & Iacono, 2007). La falta de relación entre apoyo social y recurrencia estaría en línea con la falta de relación encontrada para el estado civil de casado o con pareja en esta muestra

7.3. Discusión del tratamiento farmacológico administrado en diferentes episodios

De acuerdo con las recomendaciones actuales para los antidepresivos en pacientes que padecen depresión unipolar (Bauer et al., 2013), los ISRS y los IRSN, más recientemente Duloxetina, Venlafaxina y Desvenlafaxina, son la primera línea de tratamiento. Estos antidepresivos fueron los más consumidos en nuestra muestra de pacientes, por lo que podemos suponer que el tratamiento de la depresión en la AP es coherente con las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

A pesar de la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de estos tratamientos, pocos estudios han analizado la relación entre el tratamiento antidepresivo y la recurrencia de la depresión. En un metaanálisis realizado para establecer la efectividad del tratamiento antidepresivo para prevenir la recurrencia, se analizaron 37 estudios, con 7.253 pacientes y comparando 24 antidepresivos diferentes con placebo. En 35 de estos estudios, el tratamiento antidepresivo fue más eficaz que el placebo para prevenir la recurrencia (RR = 2,03, IC 1,80-2,28, NNT = 3,8; $p < 0,0001$), pero no se observaron diferencias significativas con respecto a los diferentes tratamientos analizados (Sim, Lau, Sim, Sum, & Baldessarini, 2015).

Sin embargo, otras investigaciones han encontrado variaciones en función del tratamiento administrado. En un estudio doble ciego que analizó el tiempo transcurrido hasta la aparición de la recurrencia, se descubrió que la fluoxetina producía un tiempo de recurrencia más prolongado en comparación con la venlafaxina (Thase et al., 2011).

En otro estudio en el que se analizó la efectividad del tratamiento, en términos de 24 meses sin recurrencias (Buoli, Cumerlato Melter, Caldiroli, & Altamura, 2015), se encontró que el bupropión y la fluvoxamina eran los menos efectivos para prevenir la recurrencia de la depresión en el último probablemente por la relación con la tolerabilidad del mismo (Cameron et al., 2014). En este estudio, y en línea con nuestros resultados, la duloxetina fue más eficaz en este sentido. En estos estudios los autores concluyen que el equilibrio entre la dopamina, la serotonina y la noradrenalina puede desempeñar un papel importante en la prevención de las recurrencias. Por tanto, una actividad dopaminérgica aumentada puede no ser útil en este sentido, como ocurre con el uso de bupropión solo.

Sin embargo, una acción dual, como el tratamiento con IRSN, podría brindar protección contra las recurrencias. Con base en esta teoría, en nuestra cohorte de pacientes, IRSN y NASSA fueron los únicos tratamientos que no se relacionaron con recurrencias. Ambos grupos terapéuticos presentan un mecanismo de acción diferente, pero comparten una acción simultánea y específica sobre la serotonina y la noradrenalina. Los estudios futuros deberían intentar demostrar esta hipótesis.

Con respecto a la prescripción de benzodiazepinas, el insomnio se ha descrito como un posible modificador de la respuesta al tratamiento antidepresivo (Noma et al., 2019) y se ha encontrado que el trastorno de ansiedad tiene un efecto negativo directo sobre el curso general de la enfermedad y la falta de respuesta al tratamiento farmacológico (Andreescu et al., 2007; Mulsant, Reynolds, Shear, Sweet, & Miller, 1996; Perlis, 2013).

Un estudio aleatorizado doble ciego reveló que los niveles elevados de ansiedad no solo aumentan el fracaso de los tratamientos agudos, sino que también aumentan el riesgo de recurrencias durante los dos años posteriores a la remisión del episodio, a pesar de que se utilizan como terapia antidepresiva óptima (Andreescu et al., 2007). Esto sugiere que el efecto preventivo de los IRSN y los NASSA puede neutralizarse según la naturaleza del episodio depresivo.

En el presente trabajo, aunque examina las recurrencias en una cohorte de pacientes a lo largo de un período de 16 años, no se ha considerado la dosis de principio activo para el análisis estadístico, ya que la inclusión de esta variable provocó una pérdida de poder en los resultados y generó confusión, especialmente con respecto a tratamiento farmacológico combinado.

En cuanto a los pacientes a los que no se les prescribe tratamiento farmacológico, esta decisión, tomada por el médico de familia, de no prescribir nada, puede estar relacionada con el supuesto de que la gravedad del episodio depresivo fue más leve, ya que la gravedad del trastorno se ha correlacionado con la probabilidad de tratamiento (Demyttenaere et al., 2004). Además, las guías de práctica clínica (Álvarez et al, 2014; National Clinical Practice, 2009) han establecido recomendaciones para el tratamiento

gradual, basadas en evidencia científica; recomiendan que el inicio de la intervención sea el menos intrusivo de los que han demostrado ser eficaces.

En la historia clínica informatizada no se incluye la gravedad del episodio depresivo. Por tanto, ha sido imposible analizar si estos pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico eran los que presentaban la sintomatología más leve. Sin embargo, un alto porcentaje de estos pacientes (más del 80%) no experimentó recurrencia.

El supuesto es que la gravedad de aquellos pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico fue más leve, ya que este es el protocolo recomendado por las guías de práctica clínica (Álvarez et al, 2014; National Clinical Practice, 2009). Se necesitan más estudios para examinar la relación entre la gravedad y la duración del tratamiento farmacológico, ya que ambas variables pueden arrojar luz sobre el fenómeno de la recurrencia de la depresión (Álvarez et al, 2014).

Debido al carácter universal del sistema de salud y la ausencia de otros proveedores de APS, se sabe que los sujetos no recibieron otro tratamiento farmacológico o psicológico por parte del sistema de salud, pero no se sabe si pudieron haber recibido alguna terapia psicológica de fuera del sistema nacional de salud; lo cual es importante porque las intervenciones cognitivo-conductuales, que pueden llevarse a cabo durante la fase aguda, parecen tener un efecto protector duradero en los pacientes, previniendo la recaída y quizás la recurrencia al finalizar el tratamiento (Bockting et al., 2015).

Por último, la muestra ha consistido principalmente en pacientes femeninas, como se esperaba en los países mediterráneos en los que las mujeres tienen casi tres veces más probabilidades de sufrir trastorno depresivo mayor que los hombres (Gabilondo et al., 2010). Este hecho, junto con el envejecimiento de la población, puede limitar aún más la generalización de nuestros datos. Sin embargo, en la literatura no se ha informado de una influencia clara del género en la respuesta a los antidepresivos, al menos para los pacientes ambulatorios (Scheibe, Preuschhof, Cristi, & Bagby, 2003) y el envejecimiento de la población es un fenómeno demográfico común en muchos países desarrollados.

7.4. Fortalezas, Limitaciones y Prospectivas

7.4.1. Fortalezas

La principal fortaleza está en el contexto de la APS, un área relevante en la prevención de la recurrencia de la DM; la gran cantidad de variables recogidas para los pacientes, incluidas las más relevantes para las recidivas, recogidas de los distintos estudios de la literatura científica; el uso de un sistema de diagnóstico estandarizado, la edad de los pacientes incluidos; y la exclusión de morbilidad psiquiátrica como esquizofrenia, trastorno bipolar o distimia ya que pueden distorsionar resultados.

Otra fortaleza es el análisis de las recurrencias en una cohorte a lo largo de 17 años, no solo a nivel epidemiológico sino también en relación con el tratamiento farmacológico, lo que proporciona una visión amplia.

7.4.2. Limitaciones

Una de las grandes limitaciones del estudio es su estilo retrospectivo, lo que puede conducir a posibles sesgos de memoria o la imposibilidad de recopilar variables durante el período entre episodios, según el momento cronológico en el que ocurrieron; y, que la fuente de información (la historia clínica electrónica) no disponga de datos relevantes (no fueron registrados en su momento) como son la duración del tratamiento farmacológico ni del episodio depresivo, así como la severidad del mismo.

Otros aspectos por considerar como limitaciones del estudio incluyen el diagnóstico de depresión realizado por el médico de familia, ya que como se mencionó anteriormente, existe un infra diagnóstico en AP. Además, la inclusión de pacientes con diagnóstico de depresión realizada por diferentes médicos puede llevar a desconocer la discordancia de criterios que podría haber existido entre los mismos.

Por otro lado, la ausencia de información en la historia clínica acerca del tiempo de duración de los diferentes tratamientos farmacológicos administrados en cada episodio, su dosificación o la adherencia al mismo no permitió analizar su impacto en la recurrencia de depresión en nuestra población.

Otra limitación potencial que puede considerarse del estudio es si se realizaron terapias psicológicas u otro tipo intervenciones cognitivo-conductuales fuera del sistema nacional de salud; las cuales han demostrado tener un efecto protector duradero en los pacientes.

7.4.3. Prospectivas

Es necesaria la realización de un estudio prospectivo con una investigación adicional sobre el papel de la edad, ya que en nuestro estudio se encontró una relación positiva entre el número de recurrencias y la edad.

La ausencia de otros factores de riesgo pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios longitudinales y prospectivos adicionales, que deberían contener un mayor número de variables, un seguimiento exhaustivo y considerar los distintos resultados sobre la recurrencia de la DM. Sin embargo, dado que los seguimientos deben realizarse cada 3 a 5 años, que es el tiempo promedio entre episodios depresivos, esto requiere muestras de gran tamaño y recursos considerables.

Por último, cabe destacar que, aunque se están realizando importantes esfuerzos para identificar los factores de riesgo de recurrencia de la DM, sigue existiendo una considerable controversia. Este desacuerdo puede deberse a la gran heterogeneidad metodológica: estudios que incluyen tratamiento, diferentes definiciones de depresión y recurrencia, diferentes fuentes de la muestra y edad de los sujetos y la presencia (o ausencia) de comorbilidad.

8. CONCLUSIONES

1. La edad del primer episodio es un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de presentar una recurrencia en la depresión. Además, se objetivó que a mayor edad del individuo existió mayor probabilidad de presentar una recurrencia.
2. También se demostró que los antecedentes personales psiquiátricos principalmente la ansiedad son otro factor de riesgo para presentar una mayor recurrencia en la depresión.
3. Por otro lado, se demostró que el abuso sexual experimentado durante la infancia es un factor que aumenta el riesgo para sufrir un cuadro depresivo recurrente. La Odd Ratio indica que la probabilidad de recurrencia de la persona con un cuadro de DM es 1,64 veces más alta cuando la persona ha sufrido abusos sexuales en su infancia. Por lo que sería importante que los médicos de AP que diagnostiquen un episodio depresivo a edad temprana o recurrente en un corto período de tiempo intenten indagar en la posibilidad de este factor de riesgo para mayor seguimiento y tratamiento especializado.
4. Se encontró que los episodios recurrentes de depresión son frecuentes en pacientes de AP afectando predominantemente a las mujeres quienes presentan una probabilidad tres veces mayor de presentar un cuadro depresivo en comparación con los hombres y por lo tanto de recurrencias a lo largo de su vida. Por lo que se puede considerar que el pertenecer al sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de sufrir recurrencias. El resto de los factores sociodemográficos y estilos de vida no se asociaron con mayor recurrencia de cuadros depresivos.
5. El tiempo de recurrencia objetivado en nuestro estudio entre el primer y el segundo episodio fue de 4,51 años (DE: 3,35) y fue disminuyendo conforme

aumentaba el número de recurrencias. En comparación con el tiempo de recurrencia encontrada en la bibliografía, nuestro tiempo de recurrencia fue mayor. Entre las causas de este hallazgo puede ser el hecho de que nuestro estudio es retrospectivo en el que existe un sesgo por la información obtenida de la historia clínica electrónica.

6. Respecto al tratamiento farmacológico en nuestra muestra, el fármaco más utilizado, como monoterapia, para el primer episodio o sus recurrencias fueron los ISRS. De igual manera en el tratamiento combinado la prescripción más frecuente fueron los ISRS con benzodiazepinas, las mismas que pueden ser relevantes en el éxito terapéutico debido a la presencia de ansiedad o problemas de sueño.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abravanel, B. T., & Sinha, R. (2015). Emotion dysregulation mediates the relationship between lifetime cumulative adversity and depressive symptomatology. *J Psychiatr Res*, *61*, 89-96. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.11.012
- Aihara, M., Ida I Fau - Yuuki, N., Yuuki N Fau - Oshima, A., Oshima A Fau - Kumano, H., Kumano H Fau - Takahashi, K., Takahashi K Fau - Fukuda, M., . . . Mikuni, M. (2007). HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. (0165-1781 (Print)).
- Alonso, J., Petukhova, M., Vilagut, G., Chatterji, S., Heeringa, S., Ustun, T. B., . . . Kessler, R. C. (2011). Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*, *16*(12), 1234-1246. doi:10.1038/mp.2010.101
- Álvarez et al (2014). [Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto. Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad Agencia Evaluación Tecnol Sanit Galicia].
- American Psychiatric, A. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- Andreescu, C., Lenze, E. J., Dew, M. A., Begley, A. E., Mulsant, B. H., Dombrovski, A. Y., . . . Reynolds, C. F. (2007). Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry*, *190*(APR.), 344-349. doi:10.1192/bjp.bp.106.027169
- Andrews. (1995). Bodily shame as a mediator between abusive experiences and depression. *J Abnorm Psychol*, *104*(2), 277-285. doi:10.1037//0021-843x.104.2.277
- Andrews, G., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., & Titov, N. (2010). Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. *PLoS ONE*, *5*(10), e13196. doi:10.1371/journal.pone.0013196
- Ansseau, M., Dierick, M., Buntinx, F., Cnockaert, P., De Smedt, J., Van Den Haute, M., & Vander Mijnsbrugge, D. (2004). High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord*, *78*(1), 49-55. doi:10.1016/s0165-0327(02)00219-7
- Araya, R., Flynn, T., Rojas, G., Fritsch, R., & Simon, G. (2006). Cost-effectiveness of a primary care treatment program for depression in low-income women in Santiago, Chile. *Am J Psychiatry*, *163*(8), 1379-1387. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1379
- Avery, D., & Winokur, G. (1978). Suicide, attempted suicide, and relapse rates in depression. *Archives of General Psychiatry*, *35*(6), 749-753. doi:10.1001/archpsyc.1978.01770300091010
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. In (Vol. 66, pp. 802-813): *Psychosom Med*.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Moller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive, D. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*, *14*(5), 334-385. doi:10.3109/15622975.2013.804195
- Bellon., Moreno-Kustner, B., Torres-Gonzalez, F., Monton-Franco, C., GildeGomez-Barragan, M. J., Sanchez-Celaya, M., . . . predict, D. g. (2008). Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: methodology. *BMC public health*, *8*, 256. doi:10.1186/1471-2458-8-256
- Bernet, C., & Stein, M. (1999). Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Pubmed*, 169-174.

- Bhattacharjee, S., Goldstone, L., Vadiiei, N., Lee, J. K., & Burke, W. J. (2018). Depression Screening Patterns, Predictors, and Trends Among Adults Without a Depression Diagnosis in Ambulatory Settings in the United States. *Psychiatr Serv*, *69*(10), 1098-1100. doi:10.1176/appi.ps.201700439
- Bifulco, A., Moran, P. M., Baines, R., Bunn, A., & Stanford, K. (2002). Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull Menninger Clin*, *66*(3), 241-258. doi:10.1521/bumc.66.3.241.23366
- Birkenhäger, T. K., Geldermans S Fau - Van den Broek, W. W., Van den Broek Ww Fau - van Beveren, N., van Beveren N Fau - Fekkes, D., & Fekkes, D. (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor level in relation to illness severity and episode duration in patients with major depression. (1879-1379 (Electronic)).
- Bockting, C. L., Hollon, S. D., Jarrett, R. B., Kuyken, W., & Dobson, K. (2015). A lifetime approach to major depressive disorder: The contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clin Psychol Rev*, *41*, 16-26. doi:10.1016/j.cpr.2015.02.003
- Bolton, P., Bass, J., Neugebauer, R., Verdelli, H., Clougherty, K. F., Wickramaratne, P., . . . Weissman, M. (2003). Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA*, *289*(23), 3117-3124. doi:10.1001/jama.289.23.3117
- Bosker, F. J., Hartman Ca Fau - Nolte, I. M., Nolte Im Fau - Prins, B. P., Prins Bp Fau - Terpstra, P., Terpstra P Fau - Posthuma, D., Posthuma D Fau - van Veen, T., . . . Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. (1476-5578 (Electronic)).
- Breslau, J., Lane, M., Sampson, N., & Kessler, R. C. (2008). Mental disorders and subsequent educational attainment in a US national sample. *J Psychiatr Res*, *42*(9), 708-716. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.01.016
- Breslau, J., Miller, E., Jin, R., Sampson, N. A., Alonso, J., Andrade, L. H., . . . Kessler, R. C. (2011). A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. *Acta Psychiatr Scand*, *124*(6), 474-486. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01712.x
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*, *395*(10227), 912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D., Fearon, P., & Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. In (Vol. 64, pp. 13-38): Elsevier Inc.
- Bukh, J. D., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2016a). Personality and the Long-Term Outcome of First-Episode Depression: A Prospective 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry*, *77*(6), e704-710. doi:10.4088/JCP.15m09823
- Bukh, J. D., Andersen, P. K., & Kessing, L. V. (2016b). Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression--a prospective 5-year follow-up study. *Psychol Med*, *46*(6), 1151-1161. doi:10.1017/S0033291715002676
- Buoli, M., Cumerlato Melter, C., Caldiroli, A., & Altamura, A. C. (2015). Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? *Hum Psychopharmacol*, *30*(1), 21-27. doi:10.1002/hup.2447
- Burcusa, S. L., & Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*, *27*(8), 959-985. doi:10.1016/j.cpr.2007.02.005
- Butterworth, P., & Rodgers, B. (2008). Mental health problems and marital disruption: is it the combination of husbands and wives' mental health problems that predicts later divorce? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *43*(9), 758-763. doi:10.1007/s00127-008-0366-5
- Cambridge, O. R., Knight, M. J., Mills, N., & Baune, B. T. (2018). The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive

- disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 269, 157-171. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.033>
- Cameron, C., Habert, J., Anand, L., & Furtado, M. (2014). Optimizing the management of depression: primary care experience. In (Vol. 220, pp. S45-S57): Elsevier Ireland Ltd.
- Cannon, D. M., Ichise M Fau - Rollis, D., Rollis D Fau - Klaver, J. M., Klaver Jm Fau - Gandhi, S. K., Gandhi Sk Fau - Charney, D. S., Charney Ds Fau - Manji, H. K., . . . Drevets, W. C. (2007). Elevated serotonin transporter binding in major depressive disorder assessed using positron emission tomography and [11C]DASB; comparison with bipolar disorder. (0006-3223 (Print)).
- Carpentier, P. A., & Palmer, T. D. (2009). Immune influence on adult neural stem cell regulation and function. *Neuron*, 64(1), 79-92. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.038
- Clement, J.-P. (2004). Depression in the elderly patient. *Rev Prat*, 725-733.
- Colich, N. L., Kircanski, K., Foland-Ross, L. C., & Gotlib, I. H. (2015). HPA-axis reactivity interacts with stage of pubertal development to predict the onset of depression. *Psychoneuroendocrinology*, 55, 94-101. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.02.004
- Collins, J. J., Baase, C. M., Sharda, C. E., Ozminowski, R. J., Nicholson, S., Billotti, G. M., . . . Berger, M. L. (2005). The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. In (Vol. 47, pp. 547-557): J Occup Environ Med.
- Colman, I., Naicker, K., Zeng, Y., Ataullahjan, A., Senthilselvan, A., & Patten, S. B. (2011). Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ*, 183(17), 1969-1976. doi:10.1503/cmaj.110676
- Conejo-Ceron, S., Moreno-Peral, P., Rodriguez-Morejon, A., Motrico, E., Navas-Campana, D., Rigabert, A., . . . Bellon, J. A. (2017). Effectiveness of Psychological and Educational Interventions to Prevent Depression in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 15(3), 262-271. doi:10.1370/afm.2031
- Conradi, H. J., de Jonge, P., & Ormel, J. (2008). Prediction of the three-year course of recurrent depression in primary care patients: different risk factors for different outcomes. *J Affect Disord*, 105(1-3), 267-271. doi:10.1016/j.jad.2007.04.017
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Gaynes, B. N., Warden, D., . . . Rush, A. J. (2010). Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. *Ann Clin Psychiatry*, 22(1), 43-55.
- Dávila Hernández, A., González González, R., Liangxiao, M., & Xin, N. (2016). Sinomedical study of the pathophysiology of depression. In (Vol. 10, pp. 9-15): Ediciones Doyma, S.L.
- de Angel, V., Prieto, F., Gladstone, T. R., Beardslee, W. R., & Irrazaval, M. (2016). The feasibility and acceptability of a preventive intervention programme for children with depressed parents: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 17(1), 237. doi:10.1186/s13063-016-1348-7
- Dell'Osso, L., Del Debbio, A., Veltri, A., Bianchi, C., Roncaglia, I., Carlini, M., . . . Piccinni, A. (2010). Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients. *Neuropsychobiology*, 62(4), 207-212. doi:10.1159/000319946
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., Gasquet, I., Kovess, V., Lepine, J. P., . . . Zaslavsky. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. In (Vol. 291, pp. 2581-2590): American Medical Association.
- Drevets, W. C. (2004). Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 6(2), 199-216.
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Bienvenu, O. J., & Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 513-520. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513
- Eisenberger, N. I., Berkman Et Fau - Inagaki, T. K., Inagaki Tk Fau - Rameson, L. T., Rameson Lt Fau - Mashal, N. M., Mashal Nm Fau - Irwin, M. R., & Irwin, M. R. Inflammation-

- induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. (1873-2402 (Electronic)).
- Eysenbach, G., Powell, J., Englesakis, M., Rizo, C., & Stern, A. (2004). Health related virtual communities and electronic support groups: Systematic review of the effects of online peer to peer interactions. In (Vol. 328, pp. 1166-1170): BMJ Publishing Group.
- Foland-Ross, L. C., Kircanski, K., & Gotlib, I. H. (2014). Coping with having a depressed mother: the role of stress and coping in hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in girls at familial risk for major depression. *Dev Psychopathol*, 26(4 Pt 2), 1401-1409. doi:10.1017/S0954579414001102
- Ford, E., Clark, C., McManus, S., Harris, J., Jenkins, R., Bebbington, P., . . . Stansfeld, S. A. (2010). Common mental disorders, unemployment and welfare benefits in England. *Public Health*, 124(12), 675-681. doi:10.1016/j.puhe.2010.08.019
- Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Rodriguez, A., Fernandez, A., Pinto-Meza, A., Vilagut, G., . . . Alonso, J. (2011). Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. *Psychiatr Serv*, 62(2), 152-161. doi:10.1176/ps.62.2.pss6202_0152
- Gabilondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J. M., Fernandez, A., Pinto-Meza, A., & Alonso, J. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord*, 120(1-3), 76-85. doi:10.1016/j.jad.2009.04.016
- Geerlings., Beekman At Fau - Deeg, D. J., Deeg Dj Fau - Van Tilburg, W., & Van Tilburg, W. (2000). Physical health and the onset and persistence of depression in older adults: an eight-wave prospective community-based study. (0033-2917 (Print)).
- Gili, M., Garcia-Toro, M., Vives, M., Armengol, S., Garcia-Campayo, J., Soriano, J. B., & Roca, M. (2011). Medical comorbidity in recurrent versus first-episode depressive patients. *Acta Psychiatr Scand*, 123(3), 220-227. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01646.x
- Gilman, S., & Kawachi, G. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychol Med*, 1341-1355.
- Gilman, S. E., Trinh, N. H., Smoller, J. W., Fava, M., Murphy, J. M., & Breslau, J. (2013). Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychol Med*, 43(2), 303-316. doi:10.1017/S0033291712001080
- Gilman., Kawachi, I., Fitzmaurice, G. M., & Buka, L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychol Med*, 33(8), 1341-1355. doi:10.1017/s0033291703008377
- Gopinath, S., Katon, W. J., Russo, J. E., & Ludman, E. J. (2007). Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J Affect Disord*, 101(1-3), 57-63. doi:10.1016/j.jad.2006.10.023
- Griffiths, K. M., Calear, A. L., & Banfield, M. (2009). Systematic review on Internet Support Groups (ISGs) and depression (1): Do ISGs reduce depressive symptoms? In (Vol. 11): J Med Internet Res.
- Grilo, C. M., Stout, R. L., Markowitz, J. C., Sanislow, C. A., Ansell, E. B., Skodol, A. E., . . . McGlashan, T. H. (2010). Personality disorders predict relapse after remission from an episode of major depressive disorder: a 6-year prospective study. *J Clin Psychiatry*, 71(12), 1629-1635. doi:10.4088/JCP.08m04200gre
- Gum, A. M., King-Kallimanis, B., & Kohn, R. (2009). Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17(9), 769-781. doi:10.1097/JGP.0b013e3181ad4f5a
- Gump, B. B., Matthews, K. A., Eberly, L. E., Chang, Y. F., & Group, M. R. (2005). Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke*, 36(1), 98-102. doi:10.1161/01.STR.0000149626.50127.d0
- Hämäläinen., Kaprio J Fau - Isometsä, E., Isometsä E Fau - Heikkinen, M., Heikkinen M Fau - Poikolainen, K., Poikolainen K Fau - Lindeman, S., Lindeman S Fau - Aro, H., & Aro,

- H. (2001). Cigarette smoking, alcohol intoxication and major depressive episode in a representative population sample. (0143-005X (Print)).
- Hamilton, M. (1960). Hamilton Depression Rating Scale. *Hamilton M. Rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Hammami, S., Hajem S Fau - Barhoumi, A., Barhoumi A Fau - Koubaa, N., Koubaa N Fau - Gaha, L., Gaha L Fau - Laouani Kechrid, C., & Laouani Kechrid, C. (2012). [Screening for depression in an elderly population living at home. Interest of the Mini-Geriatric Depression Scale]. [Dépistage de la dépression chez une population âgée vivant à domicile. Intérêt de la « Mini-Geriatric Depression Scale ». DEP - 20120618]. (0398-7620 (Print)).
- Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *J Abnorm Psychol*, 100(4), 555-561. doi:10.1037//0021-843x.100.4.555
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Hendriks, S. M., Licht, C. M., Nolen, W. A., . . . Beekman, A. T. (2013). Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord*, 147(1-3), 225-231. doi:10.1016/j.jad.2012.11.008
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., & Beekman, A. T. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*, 122(3), 184-191. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., & Beekman, A. T. (2013). Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med*, 43(1), 39-48. doi:10.1017/S0033291712002395
- Harkness, K. L., Bruce, A. E., & Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *J Abnorm Psychol*, 115(4), 730-741. doi:10.1037/0021-843X.115.4.730
- Hasler, G., van der Veen Jw Fau - Tumonis, T., Tumonis T Fau - Meyers, N., Meyers N Fau - Shen, J., Shen J Fau - Drevets, W. C., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. (0003-990X (Print)).
- Hernández Rodríguez, J. (2020). Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas %J Medicentro Electrónica. 24, 578-594.
- Hoertel, N., Blanco, C., Oquendo, M. A., Wall, M. M., Olfson, M., Falissard, B., . . . Limosin, F. (2017). A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression: Results from a national 3-year prospective study. *J Psychiatr Res*, 95, 19-27. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.022
- Joffres, M., Jaramillo, A., Dickinson, J., Lewin, G., Pottie, K., Shaw, E., . . . Canadian Task Force on Preventive Health, C. (2013). Recommendations on screening for depression in adults. *CMAJ*, 185(9), 775-782. doi:10.1503/cmaj.130403
- Karsten, J., Hartman, C. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., . . . Penninx, B. W. J. H. (2011). Psychiatric history and subthreshold symptoms as predictors of the occurrence of depressive or anxiety disorder within 2 years. *The British Journal of Psychiatry*, 198(3).
- Kendler, K. S., Gatz M Fau - Gardner, C. O., Gardner Co Fau - Pedersen, N. L., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. (0002-953X (Print)).
- Kessler. (2012). The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*, 35(1), 1-14. doi:10.1016/j.psc.2011.11.005
- Kessler, Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. In (Vol. 62, pp. 593-602): Arch Gen Psychiatry.
- Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., Hirschfeld, R. M., . . . Wang, P. S. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*, 163(9), 1561-1568. doi:10.1176/ajp.2006.163.9.1561

- Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., Bromet, E., Hwang, I., McLaughlin, K. A., . . . Stein, D. J. (2010). Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*, 27(4), 351-364. doi:10.1002/da.20634
- Kessler, R. C., & Magee, W. J. (1994). Childhood family violence and adult recurrent depression. *J Health Soc Behav*, 35(1), 13-27.
- Kessler., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . National Comorbidity Survey, R. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 289(23), 3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- Kessler., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 34, 119-138. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
- Kiosses, D. N., & Alexopoulos, G. S. (2013). The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. *Psychol Med*, 43(2), 341-350. doi:10.1017/S0033291712000967
- Klineberg, E., Biddle, L., Donovan, J., & Gunnell, D. (2011). Symptom recognition and help seeking for depression in young adults: a vignette study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 46(6), 495-505. doi:10.1007/s00127-010-0214-2
- Knight, M. J., Lyrtzis, E., & Baune, B. T. (2020). The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder. *Compr Psychiatry*, 97, 152147. doi:10.1016/j.comppsy.2019.152147
- Kronfly Rubiano, E., Rivilla Frias, D., Ortega Abarca, I., Villanueva Villanueva, M., Beltrán Martínez, E., Comellas Villalba, M., . . . Barranco Oliver, L. (2015). [Risk of depression in 75 years or older persons, comprehensive geriatric assessment and associated factors in primary care: cross sectional study]. [Riesgo de depresión en personas de 75 años o más, valoración geriátrica integral y factores de vulnerabilidad asociados en Atención Primaria. DEP - 20150207]. (1578-1275 (Electronic)).
- Lamers, F., Vogelzangs N Fau - Merikangas, K. R., Merikangas Kr Fau - de Jonge, P., de Jonge P Fau - Beekman, A. T. F., Beekman At Fau - Penninx, B. W. J. H., & Penninx, B. W. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. (1476-5578 (Electronic)).
- Lasoń, W., Budziszewska B Fau - Basta-Kaim, A., Basta-Kaim A Fau - Kubera, M., Kubera M Fau - Maes, M., & Maes, M. New trends in the neurobiology and pharmacology of affective disorders. (1734-1140 (Print)).
- Laszewska, A., Wancata, J., Jahn, R., & Simon, J. (2020). The excess economic burden of mental disorders: findings from a cross-sectional prevalence survey in Austria. *Eur J Health Econ*, 21(7), 1075-1089. doi:10.1007/s10198-020-01200-0
- Lee, S., Tsang, A., Breslau, J., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Borges, G., . . . Kessler, R. C. (2009). Mental disorders and termination of education in high-income and low- and middle-income countries: epidemiological study. *Br J Psychiatry*, 194(5), 411-417. doi:10.1192/bjp.bp.108.054841
- Leonard, B. E. (1975). Neurochemical and neuropharmacological aspects of depression. *Int Rev Neurobiol*, 18(C), 357-387. doi:10.1016/s0074-7742(08)60039-2
- Leskelä, U. S., Melartin Tk Fau - Lestelä-Mielonen, P. S., Lestelä-Mielonen Ps Fau - Rytälä, H. J., Rytälä Hj Fau - Sokero, T. P., Sokero Tp Fau - Heikkinen, M. E., Heikkinen Me Fau - Isometsä, E. T., & Isometsä, E. T. (2004). Life events, social support, and onset of major depressive episode in Finnish patients. (0022-3018 (Print)).
- Lin, E. H., Katon, W. J., VonKorff, M., Russo, J. E., Simon, G. E., Bush, T. M., . . . Ludman, E. (1998). Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors. *Arch Fam Med*, 7(5), 443-449. doi:10.1001/archfam.7.5.443
- López-León, S., Janssens Ac Fau - González-Zuloeta Ladd, A. M., González-Zuloeta Ladd Am Fau - Del-Favero, J., Del-Favero J Fau - Claes, S. J., Claes Sj Fau - Oostra, B. A., Oostra Ba Fau - van Duijn, C. M., & van Duijn, C. M. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. (1476-5578 (Electronic)).

- López, J. F., Chalmers Dt Fau - Little, K. Y., Little Ky Fau - Watson, S. J., & Watson, S. J. (1998). A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. (0006-3223 (Print)).
- Lorenzetti, V., Allen Nb Fau - Fornito, A., Fornito A Fau - Yücel, M., & Yücel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. (1573-2517 (Electronic)).
- Lorenzo, J. L., Clos, S., Giménez, S., Romero, S., & Barbanoj, M. J. (2004). Acción de los antidepresivos sobre las fases del sueño: componentes tónicos y fásicos. *Vigilia-Sueño*, *16*, 12-28.
- Marcus, M., Westra, H., Katzman, M., & Vermani, M. (2011). Patient Predictors of Detection of Depression and Anxiety Disorders in Primary Care. *Journal of Participatory Medicine*, *3*.
- Martinez-Hernaez, A., DiGiacomo, S. M., Carceller-Maicas, N., Correa-Urquiza, M., & Martorell-Poveda, M. A. (2014). Non-professional-help-seeking among young people with depression: a qualitative study. *BMC Psychiatry*, *14*(1), 124. doi:10.1186/1471-244X-14-124
- Mayer, S. E., Lopez-Duran, N. L., Sen, S., & Abelson, J. L. (2018). Chronic stress, hair cortisol and depression: A prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology*, *92*(March), 57-65. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.020
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Trivedi, M. H., . . . Rush, A. J. (2011). Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol*, *31*(2), 180-186. doi:10.1097/JCP.0b013e31820ebd2c
- Mocking, R. J., Ruhe, H. G., Assies, J., Lok, A., Koeter, M. W., Visser, I., . . . Schene, A. H. (2013). Relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and fatty acid metabolism in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1607-1617. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.01.013
- Moffett, J., & Mill, A. C. (2014). Evaluation of the flipped classroom approach in a veterinary professional skills course. *Adv Med Educ Pract*, *5*, 415-425. doi:10.2147/AMEP.S70160
- Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2005). Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychol Rev*, *112*(2), 417-445. doi:10.1037/0033-295X.112.2.417
- Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2011). Recurrence in major depression: a conceptual analysis. *Psychol Rev*, *118*(4), 655-674. doi:10.1037/a0025190
- Monteso-Curto, P., Ferre-Grau, C., Lleixa-Fortuno, M., Albacar-Rioboo, N., & Lejeune, M. (2014). Diagnosed, identified, current and complete depression among patients attending primary care in southern Catalonia: different aspects of the same concept. *Arch Psychiatr Nurs*, *28*(1), 50-54. doi:10.1016/j.apnu.2013.10.002
- Motivala, S. J., Sarfatti A Fau - Olmos, L., Olmos L Fau - Irwin, M. R., & Irwin, M. R. (2005). Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. (1534-7796 (Electronic)).
- Motter, J. N., Pimontel, M. A., Rindskopf, D., Devanand, D. P., Doraiswamy, P. M., & Sneed, J. R. (2016). Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *189*, 184-191. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.022>
- 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. *Lancet*, *370*(9590), 851-858. doi:10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., . . . Maser, J. D. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*, *156*(7), 1000-1006. doi:10.1176/ajp.156.7.1000

- Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., 3rd, Shear, M. K., Sweet, R. A., & Miller, M. (1996). Comorbid anxiety disorders in late-life depression. *Anxiety*, 2(5), 242-247. doi:10.1002/(SICI)1522-7154(1996)2:5<242::AID-ANXI6>3.0.CO;2-O
- Munce, S. E., Stansfeld, S. A., Blackmore, E. R., & Stewart, D. E. (2007). The role of depression and chronic pain conditions in absenteeism: results from a national epidemiologic survey. *J Occup Environ Med*, 49(11), 1206-1211. doi:10.1097/JOM.0b013e318157f0ba
- Mykletun, A., Bjerkeset, O., Overland, S., Prince, M., Dewey, M., & Stewart, R. (2009). Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*, 195(2), 118-125. doi:10.1192/bjp.bp.108.054866
- Nanni, V., Uher, R., & Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 169(2), 141-151. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020335
- National Clinical Practice, G. (2009). *Depression: Treatment and management of depression in adults*. London, United Kingdom.
- Ng, C. W., How, C. H., & Ng, Y. P. (2016). Major depression in primary care: making the diagnosis. *Singapore Med J*, 57(11), 591-597. doi:10.11622/smedj.2016174
- Nierenberg, A. A., Husain, M. M., Trivedi, M. H., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S. R., . . . Rush, A. J. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med*, 40(1), 41-50. doi:10.1017/S0033291709006011
- Ninan, P. T., Shelton Rc Fau - Bao, W., Bao W Fau - Guico-Pabia, C. J., & Guico-Pabia, C. J. (2014). BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. (1878-4216 (Electronic)).
- Noma, H., Furukawa, T. A., Maruo, K., Imai, H., Shinohara, K., Tanaka, S., . . . Cipriani, A. (2019). Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials. *J Affect Disord*, 250, 419-424. doi:10.1016/j.jad.2019.03.031
- Nutt, D. J. (2002, 2002). *The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression*. [Padrón Municipal. Cifras de Zaragoza 2017-1. Datos demográficos].
- Parker, G., & Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*, 429-436.
- Patel, V., Weiss, H. A., Chowdhary, N., Naik, S., Pednekar, S., Chatterjee, S., . . . Kirkwood, B. R. (2010). Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 376(9758), 2086-2095. doi:10.1016/S0140-6736(10)61508-5
- Patten, S. B. (2013). Major depression epidemiology from a diathesis-stress conceptualization. *BMC Psychiatry*, 13(1), 19. doi:10.1186/1471-244X-13-19
- Patten, S. B., Wang, J. L., Williams, J. V., Currie, S., Beck, C. A., Maxwell, C. J., & El-Guebaly, N. (2006). Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*, 51(2), 84-90. doi:10.1177/070674370605100204
- Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortes, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *REVISTA BIOMÉDICA*, 28(2), 73-98. doi:10.32776/revbiomed.v28i2.557
- Perlis, R. H. (2013). A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 74(1), 7-14. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.007
- Piccinelli, M., & Wilkinson, G. (2000). Gender differences in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 6, 486-492.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. In (Vol. 33, pp. 88-109): Nature Publishing Group.
- Plus, G. C. o. O. P. C. B. (2018). Health Knowledge Database. Madrid.
- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*, 149(8), 999-1010. doi:10.1176/ajp.149.8.999

- Rahman, A., Patel, V., Maselko, J., & Kirkwood, B. (2008). The neglected 'm' in MCH programmes - Why mental health of mothers is important for child nutrition. In (Vol. 13, pp. 579-583): Trop Med Int Health.
- Reger, M. A., Stanley, I. H., & Joiner, T. E. (2020). Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry*, 77(11), 1093-1094. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1060 %J JAMA Psychiatry
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1117-1125. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.004>
- Roca, M., Armengol, S., Garcia-Garcia, M., Rodriguez-Bayon, A., Ballesta, I., Serrano, M. J., . . . Gili, M. (2011). Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr Psychiatry*, 52(1), 26-32. doi:10.1016/j.comppsy.2010.04.011
- Roca, M., Gili, M., Garcia-Garcia, M., Salva, J., Vives, M., Garcia Campayo, J., & Comas, A. (2009). Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord*, 119(1-3), 52-58. doi:10.1016/j.jad.2009.03.014
- Salagre, E., Grande, I., Solé, B., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2018). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 11(1), 48-59. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.006>
- Sanacora, G., Gueorguieva R Fau - Epperson, C. N., Epperson Cn Fau - Wu, Y.-T., Wu Yt Fau - Appel, M., Appel M Fau - Rothman, D. L., Rothman Dl Fau - Krystal, J. H., . . . Mason, G. F. (2004). Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. (0003-990X (Print)).
- Sanacora, G., Mason Gf Fau - Rothman, D. L., Rothman Dl Fau - Behar, K. L., Behar Kl Fau - Hyder, F., Hyder F Fau - Petroff, O. A., Petroff Oa Fau - Berman, R. M., . . . Krystal, J. H. (1999). Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. (0003-990X (Print)).
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. In (Vol. 35, pp. 51-71): Psychiatr Clin North Am.
- Savitz, J., Lucki I Fau - Drevets, W. C., & Drevets, W. C. (2009). 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. (1873-5118 (Electronic)).
- Scheibe, S., Preuschhof, C., Cristi, C., & Bagby, R. M. (2003). Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *Journal of Affective Disorders*, 75(3), 223-235. doi:10.1016/s0165-0327(02)00050-2
- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. In (Vol. 122, pp. 509-522): American Psychiatric Publishing.
- Schulberg, H. C., Katon, W., Simon, G. E., & Rush, A. J. (1998). Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry*, 55(12), 1121-1127. doi:10.1001/archpsyc.55.12.1121
- Shea, A., Walsh C Fau - Macmillan, H., Macmillan H Fau - Steiner, M., & Steiner, M. (2005). Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. (0306-4530 (Print)).
- Siegenthaler, E., Munder T Fau - Egger, M., & Egger, M. (2012). Effect of preventive interventions in mentally ill parents on the mental health of the offspring: systematic review and meta-analysis. (1527-5418 (Electronic)).
- Sim, K., Lau, W. K., Sim, J., Sum, M. Y., & Baldessarini, R. J. (2015). Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19(2). doi:10.1093/ijnp/pyv076
- Simon, G. E. (2000). Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull World Health Organ*, 78(4), 439-445.
- Simon, G. E., Fleck, M., Lucas, R., Bushnell, D. M., & Group, L. (2004). Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1626-1634. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1626
- Siu, A. L., Force, U. S. P. S. T., Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Baumann, L. C., Davidson, K. W., . . . Pignone, M. P. (2016). Screening for Depression in Adults: US

- Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 315(4), 380-387. doi:10.1001/jama.2015.18392
- Sobocki, P., Jonsson, B., Angst, J., & Rehnberg, C. (2006). Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 9(2), 87-98.
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T., . . . Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 157(2), 229-233. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.229
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*, 181(3), 208-213. doi:10.1192/bjp.181.3.208
- Springer, K. W., Sheridan, J., Kuo, D., & Carnes, M. (2003). The long-term health outcomes of childhood abuse. An overview and a call to action. *J Gen Intern Med*, 18(10), 864-870. doi:10.1046/j.1525-1497.2003.20918.x
- Stegenga, B. T., Geerlings, M. I., Torres-Gonzalez, F., Xavier, M., Svab, I., Penninx, B. W., . . . King, M. (2013). Risk factors for onset of multiple or long major depressive episodes versus single and short episodes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 48(7), 1067-1075. doi:10.1007/s00127-012-0626-2
- Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J., & Leichsenring, F. (2014). The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*, 152-154, 65-75. doi:10.1016/j.jad.2013.10.017
- Stewart, W. F., Ricci, J. A., Chee, E., Hahn, S. R., & Morganstein, D. (2003). Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA*, 289(23), 3135-3144. doi:10.1001/jama.289.23.3135
- Stöber G Fau - Heils, A., Heils A Fau - Lesch, K. P., & Lesch, K. P. (1996). Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. (0140-6736 (Print)).
- Tang, A. L., Thomas, S. J., & Larkin, T. (2019). Cortisol, oxytocin, and quality of life in major depressive disorder. *Qual Life Res*, 28(11), 2919-2928. doi:10.1007/s11136-019-02236-3
- ten Doesschate, M. C., Bockting, C. L., Koeter, M. W., Schene, A. H., & Group, D. S. (2010). Prediction of recurrence in recurrent depression: a 5.5-year prospective study. *J Clin Psychiatry*, 71(8), 984-991. doi:10.4088/JCP.08m04858blu
- Thase, M. E., Gelenberg, A., Kornstein, S. G., Kocsis, J. H., Trivedi, M. H., Ninan, P., . . . Keller, M. (2011). Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: results from the PREVENT study. *J Psychiatr Res*, 45(3), 412-420. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.07.009
- Trainor, K., Mallett, J., & Rushe, T. (2013). Age related differences in mental health scale scores and depression diagnosis: adult responses to the CIDI-SF and MHI-5. *J Affect Disord*, 151(2), 639-645. doi:10.1016/j.jad.2013.07.011
- van Loo, H. M., Aggen, S. H., Gardner, C. O., & Kendler, K. S. (2015). Multiple risk factors predict recurrence of major depressive disorder in women. *J Affect Disord*, 180, 52-61. doi:10.1016/j.jad.2015.03.045
- Vuorilehto, Melartin, T., & Isometsa, E. (2005). Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid. *Psychol Med*, 35(5), 673-682. doi:10.1017/s0033291704003770
- Vuorilehto, Melartin, T. K., & Isometsa, E. T. (2009). Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychol Med*, 39(10), 1697-1707. doi:10.1017/S0033291709005182
- Wang, J., Patten, S. B., Currie, S., Sareen, J., & Schmitz, N. (2012). A population-based longitudinal study on work environmental factors and the risk of major depressive disorder. *Am J Epidemiol*, 176(1), 52-59. doi:10.1093/aje/kwr473
- Wang, P. S., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Borges, G., Bromet, E. J., . . . Wells, J. E. (2007). Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *The Lancet*, 370(9590), 841-850. doi:10.1016/s0140-6736(07)61414-7

- Weissman., Wickramaratne P Fau - Nomura, Y., Nomura Y Fau - Warner, V., Warner V Fau - Verdeli, H., Verdeli H Fau - Pilowsky, D. J., Pilowsky Dj Fau - Grillon, C., . . . Bruder, G. (2005). Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. (0003-990X (Print)).
- Whisman, M. A., Tolejko, N., & Chatav, Y. (2007). Social consequences of personality disorders: probability and timing of marriage and probability of marital disruption. *J Pers Disord*, *21*(6), 690-695. doi:10.1521/pedi.2007.21.6.690
- WHO. (2020, 30/01/2020). Depression.
- Whooley, M. A., & Simon, G. E. (2000). Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med*, *343*(26), 1942-1950. doi:10.1056/NEJM200012283432607
- Yiend, J., Paykel, E., Merritt, R., Lester, K., Doll, H., & Burns, T. (2009). Long term outcome of primary care depression. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 79-86. doi:10.1016/j.jad.2009.01.026
- Zunszain, P. A., Anacker C Fau - Cattaneo, A., Cattaneo A Fau - Carvalho, L. A., Carvalho La Fau - Pariante, C. M., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. (1878-4216 (Electronic)). doi:D - NLM: EMS32329 EDAT- 2010/04/22 06:00 MHDA- 2012/01/10 06:00 CRDT- 2010/04/22 06:00 PHST- 2009/12/15 00:00 [received] PHST- 2010/04/07 00:00 [revised] PHST- 2010/04/14 00:00 [accepted] PHST- 2010/04/22 06:00 [entrez] PHST- 2010/04/22 06:00 [pubmed] PHST- 2012/01/10 06:00 [medline] AID - S0278-5846(10)00140-5 [pii] AID - 10.1016/j.pnpbp.2010.04.011 [doi] PST - ppublish

10. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del ensayo: Análisis de los factores de riesgo para la recurrencia de depresión en pacientes con diagnóstico de depresión mayor y que se encuentran en seguimiento en Atención Primaria.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: SHYSSET NUGGERUD

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto de investigación al que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar antes de decidirse con todas las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El objetivo principal de este estudio es conocer los factores de riesgo que pueden desencadenar nuevos episodios de cuadros depresivos con el objetivo de prevenir, a futuro, nuevas posibles recaídas que puedan interferir con la calidad de vida de nuestros pacientes; es por este motivo que nos ponemos en contacto con usted pues su colaboración es necesaria para conseguir estos resultados. Para ello, si nos da su consentimiento se va a revisar su historia clínica para recoger la medicación que está tomando/ha tomado para superar el cuadro depresivo y se le administrará un cuestionario sobre sus datos sociodemográficos.

El cuestionario que se le administrará consiste en una serie de preguntas referentes a su episodio depresivo (o último episodio depresivo si ha tenido más de uno), acontecimientos vitales estresantes que ha podido sufrir, realización de ejercicio físico, consumo de sustancias, etc.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Respecto a considerar participar en este estudio, no va a obtener ningún beneficio individual, el beneficio será la ampliación del conocimiento sobre la prevención de las recurrencias de los episodios depresivos, que es de interés para la sociedad y la comunidad científica.

En los instrumentos utilizados para la recogida de datos de este estudio no hay efectos secundarios ni riesgo en su realización.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón cuya misión es evaluar que se cumplen todos los requerimientos que afectan a sus derechos y a su seguridad.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con los datos facilitados. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

En el caso de que se transmitieran los datos recogidos para el estudio, éstos en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. Esta cesión en caso de producirse sería siempre para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y anonimato como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en este estudio no le supondrá ningún gasto adicional ni tampoco está prevista ninguna compensación económica. Así mismo, los investigadores que llevan a cabo este ensayo clínico lo hacen sin ningún ánimo de lucro y sin recibir ninguna compensación económica por ello.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas científicas para que la comunidad científica sea conocedora de ellos. Además, si usted lo desea se le puede informar de los resultados del estudio (siempre del análisis global, no de los datos individuales). En tal caso lo tendrá que comunicar al equipo investigador. En todo momento se garantiza el anonimato de los participantes en el estudio. Si en futuro hubiera algún estudio en el fuera interesante comparar con los resultados obtenidos en este ensayo, estos datos volverían a utilizarse, garantizando también el anonimato.

Para cualquier duda o aclaración, puede ponerse en contacto con el responsable del ensayo clínico, la Dra. Shysset Nuggerud, en el teléfono 976 55 66 00 del centro de salud Delicias.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECURRENCIA DE DEPRESIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN MAYOR Y QUE SE ENCUENTRAN EN SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA.

Yo, _____

(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio y una copia de la hoja de información.

He hablado con la Dra. Shysset Nuggerud y/o personal del equipo investigador:

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del participante:

Firma del investigador:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

Anexo 2. Dictamen CEICA



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. P118/029

14 de febrero de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/02/2018, Acta Nº 03/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Análisis de los factores de riesgo para la recurrencia de depresión en pacientes con diagnóstico de depresión mayor y que se encuentran en seguimiento en atención primaria

Alumna: Shysset Alejandra Nuggerud Galeas

Directoras: Rosa Magallón Botaya y Bárbara Oliván Blazquez

Versión protocolo: Versión 2.0 09/02/2018

Versión documento de información y consentimiento: Versión 2.0 09/02/2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento informado, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS MARIA
- DNI 03857456B
- Fecha: 2018.02.16
15:34:26 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 3. Cuaderno recogida de datos

Encuesta del estudio de " Análisis de los factores de riesgo para la recurrencia de depresión en pacientes con diagnóstico de depresión mayor y que se encuentran en seguimiento en Atención Primaria"

1. Género:
2. Fecha de nacimiento Edad
3. País de nacimiento:

4. ESTADO CIVIL:

- Casado/a o emparejado/a
- Soltero/a
- Separado/a Divorciado/a
- Viudo/a

5. CONVIVENCIA:

- Domicilio propio solo/a
- Domicilio propio con la pareja
- Domicilio propio con pareja y/o hijos
- Domicilio de familiares
- Domicilio de vecinos o amigos
- Residencia
- Otros (especificar):

6. NIVEL DE ESTUDIOS:

- No sabe leer ni escribir
- No cursado estudios, pero sabe leer y escribir
- Graduado escolar (EGB, ESO, FP I, Grado medio)
- Estudios secundarios (BUP, bachillerato superior, COU, PREU, FP II, Grado superior)
- Estudios universitarios
- Otros (especificar):

7. SITUACIÓN LABORAL:

- Estudiante
- Ama de casa
- Desempleado/a Con subsidio
- Desempleado/a sin subsidio
- Empleado/a
- Empleado/a, pero está de baja laboral (ILT). Fecha inicio (dd/mm/aaaa): - - / - - / - - - -
- Jubilado/a
- Incapacitado/a invalidez permanente

Otros (especificar):

8. TIPO DE CONTRATO EN EL LUGAR DE TRABAJO (SOLAMENTE EMPLEADOS)

- Contrato indefinido
- Contrato temporal de menos de 6 meses
- Contrato temporal de más de 6 meses
- Contrato temporal sin especificar la duración (obra y servicio, o similar)
- Trabaja por su cuenta (autónomos, empresarios, profesionales liberales)
- Otra relación contractual (especificar):

9. ¿A qué actividad laboral se dedica (si está trabajando)?

.....

10. Ingresos familiares mensuales

< 1000 euros..... Entre 1000 y 2000..... >2000.....

11. Actividad física semanal (realiza ejercicio):

< 3 horas/sem..... 5 – 7 horas/sem..... >7 horas/sem.....

12. Consumo de tabaco: número de cigarrillos consumidos generalmente en un día.....

13. Consumo de alcohol:

¿Cuántos vasos de vino consume a la semana?

¿Cuántas cañas de cerveza consume a la semana?

¿Cuántos carajillos consume a la semana?

¿Cuántas copas consume a la semana?

¿Cuántos vermouths consume a la semana?

14. Consumo de drogas: ¿consume habitualmente algún tipo de droga (cannabis, anfetaminas, heroína, cocaína, PCP, alucinógenos, LSD, inhalantes, etc) para “colocarse”, relajarse, sentirse mejor, más activo o alerta?

SI NO A VECES

¿Qué sustancia?

¿Cuántas veces a la semana?

15. Antecedentes Patológicos Psicológicos (Describa) En los acontecimientos familiares especifique quien de su familia ha sido (hermano/a, padre, madre, etc.):

Personales:

Familiares:

16. En su vida cuantos episodios de Depresión cree usted haber tenido; si consideramos que depresión es cualquier episodio menor a dos años:

17. A qué edad sufrió su primer cuadro de depresión:

18. Recuerda el motivo por el cual se desencadenó
.....

19. Actualmente presenta alguno de estos síntomas:

- | | | | |
|-----------------------|---|----|----|
| <input type="radio"/> | Ánimo bajo | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Sentimientos de culpa | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Ideas suicidas | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Problemas para dormir (dificultad para conciliar el sueño,
dormir mucho por el día, despertarse muy pronto y
no lograr volver a dormir, despertarse varias veces por la noche | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Disminución del rendimiento laboral o académico | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Dificulta para concentrarse o una actividad motora disminuida | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Encontrarse más inquieto (jugar con manos, uñas, etc) | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Siente que se encuentra tenso o irritable | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Molestias físicas como boca seca, alteraciones del hábito
intestinal, palpitaciones, dolor de cabeza, suspiros
necesidad de respirar muy seguido, sudoración, etc | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Disminución del apetito, sensación de pesadez,
necesidad del uso de laxantes | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Disfunción sexual, cambios menstruales | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Se encuentra preocupado por su salud | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Disminución de peso | SI | NO |
| <input type="radio"/> | Cree encontrarse deprimido o enfermo | SI | NO |

20. En la escala del 1 al 10 siendo uno leve y 10 el peor cuadro de depresión que ha tenido. El último episodio de depresión que ha presentado en su vida lo consideraría

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

21. Al momento presenta alguna enfermedad Grave física o psicológica:
.....

22. ¿Ha tenido alguna de las siguientes experiencias o problemas durante el último año? Señale la respuesta acorde con su situación.

- | | | |
|--|----|----|
| 1. Ha sufrido usted mismo una enfermedad, lesión o agresión grave | SI | NO |
| 2. Algún familiar cercano ha sufrido una enfermedad, lesión o agresión grave | SI | NO |
| 3. Ha muerto uno de sus padres, hijos o su pareja/cónyuge. | SI | NO |
| 4. Ha muerto un amigo cercano o algún otro familiar (tíos, primos, abuelos). | SI | NO |

- | | | |
|--|----|----|
| 5. Se ha separado a causa de problemas en su matrimonio. | SI | NO |
| 6. Ha roto una relación estable. | SI | NO |
| 7. Ha tenido un problema grave con algún amigo cercano, vecino o familiar. | SI | NO |
| 8. Se ha quedado sin empleo o buscado empleo durante más de un mes sin éxito | SI | NO |
| 9. Le han despedido de su trabajo. | SI | NO |
| 10. Ha tenido una crisis económica grave. | SI | NO |
| 11. Ha tenido problemas con la policía o ha comparecido ante un tribunal. | SI | NO |
| 12. Le han robado o ha perdido algún objeto de valor. | SI | NO |

23. Esta parte trata sobre lo que usted piensa de su familia y amigos. En la familia se incluye tanto a las personas que viven con usted como a las que no. A continuación, aparecen una serie de comentarios acerca de la familia y amigos. Señale la respuesta que corresponde más a su opinión.

- Tengo familiares o amigos que hacen cosas para hacerme feliz:
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos que hacen que me sienta querido/a:
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos con los que puedo contar pase lo que pase:
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos que cuidarían de mí si lo necesitara:
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos que me aceptan tal y como soy:
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos que me dan ánimos y apoyo
Falso A veces Verdadero
- Tengo familiares o amigos que me hacen sentir una parte importante de sus vidas
Falso A veces Verdadero

24. Cuando yo era pequeño/a...

- Creo que sufrí maltrato físico:
Nunca En contadas ocasiones A veces A menudo Con frecuencia
- Creo que sufrí maltrato psicológico:
Nunca En contadas ocasiones A veces A menudo Con frecuencia
- Creo que abusaron de mí sexualmente:
Nunca En contadas ocasiones A veces A menudo Con frecuencia

ESCALA HAMILTON

Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	Ausente	0
	Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado	1
	Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente	2
	Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto	3
	El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea	4
Sensación de culpabilidad	Ausente	0
	Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente	1
	Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones	2
	La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad	3
	Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras	4
Suicidio	Ausente	0
	Le parece que la vida no merece la pena ser vivida	1
	Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	2
	Ideas de suicidio o amenazas	3
	Intentos de suicidio (cualquier intento serio)	4
Insomnio Precoz	Ausente	0
	Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora	1
	Dificultades para dormirse cada noche	2
Insomnio Medio	Ausente	0
	Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	1

	Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)	2
Insomnio Tardío	Ausente	0
	Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero vuelve a dormirse	1
	No puede volver a dormirse si se levanta de la cama	2
Trabajo y Actividades	Ausente	0
	Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones	1
	Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación	2
	Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad	3
	Dejó de trabajar por la presente enfermedad	4
Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	Ausente	0
	Ligero retraso en el diálogo	1
	Evidente retraso en el diálogo	2
	Diálogo difícil	3
	Incapacidad para expresarse / Torpeza absoluta	4
Agitación Psicomotora	Ausente	0
	Juega con sus dedos	1
	Juega con sus manos, cabellos, etc.	2
	No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	3
	Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos	4
Ansiedad Psíquica	No hay dificultad	0
	Tensión subjetiva e irritabilidad	1
	Preocupación por pequeñas cosas	2

	Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla	3
	Terrores expresados sin preguntarle	4
Ansiedad Somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc.; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)	Ausente	0
	Ligera	1
	Moderada	2
	Grave	3
	Incapacidad	4
Síntomas somáticos gastrointestinales	Ninguno	0
	Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	1
	Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	2
Síntomas somáticos generales	Ninguno	0
	Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad	1
	Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se califica 2	2
Síntomas genitales (tales como: pérdida de la libido y trastornos menstruales)	Ausente	0
	Débil	1
	Grave	2
Hipocondría	Ausente	0
	Preocupado de sí mismo (corporalmente)	1
	Preocupado por su salud	2
	Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.	3
	Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana	0

Pérdida de peso (Completar A o B)	Pérdida de peso de más de 500 g en una semana	1
	Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)	2
Insight (conciencia de enfermedad)	Se da cuenta de que está deprimido y enfermo	0
	Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.	1
	Niega que esté enfermo	2



Certificamos que

Shysset Alejandra Nuggerud Galeas

ha presentado el proyecto con título:

Análisis de los factores de riesgo para la recurrencia de depresión en pacientes con diagnóstico de Depresión Mayor y que se encuentran en seguimiento en Atención Primaria

en la actividad *Foro de Investigación: Becas para Tesis Doctorales Isabel Fernández* realizada en el marco del congreso.

Málaga, 11 de mayo de 2019


Amparo Vargas-Machuca
Presidenta Comité Científico


David Godoy
Presidente Comité Organizador

XXXIX Congreso semFYC



DEL 9 AL 11 DE MAYO DE 2019
MÁLAGA

Con la familia y su comunidad

Secretaría técnica

 CONGRESOS Y EDICIONES SEMFYC

Congresos y Ediciones semFYC
Carrer del Pi 11, pl. 2ª, Of. 13
08002 Barcelona
Tel. 93 317 71 29
Fax. 93 318 69 02
congresos@semfyc.es

www.congresodelasemfyc.com •  [congresosemfyc](https://www.facebook.com/congresosemfyc) •  [@MLGsemFYC](https://twitter.com/MLGsemFYC) •  

Anexo 5. Difusión de resultados en Congresos



This is to certify that

Alejandra Aguilar-Latorre

Presented a Short Oral Communications abstract entitled:

**ANALYSIS OF DEPRESSIVE EPISODES AND THEIR
RECURRENCE IN A COHORT OF PRIMARY CARE PATIENTS:
DIFFERENCES BY GENDER**

S. Nuggerud-Galeas ¹, B. Valle-Salazar ², A. Aguilar-Latorre ³, R. Magallón-Botaya ⁴, F. Coca-Villalba ⁵, I. Bosch-Frigola ⁵, A. Sáez-Benito Suescun ⁶, L. Sáez-Benito Suescun ⁶, N. Berenguer-Torrijo ⁶, B. Oliván-Blázquez ⁷

¹University of Zaragoza, Medicine- Psychiatry and Dermatology, Zaragoza, Spain;²Aragon Health Service, Primary Health Care, Zaragoza, Spain;³Aragon Institute for Health Research IIS Aragón, Psychology and Sociology, Zaragoza, Spain;⁴Aragon Institute for Health Research IIS Aragón, Medicine- Psychiatry and Dermatology, Zaragoza, Spain;⁵San Jorge University, Business Administration and Management, Villanueva de Gállego, Spain;⁶San Jorge University, Pharmacy Department, Villanueva de Gállego, Spain;⁷University of Zaragoza, Psychology and Sociology, Zaragoza, Spain.

At

The 19th WPA World Congress of Psychiatry

Lisbon, Portugal
21-24 August, 2019

Helen Herrman
President, WPA

Norman Sartorius
Chairperson, Scientific
Committee



This is to certify that

Alejandra Aguilar-Latorre

Presented a Poster abstract entitled:

ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT AND ITS COST IN RELATION TO DEPRESSIVE EPISODES AND ITS RECURRENCE IN PRIMARY HEALTH CARE PATIENTS

I. Bosch-Frigola ¹, F. Coca-Villalba ¹, A. Sáez-Benito Suescun ², L. Sáez-Benito Suescun ², B. Oliván-Blázquez ³, R. Magallón-Botaya ⁴, S. Nuggerud-Galeas ⁵, B. Valle-Salazar ⁶, A. Aguilar-Latorre ⁷, N. Berenguer-Torrijo ²

¹San Jorge University, Business Administration and Management, Villanueva de Gállego, Spain; ²San Jorge University, Pharmacy Department, Villanueva de Gállego, Spain; ³University of Zaragoza, Psychology and Sociology, Zaragoza, Spain; ⁴Aragon Institute for Health Research IIS Aragón, Department of Medicine- Psychiatry and Dermatology, Zaragoza, Spain; ⁵University of Zaragoza, Department of Medicine- Psychiatry and Dermatology, Zaragoza, Spain; ⁶Aragon Health Care, Primary Health Care, Zaragoza, Spain; ⁷Aragon Health Research Institute IIS Aragón, Psychology and Sociology, Zaragoza, Spain.

At

The 19th WPA World Congress of Psychiatry

Lisbon, Portugal
21-24 August, 2019

Helen Herrman
Helen Herrman
President, WPA

Norman Sartorius
Norman Sartorius
Chairperson, Scientific
Committee



We hereby confirm that the following abstract was presented at the European Conference of Family Doctors, held virtually, December 16 - 19, 2020:

ID - Title:

ID 521 - Factors associated with depressive episode recurrences in primary care: case-control study.

Authors, Institutions:

Shysset Nuggerud-Galeas¹⁾, Bárbara Oliván Blázquez²⁾, M^ª Cruz Pérez-Yus²⁾, Begoña Valle-Salazar¹⁾, Alejandra Aguilar-Latorre¹⁾, Rosa Magallón-Botaya¹⁾
¹⁾Health Research Institute of Aragón., Zaragoza, Spain
²⁾Psychology and Sociology Department, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Presenting author(s):

Bárbara Oliván Blázquez

Form of presentation:

Lecture / Vortrag

On behalf of Scientific Committee
 Conference Secretariat

RESEARCH ARTICLE

Analysis of depressive episodes, their recurrence and pharmacologic treatment in primary care patients: A retrospective descriptive study

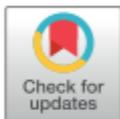
Shyset Nuggerud-Galeas¹✉, Loreto Sáez-Benito Suescun^{2†}, Nuria Berenguer Torrijo^{2†}, Ana Sáez-Benito Suescun^{2†}, Alejandra Aguilar-Latorre^{1†}, Rosa Magallón Botaya^{1,3}✉, Bárbara Oliván Blázquez^{1,4}

1 Institute for Health Research Aragón, Zaragoza, Spain, **2** University San Jorge, Zaragoza, Spain, **3** Department of Medicine, Psychiatry and Dermatology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain, **4** Department of Psychology and Sociology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

✉ These authors contributed equally to this work.

† These authors also contributed equally to this work.

* med000764@gmail.com, rosamaga@unizar.es



OPEN ACCESS

Citation: Nuggerud-Galeas S, Sáez-Benito Suescun L, Berenguer Torrijo N, Sáez-Benito Suescun A, Aguilar-Latorre A, Magallón Botaya R, et al. (2020) Analysis of depressive episodes, their recurrence and pharmacologic treatment in primary care patients: A retrospective descriptive study. PLoS ONE 15(5): e0233454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454>

Editor: Angela Lupattelli, University of Oslo, NORWAY

Received: December 30, 2019

Accepted: May 5, 2020

Published: May 21, 2020

Copyright: © 2020 Nuggerud-Galeas et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are available upon request due to ethical concerns about sharing data on individuals with mental health disorders. Additionally, the database may potentially identify patients through the city and health centers examined in this study. For data access, interested researchers may contact the corresponding author or Dr Yolanda López del Hoyo, member of the commission of the department of psychology and

Abstract

Background

Depression is one of the most prevalent health problems, frequently being a medium- and long-term condition, with a high comorbidity rate and with frequent relapses and recurrences. Although numerous studies have compared the effectiveness of specific antidepressant therapy drugs and have assessed relapses, scientific evidence on the relationship between pharmacologic treatments and recurrence is scarce. The objective of this study is to describe depressive episodes in a primary care patient cohort, the percentage of depression recurrences and the administered pharmacologic treatment, from a naturalistic perspective.

Methods

Retrospective descriptive study. 957 subjects were included. The dependent variable was a depression diagnosis and independent variables were: gender, age at time of data collection; age of onset, first-episode treatment, number of recurrences, age at recurrences, treatment prescribed for recurrences using therapeutic groups categorization.

Results

Recurrences are frequent, affecting more than 40% of the population. In the first episode, 13.69% of the patients were not prescribed pharmacological treatment, but this percentage decreased over the following depression episodes. 80.9% of the patients who did not receive drug treatment in the first depression episode did not experience subsequent episodes. Monotherapy, and specifically, SSRIs were the most frequently prescribed treatment

sociology of the University of Zaragoza (contact via yolandal@unizar.es).

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

option for all depressive episodes. Regards the combined pharmacologic treatment, the most frequent drug combinations were SSRIs and benzodiazepines.

Limitations

In order to increase the power of results, the statistical analysis was performed using therapeutic groups categorization, not individually analyzing each drug and dose.

Conclusions

Depressive episode recurrence is frequent in primary care patients. Further studies having a prospective design are needed in order to expand on this issue.

Introduction

Depression is one of the most prevalent health problems in primary care, [1–3] and is one of the four medical conditions causing the largest number of disabilities [1,4,5]. Women typically have a two-fold increased risk of major depression as compared to men [6], and the peak age of risk for the first onset of a major depressive episode (including bipolar depression) is estimated to range from mid-late adolescence to the early 40s [7]. It is also the most expensive mental disorder, accounting for 1% of the Gross Domestic Product (GDP) of the European Union [8–10]. This mental health problem is often a medium- and long-term condition, having a high comorbidity rate [11,12].

Major depressive disorder (MDD) is highly recurrent [2,3,13], making the prevention of depressive relapse and recurrence depression one of the most important challenges to its management [14]. The ‘MacArthur Research Network on the Psychobiology of Depression’ proposed operational criteria for the constructs of response, remission, recovery, relapse and recurrence [3,15,16] as guidance for the field. According to these criteria, remission occurs when symptoms have largely normalized and the patient can be considered well for a given period of time (often defined as two months or longer), and precedes both recovery and recurrence. Relapse suggests the reemergence of depression symptoms (presumably part of the depressive episode) following some degree of remission but preceding recovery; and recurrence implies the onset of a new depression episode following an extended period of remission, sufficiently long so as to assume that recovery had taken place.

Recurrences occur frequently [17,18]. Individuals suffering from an initial depressive episode have a 40% to 60% chance of experiencing a subsequent episode; individuals with 2 episodes have approximately 60% to 70% possibility; and for individuals experiencing three episodes, the risk is up to 90% [3,17,19,20]. The mean time of the recurrence following the initial episode is approximately three years, and subsequent episodes usually appear after 1 or 1.5 years. Recurrence risk is higher during the initial months following recovery [19]. Subsequently, mean time of recurrence progressively decreases, and length of recovery increases; in a study [21] performed on a Dutch population, patients suffering from major depression who recovered presented a cumulative recurrence range of 13% in 5 years, 23% in 10 years and 42% in 20 years, respectively.

Previous bibliographies have highlighted certain factors involved in the recurrence of depression, such as the severity of major depression episodes (MDE) [22,23]; the number of depressive episodes experienced [22–24], early age of onset of first MDE [22], comorbidity

with axis I and axis II psychiatric pathology [22]; change in the size of specific brain areas [25]; immunologic irregularities [26]; history of suicide attempts [22]; family history of depression [27]; concurrent physical health problems and psychosocial difficulties [28]; stressful life events [29], and female gender and older age [22].

As for drug therapy, interruption of antidepressant treatment when in remission from the depressive episode leads to a risk of recurrence in 40–50% of the patients, whereas maintaining the treatment for 6 to 12 months after remission reduces this risk to 13–20% [30–32].

Although many studies have compared the effectiveness of specific antidepressant therapy drugs and have assessed relapses, there is little scientific evidence regarding the relationship between pharmacologic treatments and recurrence. To our knowledge, no studies have analyzed the relationship between antidepressant pharmacologic strategies and depression recurrence. Only a few meta-analyses include studies of specific drugs versus placebo, obtaining inconclusive conclusions [33–35]. Therefore, there is insufficient knowledge on the association between the different classes and combinations of psychoactive drugs and the occurrence of such relapses and recurrences.

Primary health care services are the ideal setting for carrying out recurrence prevention strategies. More than 80% of all patients suffering from depression are currently managed by primary health care and drug therapy is the first-line treatment. So, antidepressant consumption has increased over recent years in Europe [36,37]. Antidepressant use has been reported to be higher in women and it tends to increase with age [38], with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) being the top choice, according to clinical practice guidelines [39].

Therefore, the aim of this study is to describe depressive episodes in a primary care patient cohort, the percentage of depression recurrences and the administered pharmacologic treatment, from a naturalistic perspective. This article provides comprehensive insights into antidepressant trends and patterns over a 16-year period, considering the recurrence of depressive episodes.

Methods

Design

Retrospective observational cohort study.

Study population and sample size

Data were obtained from the clinical histories of patients over the age of 18 at a primary care center in Zaragoza (Spain) between October 2017 and February 2018. This health care center attends to 18,875 patients. From this population, patients were selected based on the following inclusion criteria: 1) Aged 18 and over; 2) having been diagnosed with major depression (codified as depressive disorder according to the World Organization of Family Doctors (WONCA) ICPC-2) diagnosed by his/her primary care physician between 2001 and 2017. Exclusion criteria were: 1) Database inconsistencies; 2) having a clinical history of less than two years at the time of the study; 3) having a severe psychiatric disorder comorbidity (schizophrenia or bipolar disorder); 4) presenting dysthymia and 5) patients referred to and followed up on by the psychiatric unit.

The population cared for in this health center is aged, having an aging rate of 224.65%, an over-aging rate of 17.53%, and with 22.05% being immigrants. The percentage of males is 47.60%, having a mean age of 45 years and 10 months, whereas women account for 52.40%, with a mean age of 48 years and 10 months. The percentage of the population aged 25 and younger is 21.25% and those over the age of 60 account for 27.2% [40].

The sample size included 957 subjects meeting the selection criteria. [Fig 1](#) shows the flowchart of the sample size.

Study variables and data collection

Data were collected retrospectively from the computerized clinical histories of all primary care patients assigned to the selected health care center. The dependent variable was the depression diagnosis (The P76 International Classification of Primary Care 2nd edition (ICPC-2) code of the World Organization of Family Doctors (WONCA) was used). The definition of recurrence created by Frank et al. and followed in various studies [3,14,16,17] has been used. Therefore, recurrence is considered to be a diagnosis made by the family physician, for a new depression episode (after having suffered an initial episode) in the case in which there was a previous remission of a sufficient duration so as to assume that recovery had occurred. A minimum period of 6 months following the end of treatment, according to the computer-based clinical history, was considered for the definition of a recurrence episode. Since this is a retrospective study, no validation has been conducted for the diagnosis made by the family physician.

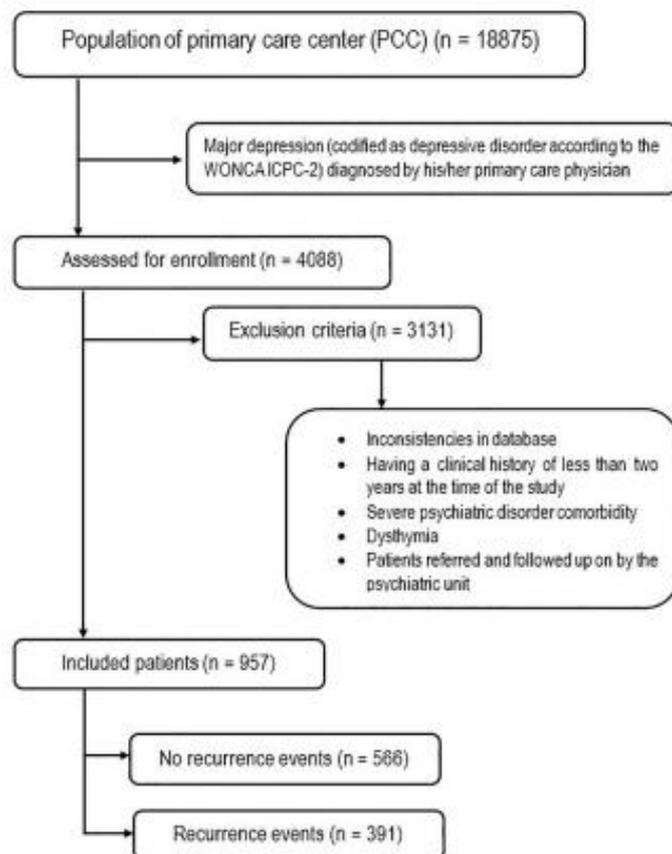


Fig 1. Flowchart of the sample.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.g001>

Independent variables were gender, age at time of data collection, age of onset, first-episode treatment prescription and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) drug code, recurrence and number of recurrences, age at recurrences, treatment prescribed for recurrences and drug ATC code, and time to recurrences. Pharmacologic treatment has been grouped according to therapeutic group (ATC classification) [41] and is shown in Table 1. Benzodiazepines were collected, despite not being antidepressants, since they are frequently prescribed for this psychopathology. Using the patient's clinical history, it is possible to determine if the prescription is collected from the community pharmacies, so the family physician can assess the therapeutic adherence and intervene when considered necessary. In cases in which the family physician did not prescribe any pharmacological treatment, based on his/her clinical criteria, this has also been noted.

These variables were collected retrospectively from 2018 to 2001. The cut-off point was 2001, since this was the year as of which the computer-based clinical history was available and fully established at this health center. Given the universal nature of the health system and the absence of other primary health care providers, the data obtained in the study is considered to be representative of almost 100% of the population that met the study's inclusion criteria.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the sample was conducted using means and standard deviations for continuous data and frequencies and percentages for categorical data. The following non-parametric tests (Shapiro-Wilk test p -value < 0.001) were used to analyze the relationship

Table 1. Pharmacologic treatment according to therapeutic group (ATC classification).

Therapeutic group	Active ingredient
Benzodiazepines	Alprazolam/Trankimazin, Bentazepam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate Dipotassium, Diazepam, Midazolam, Ketazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Piracetam, Tepazepam, Halazepam/Flurazepam
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine
Tricyclic Antidepressants (TCAs)	Clomipramine, Imipramine, Amitriptyline, Tianeptine, Doxepine, Nortriptyline
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)	Desvenlafaxine, Duloxetine, Venlafaxine
Norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs)	Reboxetine
Heterocycles	Mianserin, Maprotiline
Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRIs)	Bupropion
Serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs)	Trazodone
Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs)	Mirtazapine
Melatonin receptor agonist (MRA)	Agomelatine
Serotonin activity modulator (SMS)	Vortioxetine
Hypnotics	Zolpidem
Antiepileptic	Topiramate
Typical Neuroleptics	Levomepromazine, Haloperidol, Trifluoperazine
Atypical Neuroleptics	Quetiapine, Risperidone, Olanzapine
Non-specific drugs	Melitracen/flupentixol, Deanol/heptaminol, Vitamin B complex, Piridoxine/Sulbutiamine, Levosulpiride/sulpiride, Gabapentin

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.t001>

between demographic variables and recurrence apparition (yes/no) and the number of recurrences: Mann–Whitney U and Kruskal Wallis for numerical variables, and Chi-square and Fisher tests for categorical ones. Pharmacologic treatments were grouped into ATC categories to provide a more robust analysis.

Ethical considerations

The authors declare that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 2008. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (Spain) (PI18/029) and by the Aragón Health Service. The database of the pharmacological treatment was facilitated anonymously by the Aragon Healthcare Department. This study forms a part of another study whose main objective is to analyze the risk factors for the recurrence of a major depression episode included in the literature and specifying the weight of each of these in a sample of subjects that have experienced a major depression episode during their life. Patients wishing to participate were requested to sign an informed consent form for data collection via questionnaire.

Results

A total of 957 subjects were diagnosed with major depression during the study period. Of these, 708 (73.98%) were women and 249 (26.02%) were men. Their mean age was 60.95 years (SD: 17.33). As for the number of recurrences, more than half, 59.1% (566 patients) did not have recurrence events, while 40.9% (391 patients) experienced a second depressive episode. A third depression diagnosis took place in 14.8% (142 patients) and 3.8% (36 subjects) experienced a fourth depression event. Therefore, of the patients having a second episode of depression, 36.31% experienced a third event, and of these, 25.32% had a fourth depression diagnosis. The p-value (*tendency*) revealed an increase in age as the number of recurrences increased ($p(\textit{tendency}) < 0.001$). The mean time between the first and second episodes was 4.51 years (SD: 3.35), 3.75 years (SD: 2.23) between the second and third episodes, and 3.53 years (SD: 2.23) between the third and fourth episodes. Significant differences were found between men and women, both in number of recurrences and percentage of subjects suffering from depression recurrences. The number of recurrences and age of first episode are higher for women. All of these differences are shown in [Table 2](#).

Table 2. Differences between men and women in number of recurrences; mean age at diagnosis of depressive episodes and time to recurrences.

	N (men / women)	MEN% / Mean (SD)	WOMEN% / Mean (SD)	p-value
Number of recurrences	249/708	0.48 (0.73)	0.63 (0.85)	0.022
1 st recurrence (%)	88/303	35.34%	42.79%	0.040
2 nd recurrence (%)	28/114	11.24%	16.10%	0.064
3 rd recurrence (%)	4/32	1.60%	4.51%	0.038
Age 1 st at diagnosis	249/708	49.89 (17.62)	52.95 (17.10)	0.017
Age 2 nd at diagnosis	88/303	55.78 (18.33)	58.42 (16.35)	0.280
Time between 1 st and 2 nd diagnosis	88/303	4.97 (3.78)	4.37 (3.21)	0.268
Age at 3 rd diagnosis	28/114	62.64 (17.83)	61.61 (15.47)	0.667
Time between 2 nd and 3 rd diagnosis	28/114	3.57 (2.55)	3.79 (2.59)	0.589
Age at 4 th diagnosis	4/32	59.25 (20.10)	63.97 (13.48)	0.752
Time between 3 rd and 4 th diagnosis	4/32	3.75 (3.20)	3.50 (2.15)	0.942

Statistic used: Mann–Whitney U (Chi square and Fisher test were used for the percentage of subjects suffering a first, second or third recurrence).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.t002>

In the first episode, 13.69% of the patients were not prescribed pharmacological treatment, based on the criteria of their family physician; 45.45% were prescribed drugs for depression treatment in monotherapy, and 40.86% were prescribed polytherapy drug treatment. As for the patients who were not prescribed drug treatment in the first depression episode, their percentage rose to 13.69%, but it decreased over the following depression episodes. 80.9% of the patients who did not receive drug treatment in the first depression episode did not experience subsequent episodes; 16% experienced one subsequent episode and 3.1% experienced two subsequent episodes.

As for pharmacologic treatment, SSRIs and benzodiazepines, specifically paroxetine, escitalopram and lorazepam were the most frequently prescribed drugs for all depression episodes. This latter drug was prescribed mainly in combination with other medications. Paroxetine was prescribed to 27.48% of the patients in their first episode, to 26.11% in their second, to 25.92% in their third and 26.66% in their fourth episode. Escitalopram was prescribed to 14.048% of the patients in the first episode, to 18.61% in the second, to 26.67% in the third and to 26.66% in the fourth episode.

As for anxiolytics, the second therapeutic group prescribed as a complementary antidepressant treatment, lorazepam was prescribed to 26.27% of the patients in the first episode, to 21.66% in the second, to 21.48% in the third and to 23.33% in the fourth episode.

Monotherapy, and specifically, SSRIs were the most frequently prescribed treatment option for all depressive episodes. In all depression episodes, patients were mainly treated with a SSRI. Benzodiazepines and SNRIs were also prescribed slightly more often than the other therapeutic groups. No prescriptions of NRI, MRA or typical neuroleptics were prescribed in monotherapy.

As for combined pharmacologic treatment, in the first depression episode, a total of 50 different drug combinations were found: 29 combinations of drugs and 21 combinations of three medicines. There were 13 drug combinations prescribed to 86.96% of the patients via polytherapy. In the other depression episodes, the number of combinations was lower. The most frequent drug combinations were SSRIs and benzodiazepines. Tables 3–5 describe all types of treatments, both in monotherapy and polytherapy, for each depression episode.

Discussion

The results of this retrospective cohort study reveal a percentage of the population in which recurrence of depressive episodes occurs frequently. In our study, 40% of all patients suffered at least one recurrence. The study by Solomon et al. [20] revealed higher numbers; 66% of the subjects having an initial depression episode experienced at least one recurrence during 10 years of follow up. Other studies [16,19,42] however, have suggested a lower prevalence, with recurrences taking place in approximately 33%, a figure which is more in line with our study.

As for the age in which the depression episodes were diagnosed, we have found high figures, given that the mean age at first diagnosis for men is 49.89 (SD: 17.62) and 52.95 in women

Table 3. Description (frequency and percentage) of treatment types (non-pharmacologic, monotherapy and polytherapy) for each depressive episode.

Treatment	1 st episode Frequency (%) N = 957	2 nd episode Frequency (%) N = 391	3 rd episode Frequency (%) N = 142	4 th episode Frequency (%) N = 36
Non-pharmacologic	131 (13.69%)	31 (7.92%)	7 (4.93%)	6 (16.66%)
Monotherapy	435 (45.45%)	206 (52.69%)	83 (58.45%)	19 (52.78%)
Polytherapy	391 (40.86%)	154 (39.39%)	52 (36.62%)	11 (30.56%)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.t003>

Table 4. Description (frequency and percentage) of pharmacologic treatment (ATC category) in monotherapy for each depression episode.

Pharmacologic treatment	1 st episode Frequency (%) N = 435	2 nd episode Frequency (%) N = 206	3 rd episode Frequency (%) N = 83	4 th episode Frequency (%) N = 19
Benzodiazepine	47 (10.76%)	18 (8.74%)	6 (7.23%)	2 (10.53%)
SSRI	290 (66.66%)	138 (66.99%)	55 (66.27%)	11 (57.89%)
TCA	9 (2.06%)	2 (0.97%)	1 (1.20%)	1 (5.26%)
SNRI	40 (9.15%)	21 (10.19%)	15 (18.07%)	2 (10.53%)
Heterocycle	5 (1.14%)	1 (0.49%)		
NDRI	3 (0.69%)	1 (0.49%)		
SARI	2 (0.46%)	4 (1.94%)	4 (4.82%)	1 (5.26%)
NaSSA	13 (2.97%)	9 (4.37%)		1 (5.26%)
SMS	1 (0.23%)	1 (0.49%)		1 (5.26%)
Hypnotic	3 (0.69%)	5 (2.43%)		
Anti-epileptic		1 (0.49%)	1 (1.20%)	
Atypical neuroleptics	3 (0.69%)	1 (0.49%)		
Non-specific medicines	19 (4.35%)	4 (1.94%)	1 (1.20%)	

SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; TCA, Tricyclic Antidepressants; SNRI, Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NDRI, Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors; SARI, Serotonin antagonist and reuptake inhibitors; NaSSA, Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; SMS, Serotonin activity modulator.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.t004>

Table 5. Description (frequency and percentage) of combined pharmacologic treatment (ATC classification) for each depressive episode.

Pharmacological polytherapy	1 st episode Frequency (%) N = 391	2 nd episode Frequency (%) N = 154	3 rd episode Frequency (%) N = 52	4 th episode Frequency (%) N = 11
Combination of 2 drugs				
SSRI+ benzodiazepine	218 (55.76%)	79 (51.3%)	28 (53.85%)	8 (72.73%)
SSRI+ non-specific medicine	16 (4.10%)			
SSRI+ NaSSA	6 (1.53%)	4 (2.60%)	4 (7.69%)	
SSRI+ hypnotic	15 (3.83%)			
TCA + Benzodiazepine	8 (2.05%)			
SNRI + Benzodiazepine	32 (8.18%)	14 (9.09%)	4 (7.69%)	
SNRI+NaSSA		5 (1.95%)		
Heterocycle + Benzodiazepine	4 (1.02%)			
Nonspecific medicine + Benzodiazepine	8 (2.05%)			
NaSSA + Benzodiazepine	5 (1.28%)			
SARI + Benzodiazepine		4 (2.60%)		
Benzodiazepine + Benzodiazepine	7 (1.79%)	4 (2.60%)		
Combination of 3 drugs				
SSRI + 2 Benzodiazepine	12 (3.07%)			
SSRI + non-specific medicines + Benzodiazepine	5 (1.28%)			
SNRI + NaSSA + Benzodiazepine	4 (1.02%)			
SSRI + hypnotic + Benzodiazepine		4 (2.60%)		
Other combinations with a frequency < = 3 subjects	51 (13.04%)		16 (30.77%)	3 (27.27%)

SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; TCA, Tricyclic Antidepressants; SNRI, Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SARI, Serotonin antagonist and reuptake inhibitors; NaSSA, Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233454.t005>

(SD: 17.10). In the study by Kessler and Bromet [6], the WHO World Mental Health (WMH) survey revealed that the median retrospectively-reported age of onset of depression episodes was the mid-20s, with the interquartile range indicating that across all countries, the peak risk period for the onset of MDD ranged from mid-late adolescence to the early 40s. In a study by Bockting et al [3], based on the World Mental Health Survey Initiative Version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI), the median age of onset (i.e., 50th percentile of the age-of-onset distribution) was the 30s for mood disorders. However, of the high income countries, Spain has one of the latest median ages of onset, at 30.0 years [6]. However, there may be other causes for this, including the failure of family physicians to diagnose younger patients, given the high population of immigrants in the healthcare system who are older [40], or since there may have been prior episodes that were not considered and that may have been omitted when transferring the clinical histories to electronic means due to patient mobility between health centers. As for the failure to diagnose, under-diagnosis and a difficulty of diagnosis occur in primary healthcare centers [43,44], since it is based on criteria and often not on very specific symptoms, which may be difficult to recognize by poorly trained professionals [45,46]. Although the most common stage of onset for mood disorders occurs during early adulthood (specifically, at the age of 30) [2], young adults do not tend to seek out health assistance given the related social stigma [47] or, in the case of young men from deprived backgrounds, they often fail to recognize a mental health problem and are less likely to suggest visiting a doctor than women [48].

In our research, the mean time between the first and second episode was 4.51 years (SD: 3.35), and this period was lower as the number of recurrences increased. This tendency has been seen previously in the bibliography, although the mean time of recurrence was lower, approximately 3 years for the time between the first and second episode and 1 to 1.5 years for subsequent episodes (Solomon et al., 2000). Additional research on the role of age as a sociodemographic factor is necessary, since in our study, a positive relationship was found between the number of recurrences and age, while in a review of naturalistic cohort studies [16], no association was found between this factor and the possibility of recurrence.

As for patients who are not prescribed drug treatment, this decision, made by the family physician, to not prescribe anything, may be related to the severity of the depressive episode, since disorder severity has been correlated with the probability of treatment [49]. In addition, clinical practice guidelines [32,50] have established recommendations for gradual treatment, based on scientific evidence; they recommend that the onset of intervention be the less intrusive of those that have been proven effective. In the computerized clinical history, the severity of the depression episode is not included. Therefore, it has been impossible to analyze whether these patients who did not receive pharmacological treatment were those having the mildest symptomatology. A high percentage of these patients, (over 80%), however, did not experience recurrence.

According to current recommendations for antidepressants in patients suffering from unipolar depression [39], SSRIs and SNRI, more recently Duloxetine, Venlafaxine, and Desvenlafaxine, are the first line of treatment. These antidepressants were the most frequently consumed in our sample of patients, so we can assume that treatment for depression in primary care is consistent with clinical practice guideline recommendations.

Despite scientific evidence on the effectiveness and safety of these treatments, few studies have analyzed the relationship between antidepressant treatment and the recurrence of depression. In a meta-analysis conducted to establish the effectiveness of antidepressant treatment in preventing recurrence, 37 studies were analyzed, with 7,253 patients and comparing 24 different antidepressants with placebo. In 35 of these studies, antidepressant treatment was more effective than the placebo at preventing recurrence (RR = 2.03, CI 1.80–2.28, NNT = 3.8;

$p < 0.0001$), but no significant differences were observed regarding the different treatments analyzed [33]. Nevertheless, other research has found variations based on the administered treatment. In a double-blind study analyzing time to recurrence appearance, fluoxetine was found to produce a longer time to recurrence as compared to venlafaxine [51]. In another study in which the effectiveness of treatment was analyzed, in terms of 24 months without recurrences [52], it was found that bupropion and fluvoxamine were the least effective in preventing recurrence of depression. In this study, and in line with our results, duloxetine was more effective in this sense. The authors conclude that the balance between dopamine, serotonin and noradrenaline may play a major role in the prevention of recurrences. Thus, an increased dopaminergic activity may not be useful in this sense, as occurs with the use of bupropion alone. However, a dual action, such as treatment with SNRI, could provide protection from recurrences.

Based on this theory, in our cohort of patients, SNRI and NaSSA were the only treatments that were not related to recurrences. Both therapeutic groups present a different mechanism of action, but they share a simultaneous and specific action over serotonin and noradrenaline. Future studies should attempt to demonstrate this hypothesis.

With respect to the prescription of benzodiazepines, insomnia has been described as a potential modifier of antidepressant treatment response [53] and anxiety disorder has been found to have a direct negative effect on the overall course of the disease and the lack of response to pharmacological treatment [54–56]. A randomized double-blind study revealed that high levels of anxiety not only increase failure of acute treatments but also raise the risk of recurrences over the two years following episode remission, despite being used as an optimal antidepressant therapy [54]. This suggests that the preventive effect of SNRIs and NaSSAs can be neutralized depending on the nature of the depressive episode.

This study has numerous strengths, but it also faces certain limitations. On the one hand, it examines recurrences in a cohort of patients across a 16-year-period, not only from an epidemiologic point of view, but also based on pharmacologic treatment, providing a more comprehensive view of this phenomenon. Its limitations mainly relate to the information source, since some relevant data were not registered in the database, such as length of the treatment and duration of the depressive episode, or the severity of the same, and were not considered in the research. Severity of the depressive episode is not usually collected by primary care physician. The active ingredient dosage, although collected, has not been considered in the statistical analysis, since inclusion of this variable led to a loss of power in the results and caused confusion, especially with respect to combined drug treatment. The supposition is that the severity of those patients who did not receive drug treatment was milder, since this is the protocol recommended by clinical practice guidelines [32,50]. However, this relationship cannot be established since this variable is not included in the computerized clinical history. Further studies are needed to examine the relationship between seriousness and the duration of the pharmacological treatment, since both variables may shed light on the phenomenon of recurrence of depression [32].

Other aspects to be considered as study limitations include the diagnosis of depression made by the family physician, since as previously mentioned, there is an under-diagnosis in primary care [43,44]; and the existence of comorbidities. In this study, only serious psychiatric comorbidities have been considered as exclusion criteria. As for comorbidity, a study by Gili et al [12] that compared the comorbidity of affective disorders and medical diseases in primary care patients with either a first or recurrent depressive episode, revealed that all medical conditions were more prevalent in the recurrent patients group than in the first-episode group (aOR = 2.61, CI = 2.31–2.93), after adjusting for gender, age, education, socioeconomic status and body mass index. In this study, the suitability of drug treatment based on patient comorbidities has not been examined, given that the objective is to describe depressive episodes in a

primary care patient cohort and the administered pharmacologic treatment, from a naturalistic approach. Due to the universal nature of the healthcare system and the absence of other primary healthcare providers, it is known that subjects did not receive other pharmacological or psychological treatment from the healthcare system, but it is not known if they may have received some psychological therapy from outside of the national healthcare system. This may be considered a potential study limitation, since cognitive behavioral interventions, which may be carried out during the acute phase, appear to have a lasting protective effect on patients, preventing relapse and perhaps, recurrence upon treatment termination [3]. Finally, the sample has consisted mainly of female patients, as expected in Mediterranean countries in which women are almost three times more likely to suffer from MDD than men [57]. This fact, together with the aging population may further limit the generalization of our data. However, no clear influence of gender on antidepressant response has been reported in literature, at least for outpatients [58] and an aging population is a common demographic phenomenon in many developed countries.

Conclusion

Recurrence of depressive episodes is frequent in primary care patients, affecting more than 40% of the population, being more common in women. Monotherapy and specifically SSRIs were the most frequently prescribed treatment option for all depressive episodes. As for combined pharmacologic treatment, the most frequently prescribed drug combinations were SSRIs and benzodiazepines.

Acknowledgments

We wish to thank the Primary Care Prevention and Health Promotion Network (RedIAPP-Health Institute Carlos III, Spain); Research Group B21_R17 of the Department of Science, University and Knowledge Society of the Government of Aragon (Spain) and Feder Funds "Another way to make Europe".

Author Contributions

Conceptualization: Shysset Nuggerud-Galeas, Rosa Magallón Botaya, Bárbara Oliván Blázquez.

Data curation: Shysset Nuggerud-Galeas.

Formal analysis: Rosa Magallón Botaya, Bárbara Oliván Blázquez.

Investigation: Loreto Sáez-Benito Suescun, Nuria Berenguer Torrijo, Ana Sáez-Benito Suescun, Alejandra Aguilar-Latorre.

Methodology: Rosa Magallón Botaya, Bárbara Oliván Blázquez.

Project administration: Rosa Magallón Botaya, Bárbara Oliván Blázquez.

Resources: Rosa Magallón Botaya.

Supervision: Shysset Nuggerud-Galeas, Bárbara Oliván Blázquez.

Validation: Bárbara Oliván Blázquez.

Visualization: Alejandra Aguilar-Latorre, Bárbara Oliván Blázquez.

Writing – original draft: Shysset Nuggerud-Galeas, Loreto Sáez-Benito Suescun, Nuria Berenguer Torrijo, Ana Sáez-Benito Suescun, Bárbara Oliván Blázquez.

Writing – review & editing: Loreto Sáez-Benito Suescun, Nuria Berenguer Torrijo, Ana Sáez-Benito Suescun, Alejandra Aguilar-Latorre, Rosa Magallón Botaya, Bárbara Oliván Blázquez.

References

1. Foca M, Gili M, García-García M, Salva J, Vives M, García Campayo J, et al. Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Mar 25]; 119(1–3):52–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503270900127X> PMID: 19361865
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6):593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593> PMID: 15939837
3. Bockting CL, Hollon SD, Jarrett RB, Kuyken W, Dobson K. A lifetime approach to major depressive disorder: The contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2015; 41:16–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.003> PMID: 25754289
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA* [Internet]. 2003 Jun 18 [cited 2019 Sep 18]; 289(23):3095. Available from: <http://jama.ama-assn.org/article.aspx?doi=10.1001/jama.289.23.3095> PMID: 12813115
5. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* [Internet]. 2007 Sep 8 [cited 2019 Sep 18]; 370(9590):859–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804063>
6. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Heal*. 2013; 34:119–38.
7. Bogren M, Brådvik L, Holmstrand C, Nöbbelín L, Mattisson C. Gender differences in subtypes of depression by first incidence and age of onset: a follow-up of the Lundby population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2018 Mar 18 [cited 2019 Sep 18]; 268(2):179–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315937>
8. Mykletun A, Bjerkeset O, Verland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2009 Aug 2 [cited 2018 Jun 19]; 195(02):118–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648541>
9. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Sep 18]; 9(2):87–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17007486>
10. Sobocki P, Lekander I, Borgström F, Ström O, Runeson B. The economic burden of depression in Sweden from 1997 to 2005. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Jun 19]; 22(3):146–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194573>
11. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2007 Sep 8 [cited 2019 Sep 18]; 370(9590):851–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607614159>
12. Gili M, García-Toro M, Vives M, Armengol S, García-Campayo J, Soriano JB, et al. Medical comorbidity in recurrent versus first-episode depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Sep 18]; 123(3):220–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116186>
13. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2018 Jun 19]; 379(9820):1045–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611606026>
14. Roca M, Armengol S, García-García M, Rodríguez-Bayón A, Ballesta I, Serrano MJ, et al. Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2011 Jan [cited 2019 Sep 18]; 52(1):26–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X10000453> PMID: 21220062
15. Frank E, Prien R, Jarrett R, Keller M, Kupfer D, Lavori P, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(9):851–5. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011> PMID: 1929776
16. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K, Saunders R, Hollon SD, Fearon P, et al. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and

- meta-synthesis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Oct 6]; 64:13–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30075313>
17. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in Major Depression: A Conceptual Analysis. *Psychol Rev*. 2011;
 18. Monroe SM, Harkness KL. Is depression a chronic mental illness? *Psychol Med* [Internet]. 2012 May 14 [cited 2019 Sep 18]; 42(5):899–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995936>
 19. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P, et al. Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Sep 16]; 65(5):513. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458203>
 20. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2019 Sep 16]; 157(2). Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=173950>
 21. Solomon DA. Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb; 157(2):229–33. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229> PMID: 10671391
 22. Hoertel N, Blanco C, Oquendo MA, Wall MM, Olfson M, Falissard B, et al. A comprehensive model of predictors of persistence and recurrence in adults with major depression: Results from a national 3-year prospective study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Jun 18]; 95:19–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28759845>
 23. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Sep 18]; 152–154:65–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032713007465> PMID: 24210624
 24. Spijker J, de Graaf R, ten Have M, Nolen WA, Speckens A. Predictors of suicidality in depressive spectrum disorders in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2010 May 19 [cited 2019 Sep 18]; 45(5):513–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19618093>
 25. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 18]; 3:332–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273717>
 26. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Sep 18]; 67(5):446–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486>
 27. Patten SB, Wang JL, Williams JV, Lavorato DH, Khaled SM, Bulloch AG. Predictors of the Longitudinal Course of Major Depression in a Canadian Population Sample. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Sep 18]; 55(10):669–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964946>
 28. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 Sep 18]; 117:S26–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674794>
 29. Wang JL, Patten SB, Currie S, Sareen J, Schmitz N. Predictors of 1-year outcomes of major depressive disorder among individuals with a lifetime diagnosis: a population-based study. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2019 Sep 18]; 42(2):327–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740627>
 30. Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl* [Internet]. 2001 Sep [cited 2019 Sep 18]; 42:S4–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532820>
 31. Gartlehner G, Hansen R, Morgan L, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772–85. PMID: 22147715
 32. Álvarez M, Atienza Merino G, José GÁM, González García A, Guitián Rodríguez D, De las Heras Lúfero E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto. *Minist Sanidad, Serv Soc e Igualdad Agencia Evaluación Tecnol Sanit Galicia*. 2014; 61(2):38–41.
 33. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016 Feb 7 [cited 2019 Sep 18]; 19(2):pyv076. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26152228>
 34. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Dec 6 [cited 2019 Sep 18]; 155(11):772. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147715>

35. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, et al. Meta-analysis of Major Depressive Disorder Relapse and Recurrence With Second-Generation Antidepressants. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2019 Sep 18]; 59(10):1121–30. Available from: <http://ps.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=99788> PMID: 18832497
36. Serna C, Cruz I, Galván L, Real J, Gascó E, Soler-González J. Evolution of the prevalence and incidence of consumption of antidepressants in a Spanish region (2002–2007). *Ment Health Fam Med* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Sep 18]; 7(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22477918>
37. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, de Abajo F, Leufkens HGM, Slattery J, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2019 Sep 18]; 70(7):849–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24793010>
38. Gomez-Lumbreras A, Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Andretta M, et al. Study of antidepressant use in 5 European settings. Could economic, sociodemographic and cultural determinants be related to their use? *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Apr 15 [cited 2019 Sep 18]; 249:278–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271831440X> PMID: 30784725
39. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul 3 [cited 2019 Sep 18]; 14(5):334–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879318>
40. Padrón Municipal. *Cifras de Zaragoza 2017*. Zaragoza; 2017.
41. General Council of Official Pharmaceutical Colleges. *Bot Plus. Health Knowledge Database*. Madrid; 2018.
42. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1999 Jul [cited 2019 Sep 18]; 156(7):1000–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401442>
43. Bhattacharjee S, Goldstone L, Vadiel N, Lee JK, Burke WJ. Depression Screening Patterns, Predictors, and Trends Among Adults Without a Depression Diagnosis in Ambulatory Settings in the United States. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2020 Apr 12]; 69(10):1098–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983110>
44. Montesó-Curto P, Ferré-Grau C, Lleixà-Fortuño M, Albacar-Riobóo N, Lejeune M. Diagnosed, Identified, Current and Complete Depression Among Patients Attending Primary Care in Southern Catalonia: Different Aspects of the Same Concept. *Arch Psychiatr Nurs* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Apr 12]; 28(1):50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506987>
45. Cameron C, Habert J, Anand L, Furtado M. Optimizing the management of depression: primary care experience [Internet]. Vol. 220, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 [cited 2020 Apr 12]. p. S45–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539874>
46. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Rodríguez A, Fernández A, Pinto-Meza A, Vilagut G, et al. Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Apr 12]; 62(2):152–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285093>
47. Martínez-Hernández A, DiGiacomo SM, Carceller-Maicas N, Correa-Urquiza M, Martorell-Poveda MA. Non-professional-help-seeking among young people with depression: a qualitative study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2014 Apr 28 [cited 2020 Apr 14]; 14(1):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24774644>
48. Klineberg E, Biddle L, Donovan J, Gunnell D. Symptom recognition and help seeking for depression in young adults: A vignette study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Apr 14]; 46(6):495–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20358174>
49. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Vol. 291, *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2004. p. 2581–90.
50. National Clinical Practice Guideline. *Depression: Treatment and management of depression in adults*. NICE Guideline. London, United Kingdom; 2009.
51. Thase ME, Gelenberg A, Komstein SG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan P, et al. Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: Results from the PREVENT study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Sep 18]; 45(3):412–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395610002219> PMID: 20801464

52. Buoli M, Cumerlato M, Meller C, Caldiroli A, Altamura AC. Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Sep 18]; 30(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393889>
53. Noma H, Furukawa TA, Maruo K, Imai H, Shinohara K, Tanaka S, et al. Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2019 Sep 18]; 250:419–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30878654>
54. Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, Begley AE, Mulsant BH, Dombrovski AY, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2007 Apr 2 [cited 2019 Sep 18]; 190(4):344–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401042>
55. Perlis RH. A Clinical Risk Stratification Tool for Predicting Treatment Resistance in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul [cited 2019 Sep 18]; 74(1):7–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632231201092X> PMID: 23380715
56. Mulsant BH, Reynolds CF, Shear MK, Sweet RA, Miller M. Comorbid anxiety disorders in late-life depression. *Anxiety* [Internet]. 1996 [cited 2019 Sep 18]; 2(5):242–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291522-7154%281996%292%3A5%3C242%3A%3AAID-ANX16%3E3.0.CO%3B2-O> PMID: 9160629
57. Gabilondo A, Rojas-Farreras S, Vilagut G, Haro JM, Fernández A, Pinto-Meza A, et al. Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jun 19]; 120(1–3):76–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503270900161X> PMID: 19428121
58. Scheibe S, Preuschhof C, Cristi C, Bagby RM. Are there gender differences in major depression and its response to antidepressants? *J Affect Disord* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Sep 17]; 75(3):223–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880935>



Factors Associated With Depressive Episode Recurrences in Primary Care: A Retrospective, Descriptive Study

Shyset Nuggerud-Galeas^{1,2}, Bárbara Oliván Blázquez^{1,3*}, María Cruz Perez Yus^{1,2}, Begoña Valle-Salazar^{1,4}, Alejandra Aguilar-Latorre¹ and Rosa Magallón Botaya^{1,2,4}

¹ Institute for Health Research Aragón (IS Aragón), Zaragoza, Spain, ² Department of Medicine, Psychiatry and Dermatology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain, ³ Department of Psychology and Sociology, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain, ⁴ Primary Health Care, Aragón Health Service, Zaragoza, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Gabriella Martino,
University of Messina, Italy

Reviewed by:

Ciro Conversano,
University of Pisa, Italy
Mara Samkowska,
University of Southern Denmark,
Denmark

*Correspondence:

Bárbara Oliván Blázquez
bolivan@unizar.es

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopathology,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 11 January 2020

Accepted: 11 May 2020

Published: 05 June 2020

Citation:

Nuggerud-Galeas S,
Oliván Blázquez B, Perez Yus MC,
Valle-Salazar B, Aguilar-Latorre A and
Magallón Botaya R (2020) Factors
Associated With Depressive Episode
Recurrences in Primary Care:
A Retrospective, Descriptive Study.
Front. Psychol. 11:1230.
doi: 10.3389/fpsyg.2020.01230

Introduction and Objective: The early identification of depressive patients having a poor evolution, with frequent relapses and/or recurrences, is one of the priority challenges in this study of high prevalence mental disorders, and specifically in depression. So, this study aims to analyze the factors that may be associated with an increased risk of recurrence of major depression episodes in patients treated in primary care.

Methods: A retrospective, descriptive study of cases-controls was proposed. The cases consisted of patients who had been diagnosed with major depression and who had presented recurrences ($n = 101$), in comparison with patients who had experienced a single major depression episode with no recurrence ($n = 99$). The variables of the study are age at first episode; number of episodes; perception of severity of the depression episode suffered prior to recurrence; number of residual symptoms; physical and psychiatric comorbidity; history of anxiety disorders; family psychiatric history; high incidence of stressful life events (SLEs); and experiences of physical, psychological, or sexual abuse in childhood. The differences of the variables were compared between the case subjects and the control subjects, using the Mann-Whitney, chi-square, and Fisher's U statistics. A multivariate analysis (ordinary logistic regression) was performed.

Results: The average age of those suffering more than one depressive episode is significantly older (5 years), and a higher percentage of subjects who have experienced more than one depressive episode have a history of anxiety disorders. In the multivariate analysis, the variables that obtained a significant value in the logistic regression analysis were age (OR: 1.03; value: 0.007) and having suffered sexual abuse during childhood (OR: 1.64; value: 0.072).

Conclusion: These indicators should be considered by primary care physicians when attending patients suffering from major depression.

Keywords: depression, primary care, recurrence, influencing factors, retrospective

INTRODUCTION

Depression is the most prevalent psychiatric disorder worldwide and is the most common mental illness appearing in primary care (Roca et al., 2009; Kessler et al., 2011). According to the World Health Organization (WHO), approximately 350 million people suffer from depression worldwide (Conejo-Cerón et al., 2017). As for global morbidity, measured in disability-adjusted life years, depressive episodes increased by 37% between 1990 and 2010, and it has been projected that by 2030, it will be the leading cause of disability in developed countries (Conejo-Cerón et al., 2017).

Approximately 20% of all depressed patients develop a chronic course (Kessler et al., 2003). Untreated depression is associated with a decreased quality of life (Gao et al., 2019; Tang et al., 2019; Knight et al., 2020), increased suicide risk (four times more than the general population), and progressively worse health when associated with chronic physical illnesses, etc (Moussavi et al., 2007; Daly et al., 2010). Comorbidity with other chronic conditions (diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, and cancer, among others) is high (Cassano and Fava, 2002; Katon, 2003; O'Neil et al., 2015; Read et al., 2017; Zhang et al., 2018) as is the case with other psychiatric diseases such as anxiety disorders (40 to 66%) (Aragonès et al., 2004). There is also a higher incidence of personality disorders in depressive patients than in other populations (Kool et al., 2000). This relationship is mediated by perceived stress (Kim et al., 2016; Thimm et al., 2018) which increases when activities and social support decrease (Chao, 2014; Mayer et al., 2018). In addition to social dysfunction, the majority of people suffering from depression also experience sleep problems (Meerlo et al., 2015; Zhai et al., 2015), weight dysregulation (Ibrahim et al., 2016), and low self-esteem (Sarubin et al., 2018).

Furthermore, diagnosis is complicated, since it is often based on criteria as opposed to very specific symptoms, which may be difficult to recognize by poorly trained professionals. Furthermore, oftentimes, patients do not seek out health assistance due to social stigma (Gabilondo et al., 2011).

It is commonly believed that the probability of experiencing a depressive episode increases with certain genetic, cognitive, medical, environmental, and social factors. These factors may include family history, marital status, gender (being female), postpartum depression, stressful life events, poor social support, chronic organic or mental illnesses, dementia, substance abuse, low level of economic resources, or adverse employment circumstances, among others (Haro et al., 2006; Gili et al., 2013; Melchior et al., 2013). These factors have also been related to an increased probability of recurrence (Bukh et al., 2016a). In addition to these elements, certain other determinants related to recurrence have been found in patients who were previously diagnosed with major depression. These elements are past history of recurrence (Grilo et al., 2010; ten Doesschate et al., 2010; Colman et al., 2011; Karsten et al., 2011; Hardeveld et al., 2013b; van Loo et al., 2015) residual or subsyndromal depressive symptoms (insomnia, sadness, difficulty concentrating, etc.) (Nierenberg et al., 2010; ten Doesschate et al., 2010; Karsten et al., 2011; McClintock et al., 2011; Kiosses and Alexopoulos, 2013; van Loo et al., 2015), child abuse, intensity of previous major depressive episodes, early age of onset (Nanni et al., 2012;

Hardeveld et al., 2013a; Bukh et al., 2016b), comorbidities with personality disorders (Grilo et al., 2010; Klein et al., 2013; Bukh et al., 2016a) such as neurotic traits, which have a higher incidence of cases and relapses, mainly in the face of adverse events (Klein et al., 2013), poor psychosocial functioning (Hardeveld et al., 2013a; Stegenga et al., 2013), a feeling of impotence (Colman et al., 2011), and a high incidence of stressful life events or repeated episodic stress (Abravanel and Sinha, 2015; van Loo et al., 2015). The previously described elements indicate that this is a complex and multifactorial disease, and therefore, it has been impossible to determine the different interactions existing between the known risk factors, or the weight of each, based on the distinct circumstances of each subject (Bellón et al., 2008).

Today, most patients suffering from a depressive episode will remit by approximately 50% after 1 year and by approximately 75% after 2 years. While these figures are encouraging, individuals who previously experienced a major depression episode may have high recurrence rates, defined as the appearance of a new major depression episode, following a past episode that had completely remitted. It is important to differentiate between recurrence and relapse, which is defined as the return of the disease when the patient is in the recovery phase. The average recurrence time for the first episode is approximately 3 years and that of the subsequent episode is between 1 and 1.5 years. The risk of recurrence is greater during the first months of recovery (Solomon, 2000). Subsequently, the average recurrence time decreases progressively as the duration of recovery increases. In another study conducted on the Dutch general population, patients who had recovered from a major depression episode were found to have a cumulative recurrence range of 13% in 5 years, 23% in 10 years, and 42% in 20 years (Eaton et al., 2008).

The early identification of depressive patients having a poor evolution, with frequent relapses and/or recurrences, is one of the priority challenges in this study of high prevalence mental disorders, specifically depression (Roca et al., 2011). In addition, primary health care services are the ideal setting for practicing disease prevention strategies (Hardeveld et al., 2013a), including major depression, although there is limited evidence in this area (Gili et al., 2015). Once an initial depression episode has ended, screening mechanisms should be considered in order to quickly identify the factors that may lead to recurrence, in order to reduce morbidity and mortality (Conejo-Cerón et al., 2017). Although this is a relevant mental health problem, few studies are available regarding primary care (Vuorilehto et al., 2005, 2009; Conradi et al., 2008; Gili et al., 2011; Roca et al., 2011) and those focusing on recurrences predominate (Simon, 2000; Gopinath et al., 2007). So, this study aims to analyze the factors that may be associated with an increased risk of recurrence of major depression episodes in patients treated in primary care.

MATERIALS AND METHODS

Design

A retrospective, descriptive study was proposed. Patients who were previously diagnosed with major depression and who had

presented recurrences, and patients who had experienced only one major depression episode with no recurrence have been compared.

Population, Sample, and Sample Size

This study was conducted in a health center located in northern Spain, which was accessed by a population of approximately 26,000 individuals, including 18,775 adults, during 2018. The inclusion criteria were: (1) Over the age of 18, (2) receiving at least one major depression diagnosis, based on the DSM-V criteria, at some point in their life (past or present), and (3) having signed the informed consent.

The diagnosis of depression had to be elaborated by the family doctor. Therefore, recurrence has been considered any new depression episode (after having suffered an initial episode) in which remission has occurred, with said remission being sufficiently long so as to assume that recovery had taken place (Frank et al., 1991; Bockting et al., 2015; Buckman et al., 2018).

The exclusion criteria were: (1) subjects with comorbidity with serious psychiatric diseases (schizophrenia and/or bipolar disorder), (2) dysthymia, and (3) patients who were referred to and are being followed up on psychiatry, in order to establish the focus of "primary care patients."

The study was carried out at one health center. In 2018, there were 1,100 subjects over the age of 18, who, according to the diagnosis made by their primary care physician, had experienced one or more episodes of depression/depressive disorders (diagnosis P76 according to the International Classification of Primary Care). Therefore, assuming an error of 5% and a 95% probability of success, with a confidence level of 95% and a precision of 3%, and adding 10% for potential mistakes while completing the questionnaires, at least 190 individuals were needed. Finally, 200 subjects participated in the study, exceeding the necessary sample size.

Variables and Instruments

Socio-demographic variables, current lifestyles, state of depression, and social support data were collected. These variables were considered, since, although not necessarily the same as they were when the subjects suffered from the depressive episode/s, they are related to subjectivity in the perception of health (Asensio-Martínez et al., 2020) and they permit comparison of both groups. In addition to these variables, issues related to the depressive episodes suffered and to recurrence were also collected; this includes clinical data related to the major depression disorder (age at first episode, number of episodes, perception of severity of the depression episode suffered prior to recurrence, and number of residual symptoms). These variables were related to the sole depression episode suffered or to the episode experienced prior to recurrence. If subjects had experienced more than one recurrence episode, the variables were collected based on the episode occurring prior to the most serious recurrent episode. Physical and psychiatric comorbidity; history of anxiety disorders; family psychiatric history; high incidence of stressful life events (SLEs); and experiences of physical, psychological, or sexual abuse during childhood were also analyzed. **Table 1** presents the study

TABLE 1 | Study variables and instruments used.

Variables and Instruments	
Socio-demographic variables	Gender Age Country of birth Marital status Coexistence at home Education level Employment status Monthly family income
Variables related to lifestyle	Physical exercise Smoking Alcohol Drugs
Presence of active major depression episode	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)
Social support	Medical Outcomes Study—Social Support Survey (MOS Scale): – Emotional support – Material/instrumental support – Social relations/leisure/distraction – Affective support – MOS Global Index
Clinical variables related to depression	Number of depression episodes suffered Age at onset of first depression episode Subjective perception of severity of the depression episode Number of residual symptoms
Physical and psychiatric comorbidity	Current serious physical or psychiatric illness (personality disorder, obsessive-compulsive disorder or other, to be specified)
History of anxiety disorder	Anxiety crisis or repetitive anxiety states or post-traumatic stress
Family psychiatric history	If the individual had a family history of serious psychiatric pathology
High incidence of stressful life events (SLE)	If the precipitating factor for the episode was an SLE Have experienced SLE events during the past year, using the Social Readjustment Rating, and counting the number of SLEs Childhood Trauma Questionnaire
Childhood experiences of physical, psychological, or sexual abuse	

variables and instruments used; however, each of these variables is explained below.

Socio-demographic variables. gender (male, female); age; country of birth; marital status (married or in a relationship, single, separated, widowed); coexistence at home (alone, with a partner, with a partner and children, with relatives, with neighbors or friends, in a residence, others); education level (cannot read or write, no formal studies but can read and write, primary studies, secondary studies, university studies, others); employment status (student, housewife, unemployed with subsidy, unemployed without subsidy, employee, employee with temporary work disability (TWD), disabled, permanent disability, retired, others); type of contract for employed subjects (indefinite contract, temporary contract of more than 6 months, temporary contract of less than 6 months, temporary unspecified, self-employment, other contractual relationships);

monthly family income (less than 1000 euros, between 1000 and 2000 euros, more than 2000 euros).

Variables related to lifestyle. were also collected. These variables were practicing physical exercise, smoking, alcohol, and drugs. Practicing physical exercise was considered based on the hours of physical exercise (understood as a moderate-intense physical activity) performed on a weekly basis. It was categorized by less than 3 h a week, between 5 and 7 h a week, and more than 7 h a week. Smoking was categorized by the number of cigarettes smoked per day, and subjects were subsequently recorded as smokers or non-smokers. Alcohol consumption was measured in Standard Drinking Units (SDU) consumed weekly, and grams of alcohol consumed per week were subsequently calculated. Individuals were classified into three consumption risk groups (Spanish Ministry of Health Social Services Equality, 2011): low risk consumption (less than 17 SDUs per week for men and 11 for women), dangerous consumption (between 17 and 28 SDUs a week for men and between 11 and 17 SDUs for women), and risky consumption (more than 28 SDUs a week for men and 17 for women). Drug use was coded as non-consumption/sometimes/regularly.

The non-remission or presence of an active major depression episode. at the time of data collection was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) of 17 items (Hamilton, 1967) validated in Spanish. This scale was found to have good psychometric properties (Ramos-Brieva and Cordero-Villafañila, 1988; Bobes et al., 2003), and it contains 17 items that are assessed from absent (0) to very severe (3), with scores ranging from 0 to 51. The higher the score, the higher the intensity of the depression.

Social support. was assessed using the Medical Outcomes Study—Social Support Survey (MOS Scale) developed by Sherbourne and Stewart (1991), using the adapted Spanish language version of Revilla et al. (2005) with a consistency (in Cronbach's alpha values) of 0.94 for emotional support, 0.85 for affective support, and 0.87 for material support. In our sample, the Cronbach's alpha for the global score was 0.954, which may be considered very reliable. This scale consists of 20 items, responded to by the subject with never, rarely, sometimes, most of the time, or always, to be subsequently converted to a range of 1 to 5, respectively. The social support score is obtained by adding the results, with the global maximum social support index corresponding to 94 points and minimum social support index corresponding to 19. Emotional support scores are also obtained using this scale, with a maximum of 40 and a minimum of 8 points. Material help has a maximum of 20 and a minimum of 4 points; social leisure and distraction relations can obtain a maximum of 20 and a minimum of 4 points; and emotional support can receive a maximum score of 15 and a minimum of 3 points.

Clinical variables related to depression. The following data were collected: Number of depression episodes suffered, as recorded in the computerized medical history; age at the onset of the first depression episode, as recorded in the computerized medical history; subjective perception of severity of the single depression episode for the controls or severity of the episode prior to recurrence, using a Visual Analog Scale of 1 to

10; number of residual symptoms after the sole depression episode or the episode before the recurrence. These symptoms are based on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1967), which is designed to quantitatively assess the severity of symptoms and patient changes (Purriños, 2013). Symptoms related to anxiety, somatization, and sleep problems were combined. So, the 14 items that measured residual symptoms were depressed mood, feeling of guilt, suicide, sleep problems, work and activities, retardation, agitation, anxiety psychic, somatization, somatic symptoms gastrointestinal, genital symptoms, hypochondriasis, loss of weight, and insight.

The 14 possible residual symptoms were bad mood, feelings of guilt, suicidal thoughts, sleep problems, decreased work or academic performance, difficulty concentrating or with motor activity, feeling restless, feeling tense or irritable, somatization, decreased appetite, decreased sexual interest, menstrual changes, perceived lability in health, weight loss, being depressed or sick. These symptoms are based on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1967) which is designed to quantitatively assess the severity of symptoms and patient changes (Purriños, 2013). Symptoms related to anxiety, somatization, and sleep problems were combined.

Physical and psychiatric comorbidity. at the time of data collection: Subjects were asked if they suffered from any current serious physical or psychiatric illness (personality disorder, obsessive-compulsive disorder or other, to be specified). Responses were coded as yes/no.

History of anxiety disorder. Subjects were asked if they experienced or had previously experienced an anxiety crisis or repetitive anxiety states or post-traumatic stress. This question was used to detect anxiety disorders. Responses were recorded as yes/no.

Family psychiatric history. collected by asking if the individual had a family history of serious psychiatric pathology (specifying schizophrenia, bipolar disorder, personality disorder or other, to be specified). The response was recorded as yes/no.

High incidence of stressful life events. Subjects were asked about two aspects: (1) If the precipitating factor for the first or only depression episode was an SLE; and (2) have experienced stressful life events during the past year, as collected from the Social Readjustment Rating Scale by Holmes and Rahe (1967) using the adapted Spanish language version (González De Rivera and Morera, 1983). The Cronbach's alpha obtained in this study is 0.654, considered to be of moderate reliability. This scale consists of 61 items responding to 61 events, both positive and negative, each of which is weighted based on its severity (from 32 points for the item with the lowest score, corresponding to changes in political opinions and 92 points for the item with the highest score, corresponding to the death of a partner). The higher the score, the greater the suffering resulting from the stressful life events. The number of SLEs experienced was also collected.

Childhood experiences of physical, psychological, or sexual abuse. These data were collected using the Childhood Trauma Questionnaire, a retrospective, self-administered questionnaire, validated by Bernstein and Fink (1998), using the Spanish language version (Hernandez et al., 2013). It contains three items that assess past experiences of physical, psychological, and sexual

abuse, with the following options: never, rarely, sometimes, often and frequently. Responses were recorded as having experienced or not experienced physical, psychological, or sexual abuse during childhood.

Procedure

The 1,100 subjects who met the study's inclusion criteria were contacted by telephone, with 500 of these individuals responding. Of these, 162 refused to participate in the study, and 138 were immobilized or suffered from cognitive impairment that prevented them from completing the survey or had passed away during the previous months. The remaining subjects were contacted by doctors from the health center in order of their medical history number until the necessary sample size was reached. Potential participants were summoned to the health center to administer the data collection notebook. If they were unable to complete it at this time, they were allowed to take it home, and upon completion, it was delivered in a sealed envelope at the health center. Field work took place throughout 2018.

Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out using the IBM® SPSS® Statistics version 22.0.0.0 and Microsoft Excel computer programs. First, the sample distribution was analyzed, obtaining Shapiro–Wilk statistic values that were higher than 0.05 for all of the variables, except number of cigarettes consumed per day for smokers, UBEs consumed weekly, number of depression episodes suffered, and in the MOS scale. Therefore, non-parametric statistics were used. Subsequently, a descriptive analysis was performed: in cases of quantitative variables, mean and standard deviations were used; frequency and percentages were used for qualitative variables. The differences in the variables described above were compared between the two groups, subjects experiencing a single episode and those with more than one episode, using the Mann–Whitney, chi-square, and Fisher's U statistics. Multivariate analysis was performed using binary logistic regression with forward conditional method. The dependent variable was one or more than one depression episodes (recurrences) and the independent variables were all variables that were statistically significant in the bivariate analysis or that could have a plausible clinical implication. Ultimately, they were age and history of anxiety disorder. Model calibration was carried out using the Hosmer–Lemeshow statistic. The discriminatory power was assessed using the area under the receiver–operator characteristics (ROC) curve obtained by analyzing the probability of the value predicted by the multivariate model. The results of the multivariate model were adjusted by physical, psychological, and/or sexual abuse during childhood (Karsten et al., 2011; Nanni et al., 2012; van Loo et al., 2015). We present an odds ratio and its 95% confidence interval.

Ethical Aspects

The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (part of the Department of Health of the Government of Aragón, Spain) and with the Helsinki Declaration

of 1975, as revised in 2008. The Study Protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (Spain) (PI18/029). All of the subjects completed an informed consent form, and their data were anonymized.

RESULTS

A total of 200 individuals participated, of whom, 99 had suffered from a single major depression episode and 101 had experienced more than one depression episode. Of these 200 participants, 147 were women (73.5%) and 35 were men (26.5%). The average sample age was 61.35 years (SD: 15.09, range: 26–88). **Table 2** presents the total sample description, based on socio-demographic and lifestyle variables of the patients. The profile of the participant was a woman, born in Spain, whose average age is 61, married, with primary or secondary education, who exercises 1 to 3 h a week and does not smoke, drink alcohol, or consume drugs. The average score on the HDRS is 12.12 (DT: 7.05), indicating a state of mild depression. And the average perceived social support is 74.52, ranging from 19 to 94.

Table 3 presents the description of the sample with regard to variables related to depression episodes and their recurrences. The average age of onset of the first depression episode is 44.86. Participants experienced between 1 and 4 depression episodes. Of the subjects suffering from more than one depression episode, 52.53% had experienced 2 episodes, 31.31% three episodes, and 16.16% four episodes. The sample tended to perceive the severity of the single episode or the one occurring prior to the recurrence as 6.27, on a scale from 1 to 10. The residual symptoms persisting after the last depressive episode were 5.40 out of 14. Most (73.5%) of the first depression episodes were triggered by an SLE. The average of the SLE experienced over the past year is 3.35 (SD: 3.05), corresponding to an average score of 204.70 (SD: 175.44) points.

Table 4 compares the variables between patients who have experienced a single depressive episode and those who have suffered more than one depressive episode. As shown, there are no differences in the variables analyzed, except for age and history of anxiety. The average age of those experiencing more than one depressive episode is significantly older (5 years) and a higher percentage of subjects who experienced more than one depressive episode have a history of anxiety disorders.

In the multivariate analysis presented in **Table 5**, the variables that obtained a significant value in the logistic regression analysis were age (OR: 1.03; value: 0.007) and having suffered from sexual abuse during childhood (OR: 1.64; value: 0.072).

DISCUSSION

This study analyzes the risk factors for recurrence of major depression in primary care. Despite the fact that this is a relevant mental health problem, studies in primary care are limited (Vuorilehto et al., 2005, 2009; Conradi et al., 2008; Gili et al., 2011; Roca et al., 2011) and those focusing on recurrences predominate (Lin et al., 1998; Simon, 2000; Gopinath et al., 2007).

TABLE 2 | Description of the sample in the socio-demographic, lifestyle, current depression, and social support variables.

Variables	Percentage Mean (SD)
Gender (%)	
Male	26.5%
Female	73.5%
Age	61.36 (15.09)
Marital status (%)	
Single	14%
Married or in couple	55.5%
Separated or divorced	17.5%
Widowed	13%
Coexistence at home (%)	
Alone	22.5%
With a partner	33.5%
With a partner and/or children	28.5%
With relatives	10.5%
Others	5%
Education level (%)	
Cannot read or write	0.5%
No formal studies but can read and write	9.5%
Primary studies	55%
Secondary studies	22%
University studies	13%
Employment status (%)	
Student	1%
Housewife	23%
Unemployed with benefits	5%
Unemployed without benefits	5.5%
Employee	22.5%
Employee with TWD	5.5%
Retired	27.5%
Permanent disability	5%
Others	5%
Type of laboral contract	
Indefinite contract	68.3%
Temporary contract <6 months	4.5%
Temporary contract >6 months	4.5%
Temporary contract unspecified	3%
Self-employment	13.6
Other	6.1
Monthly family income	
<1000 euros	40.7%
Between 1000 and 2000	43.7%
>2000 euros	15.6%
Country of birth	
Spain	89.4%
Other country	10.6%
Physical exercise (%)	
None	0%
1–3 h/week	70%
5–7 h/week	22%
>7 h/week	8%
Smoker (%)	
No	78.5%
Yes	21.5%
Number of cigarettes per day (mean, SD)	13.81 (10.37)
Alcohol consumption (%)	
Low risk	93.5%
Dangerous consumption	4.5%
Risky consumption	2%
SDU (mean, SD)	7.03 (6.50)

(Continued)

TABLE 2 | Continued

Variables	Percentage Mean (SD)
Drug consumption (%)	
Non-consumption	98%
Regularly	1%
Sometimes	1%
Active episode of depression (HDRS) (mean, SD)	12.12 (7.06)
Perception of social support (mean, SD)	
Emotional support	31.56 (8.81)
Material/instrumental support	15.41 (4.98)
Social relations/leisure/distraction	15.20 (4.76)
Affective support	12.36 (3.38)
MOS Global Index	74.82 (20.56)

SD, standard deviation; HDRS, Hamilton Depression Rating Score; TWD, temporary work disability.

TABLE 3 | Description of the sample for variables related to depression episodes and their recurrences.

Variables	Percentage Mean (SD)
Severe current disease (%)	
No	70%
Yes	30%
History of anxiety disorder (%)	
No	84%
Yes	16%
Family psychiatric history (%)	
No	68%
Yes	32%
Number of depressive episodes suffered (%)	
1 episode	49.6%
2 episodes	27%
3 episodes	15.5%
4 episodes	8%
Age at onset of first depressive episode (Mean, SD)	44.86 (16.70)
Perception of severity of first episode (Mean, SD)	6.27 (2.37)
Number of residual symptoms (Mean, SD)	5.40 (3.48)
SLE precipitating first episode (%)	
No	26.5%
Yes	73.5%
Number of stressful events (Mean, SD)	3.35 (3.05)
Score on stressful events scale (Mean, SD)	204.70 (175.44)
Physical abuse during childhood (%)	
No	74%
Yes	26%
Psychological abuse during childhood (%)	
No	65.5%
Yes	34.5%
Sexual abuse during childhood (%)	
No	92.5%
Yes	7.5%

SD, standard deviation; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale.

In general, the percentage of recurrence in primary care varies depending on the follow-up time and health care level: from 27% in 18 months (Vuorilehto et al., 2009) to 64% at 23 years (Yiend et al., 2009) in primary care; or 25% annually and 85% with

TABLE 4 | Differentiating characteristics between individuals experiencing one depressive episode and those experiencing more than one.

Socio-demographic Variables	Percentage/Mean (SD)		
	Single episode, N = 99	More than one episode, N = 101	p-value
Gender (%)			
Male	27.3%	25.7%	0.806
Female	72.7%	74.3	
Age (mean, SD)	58.75 (15.91)	63.91 (13.86)	0.025
Marital status (%)			
Single	14.1%	13.9%	0.970
Married or in couple	54.5%	56.4%	
Separated or divorced	17.2%	17.8%	
Widowed	14.1%	11.9%	
Coexistence at home (%)			
Alone	22.3%	22.8%	0.590
With a partner	30.3%	36.6%	
With a partner and/or children	30.3%	26.7%	
With relatives	13.1%	7.9%	
Others	4%	5.9%	
Education level (%)			
Cannot read or write	1%	0%	0.278
No formal studies but can read and write	10.1%	8.9%	
Primary studies	53.5%	56.4%	
Secondary studies	18.2%	25.7%	
University studies	17.2%	8.9%	
Employment status (%)			
Student	1%	1%	0.870
Housewife	21.2%	24.6%	
Unemployed with benefits	4%	5.9%	
Unemployed without benefits	7.1%	4.0%	
Employee	24.2%	20.8%	
Employee with TWD	7.1%	4%	
Retired	24.2%	30.7%	
Permanent disability	6.1%	4%	
Others	5.1%	5%	
Monthly family income (%)			
<1000	41.8%	39.6%	0.488
Between 1000 and 2000	40.9%	47.5%	
>2000	17.3%	12.9%	
Physical exercise (%)			
1–3 h/week	67.7%	72.3%	0.799
5–7 h/week	23.2%	20.8%	
>7 h/week	9.1%	6.9%	
Smoker (%)			
No	81.8%	75.2%	0.258
Yes	18.2%	24.8%	0.611
Number of cigarettes per day (mean, SD)	14.06 (8.22)	13.64 (11.84)	
Alcohol consumption (%)			
Low risk	58.6%	54.5%	0.598
Dangerous consumption	16.2%	21.8%	0.097
Risky consumption	25.3%	23.8%	
SDU (mean, SD)	6.74 (7.77)	7.31 (5.06)	
Drug consumption (%)			
No	98%	98%	0.135
Yes	0%	2%	
Sometimes	2%	0%	

(Continued)

TABLE 4 | Continued

Socio-demographic Variables	Percentage/Mean (SD)		
	Single episode, N = 99	More than one episode, N = 101	p-value
Active depression episode (HDRS) (mean, SD)	12.21 (7.55)	12.03 (6.57)	0.842
Perception of social support (mean, SD)	31.86 (8.80)	31.27 (8.85)	0.585
Emotional support	15.55 (4.96)	15.27 (5.02)	0.678
Material / instrumental support	15.24 (4.84)	15.15 (4.71)	0.827
Social relations / leisure / distraction	12.46 (3.26)	12.26 (3.51)	0.651
Affective support	75.11 (20.78)	73.94 (20.43)	0.515
MOS Global Index			
Variables related to episodes of depression and recurrences			
Severe current disease (%)			
No	67.7%	72.3%	0.478
Yes	32.3%	27.7%	
History of anxiety disorder (%)			
No	90.9%	77.2%	0.017
Yes	9.1%	22.8%	
Family psychiatric history (%)			
No	64.6%	71.3%	0.314
Yes	35.4%	28.7%	
Age at onset of first depressive episode (mean, SD)	43.48 (17.52)	46.21 (15.83)	0.199
Number of residual symptoms (mean, SD)	5.32 (3.64)	5.48 (3.33)	0.699
Perception of severity (mean, SD)	6.23 (2.39)	6.31 (2.37)	0.615
Precipitating first episode (%)			
No	26.3%	26.7%	0.940
Yes	73.7%	73.3%	
Number of stressful events (mean, SD)	3.38 (2.65)	3.32 (3.32)	0.314
Score stressful events scale (mean, SD)	210.49 (162.99)	199.03 (187.49)	0.305
Physical abuse during childhood (%)			
No	72.73%	75.25%	0.866
Yes	28.27%	25.75%	
Psychological abuse during childhood (%)			
No	64.65%	66.34%	0.984
Yes	35.35%	33.66%	
Sexual abuse during childhood (%)			
No	94.96%	90.10%	0.286
Yes	5.05%	9.90%	

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale. Mann–Whitney U statistic for continuous variables and chi-squared and Fisher's U statistic for qualitative variables. Bold font indicates statistical significance.

TABLE 5 | Multivariate analysis of the factors associated with recurrences.

Recurrences	Odds ratio	p-value	Higher confidence interval	Lower confidence interval
Age	1.03	0.007	1.01	1.05
Sexual abuse during childhood	1.64	0.072	0.96	2.79

15 years of follow-up in specialized care (Mueller et al., 1999). In the general population, 43.2% of recurrences took place at 2 years (Spijker et al., 2002).

Among the different variables analyzed for subjects suffering from recurrences and those who had not, it has been found that the age and history of anxiety disorders differ significantly between these two groups of patients. Sexual abuse during childhood also explains the recurrence of major depression episodes. As for age, being older is associated with more recurrences, and each successive episode increases the risk for subsequent episodes from an increased risk. Age has been considered a risk factor for the occurrence of depressive episodes by numerous authors (Gum et al., 2009; Kessler et al., 2010; Trainor et al., 2013). On the other hand, a study conducted by Solomon et al. (2000) revealed that 66% of the subjects having an initial depression episode experienced at least one recurrence over the 10 years of follow up. Other studies (Mueller et al., 1999; Eaton et al., 2008; Buckman et al., 2018), however, have suggested a lower prevalence, with recurrences occurring in approximately 33%. Other socio-demographic variables such as gender, marital status, cohabitation, educational level, employment status, and income level have not been found to be relevant in this study on recurrences. These results appear to be in line with those from other studies, which advocate the importance of these factors in the appearance of the first major depression episode but not in its recurrence (Borcusa and Iacono, 2007; Conradi et al., 2008; Vuorilehto et al., 2009; Karsten et al., 2011; Hardeveld et al., 2013a) or relapse (Gopinath et al., 2007; Richards, 2011). Some studies have found differences based on educational level and economic status (Roca et al., 2011; Stegenga et al., 2013).

The second variable found to have predictive power was the history of anxiety disorder. Numerous studies have found this relationship (Lin et al., 1998; Simon, 2000; Stegenga et al., 2013) as well as comorbidity (Borcusa and Iacono, 2007; Gopinath et al., 2007; Conradi et al., 2008). Thus, the appearance of one depression or anxiety episode has been found to predict the occurrence of the other, respectively; and the concurrence of both increases this predictability, questioning the supposed causal relationship of anxiety over depression (Karsten et al., 2011). Our results are consistent with the high comorbidity found between anxiety and depression (Roca et al., 2009; Gabilondo et al., 2010). Some authors have suggested the lack of nosological identity or nosological confusion of both. Furthermore, the masking role of somatic disorders should be considered (Gili et al., 2011).

In the multivariate analysis, in addition to gender, sexual abuse during childhood also had a significant explanatory value for

recurrence. Other studies coincide with these results (Kessler and Magee, 1994; Andrews, 1995; Bernet and Stein, 1999; Bifulco et al., 2002). The scientific literature is extensive with regard to the devastating effects of sexual abuse during childhood. These effects include poorer physical and psychological health, including major depression and anxiety disorders; past abuse is also associated with an earlier age of first depression episode and poorer functional status, etc (Springer et al., 2003; Harkness et al., 2006). Sexual abuse is a predictor of successive depression episodes, since these episodes are stressful on their own (Hammen, 1991; Monroe and Harkness, 2005). However, childhood sexual abuse tends to be hidden by patients or goes undetected by their doctors (Springer et al., 2003). If this detection is not improved, it will not serve as a predictor, so whenever early-onset depressive episodes occur, it should always be considered, especially when recurrences take place. The presence of sexual abuse and age in the regression model, but not the other variables examined in this study, may also be considered in light of the hypothetical causal mechanisms of risk factors for recurrence of major depression. The lack of a relationship between stressful life events and the recurrence of depression would be in line with Post's sensitization hypothesis (Post, 1992).

No significant differences were found between the other clinical and socio-demographic variables examined. Comorbidity with a serious physical or psychiatric illness did not appear to be a relevant factor, in contrast with other studies (Simon, 2000; Gili et al., 2011). This is an area filled with conflicting results, with some finding relationships in the case of dysthymia but not in others such as anxiety or behavioral disorders, the influence of age, or the mediating effect of physical dysfunctionality (Simon, 2000; Borcusa and Iacono, 2007; Hardeveld et al., 2013a). In some studies, psychiatric family history has been found to be relevant, with most of the scientific literature focusing on major depression episodes, especially the early onset of the first episode (Roca et al., 2011; Hardeveld et al., 2013a). In other studies, however, these effects have not been found, and it is necessary to clarify their role and determine if they only refer to certain types of psychiatric morbidity but not to others (Borcusa and Iacono, 2007; Gopinath et al., 2007; Conradi et al., 2008).

Results regarding residual symptoms and the perception of severity of the last episode are equally uneventful. So, although differences have been noted based on the severity of the depression (Conradi et al., 2008; Hardeveld et al., 2009; Vuorilehto et al., 2009; Richards, 2011; Roca et al., 2011), they have only been found with regard to residual symptoms in hospitalized or short-term patient samples (Lin et al., 1998; Borcusa and Iacono, 2007; Hardeveld et al., 2009). On the other hand, the age at the onset of the first major depression episode is a common variable in the few studies available on the prevention of depression recurrence (Lin et al., 1998; Hardeveld et al., 2009; Roca et al., 2011). The findings, however, are divergent, and although there seems to be a tendency to implicate age with recurrences, these recurrences may actually be related to the different designs used or the lack of control over the number of episodes suffered (Lin et al., 1998). Different results may be found, from those in which only the previous number of

episodes or the age at onset are predictors, to those in which both show relevance. Our findings, however, are consistent with those of the systematic review and meta-synthesis carried out by Buckman et al. (2018). In this study, strong evidence was found for three factors associated with an increased risk of recurrence in depression: a history of childhood abuse, residual depressive symptoms at the end of treatment, and a history of recurrence. Future studies are needed to clarify the potential mediating role of the number of episodes suffered at the age of onset of the first episode in the recurrence (Borcusa and Iacono, 2007).

In our study, stressful life events were recorded in order to determine those individuals with a high incidence of these events, but their relationship with recurrence could not be objectified. Hardeveld et al. (2009) did not find a significant relationship between this type of events and depression recurrences, but most studies suggest that a relationship exists (Gilman et al., 2003; Borcusa and Iacono, 2007; Roca et al., 2011; Moffett and Mill, 2014). However, there are potential mediating factors that have not been controlled for in our study, such as the type of stressful life event or the age at which it occurred. Low levels of social support have proven to be a risk factor in certain studies (Conradi et al., 2008; Hardeveld et al., 2009). However, results are contradictory and some advocate a common genetic predisposition for both factors, recurrence and social support, or their association only in the case of more severe depression disorders (Borcusa and Iacono, 2007). The lack of a relationship between social support and recurrence would be in line with the lack of a relationship found for the marital status of married or with a partner in this sample.

Our study offers some important strengths: the primary care context, a relevant area in the prevention of recurrence of major depression; the large number of variables collected for patients, including those that are most relevant to recurrences, collected from the various studies of the scientific literature; the use of a standardized diagnostic system; and the exclusion of psychiatric morbidity such as schizophrenia, bipolar disorder or dysthymia, which may potentially distort the results. But the study also has its limitations, mainly, its retrospective style, which may lead to possible memory biases or the impossibility of collecting variables during the period between episodes, according to the chronological moment in which they occurred. A prospective cohort design would be more powerful. However, given that follow-ups should be conducted every 3 to 5 years, which is the average time between depressive episodes (Solomon et al., 2000), this requires large sample sizes and considerable resources. As for stressful events, this information was collected if the first episode was caused by an SLE, and those stressful life events experienced over the past year were also collected in order to determine a high incidence of the same. However, it was not feasible to determine the existence of these events between episodes. Variables related to the existence of depressive episodes such as lifestyle habits (alcohol, tobacco, and drug consumption), current depression, and social support at the time of data collection were not necessarily the same at the time of experiencing the depressive episodes, but this is a means of comparing both groups of patients. Significant differences

were not found between them. We attempted to minimize these limitations by collecting information on certain variables from the patient's medical history. The validity of retrospectively collecting data on social support at the time of the depression episode is quite questionable, so information on social support was collected at the time of the data collection. Therefore, we are unable to determine if social support prior to recurrence is a risk factor, as other studies support (Noteboom et al., 2016).

Finally, it should be emphasized that, although major efforts are being made to identify the risk factors for recurrence of major depression, considerable controversy continues to exist. This disagreement may be due to the great methodological heterogeneity: studies including treatment, different definitions of depression and recurrence, different sources of the sample and age of the subjects and the presence (or lack) of comorbidity. According to Conradi et al. (2008), another potential cause of disagreement is the fact that recurrence is not a unique and homogeneous construct, but rather, various risk factors may be associated with its differential dimensions.

CONCLUSION

Our study reveals that age and a family history of anxiety are related to the recurrences of depression. Sexual abuse experienced during childhood may also explain the recurrence of major depression. These indicators should be considered by primary care physicians when caring for patients suffering from major depression. The absence of other risk factors highlights the need for additional longitudinal and prospective studies, which should contain a greater number of variables and extensive follow-up and consider the distinct results on recurrence of major depression.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets generated for this study are available on request to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The study was approved by the Ethical Research Committee of Aragon, Spain (PI18/029). It was carried out in accordance with the Helsinki Declaration. All of the subjects completed an informed consent form, and their data was anonymized.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SN-G and BO led the design, developed the study, had the original idea, and wrote the first draft of the manuscript. RB, SN-G, BV-S, MP, and BO coordinated the investigation. AA-L, SN-G, and BO undertook the data curation and formal analysis. The rest of the signing authors have read the manuscript critically, made contributions, and approved the final version.

The corresponding author attested that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

FUNDING

This work was supported by Carlos III Health Institute (ISCIII) grant number PI18/01336.

The authors declare that this study received funding from Carlos III Health Institute (ISCIII)—Feder Funds “Another

way to make Europe.” The funder was not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank the Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón) and the Primary Health Care Research Group of Aragón (GAIA – B21-17R) for the support.

REFERENCES

- Abrevanel, B. T., and Sinha, R. (2015). Emotion dysregulation mediates the relationship between lifetime cumulative adversity and depressive symptomatology. *J. Psychiatr. Res.* 61, 89–96. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.012
- Andrews, B. (1995). Bodily shame as a mediator between abusive experiences and depression. *J. Abnorm. Psychol.* 104, 277–285. doi: 10.1037//0021-843x.104.2.277
- Aragóns, E., Piñol, J. L., Labad, A., Masdeu, R. M., Pino, M., and Cervera, J. (2004). Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *Int. J. Psychiatry Med.* 34, 21–35. doi: 10.2190/C25N-W4NY-BN8W-TXN2
- Asensio-Martínez, A., Oliván-Blázquez, B., Montero-Marín, J., Masluk, B., Pueyo-Díaz, R., Gascón-Santos, S., et al. (2020). Relation of the psychological constructs of resilience, mindfulness, and self-compassion on the perception of physical and mental health. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 12, 1155–1166.
- Bellón, J. A., Moreno-Küstner, B., Torres-González, F., Montón-Franco, C., GildeGómez-Barragán, M. J., Sánchez-Celaya, M., et al. (2008). Predicting the onset and persistence of episodes of depression in primary health care. The predictD-Spain study: methodology. *BMC Public Health* 8:256. doi: 10.1186/1471-2458-8-256
- Bernet, C. Z., and Stein, M. B. (1999). Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. *Depress. Anxiety* 9, 169–174.
- Bernstein, D. P., and Fink, L. (1998). *Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Bifulco, A., Moran, P. M., Baines, R., Bunn, A., and Stanford, K. (2002). Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull. Menning. Clin.* 66, 241–258.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., and Ibarra, N. (2003). [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the hamilton depression rating scale]. *Med. Clin.* 120, 693–700. doi: 10.1016/s0025-7753(03)73814-7
- Bockting, C. L., Hollon, S. D., Jarrett, R. B., Kuyken, W., and Dobson, K. (2015). A lifetime approach to major depressive disorder: the contributions of psychological interventions in preventing relapse and recurrence. *Clin. Psychol. Rev.* 41, 16–26. doi: 10.1016/j.cpr.2015.02.003
- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D., Fearon, P., et al. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: a four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clin. Psychol. Rev.* 64, 13–38. doi: 10.1016/j.cpr.2018.07.005
- Bukh, J. D., Andersen, P. K., and Kessing, L. V. (2016a). Personality and the long-term outcome of first-episode depression. *J. Clin. Psychiatry* 77, e704–e710. doi: 10.4088/JCP.15m09823
- Bukh, J. D., Andersen, P. K., and Kessing, L. V. (2016b). Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression—a prospective 5-year follow-up study. *Psychol. Med.* 46, 1151–1161. doi: 10.1017/S0033291715002676
- Burcusa, S. L., and Iacono, W. G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clin. Psychol. Rev.* 27, 959–985.
- Cassano, P., and Fava, M. (2002). Depression and public health: an overview. *J. Psychos. Res.* 53, 849–857. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00304-5
- Chao, S. F. (2014). Functional disability and depressive symptoms: longitudinal effects of activity restriction, perceived stress, and social support. *Aging Ment. Health* 18, 767–776. doi: 10.1080/13607863.2013.878308
- Colman, I., Naicker, K., Zeng, Y., Ataullahjan, A., Senthilselvan, A., and Patten, S. B. (2011). Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ* 183, 1969–1976. doi: 10.1503/cmaj.110676
- Conejo-Cerón, S., Moreno-Peral, P., Rodríguez-Morejón, A., Motrico, E., Navas-Campaña, D., Rigabert, A., et al. (2017). Effectiveness of psychological and educational interventions to prevent depression in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Fam. Med.* 15, 262–271. doi: 10.1370/afm.2051
- Conradi, H. J., de Jonge, P., and Ormel, J. (2008). Prediction of the three-year course of recurrent depression in primary care patients: different risk factors for different outcomes. *J. Affect. Disord.* 105, 267–271. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.017
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Gaynes, B. N., Warden, D., et al. (2010). Health-related quality of life in depression: a STAR*D report. *Ann. Clin. Psychiatry* 22, 43–55.
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadi, G., Lee, B. H., Bienvenu, O. J., Zandi, P., et al. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65:513. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.513
- Frank, E., Prien, R., Jarrett, R., Keller, M., Kupfer, D., Lavori, P., et al. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 851–855.
- Gabifondo, A., Rojas-Farreras, S., Rodríguez, A., Fernández, A., Pinto-Meza, A., Vilagut, G., et al. (2011). Use of primary and specialized mental health care for a major depressive episode in Spain by ESEMeD respondents. *Psychiatr. Serv.* 62, 152–161. doi: 10.1176/ps.62.2.pss6202_0152
- Gabifondo, A., Rojas-Farreras, S., Vilagut, G., Haro, J. M., Fernández, A., Pinto-Meza, A., et al. (2010). Epidemiology of major depressive episode in a southern European country: results from the ESEMeD-Spain project. *J. Affect. Disord.* 120, 76–85. doi: 10.1016/j.jad.2009.04.016
- Gao, K., Su, M., Sweet, J., and Calabrese, J. R. (2019). Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 244, 9–15. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.063
- Gill, M., García-Toro, M., Vives, M., Armengol, S., García-Campayo, J., Soriano, J. B., et al. (2011). Medical comorbidity in recurrent versus first-episode depressive patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 123, 220–227. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01646.x
- Gill, M., Roca, M., Basu, S., McKee, M., and Stuckler, D. (2013). The mental health risks of economic crisis in Spain: evidence from primary care centres, 2006 and 2010. *Eur. J. Public Health* 23, 103–108. doi: 10.1093/eurpub/cks035
- Gill, M., Vicens, C., Roca, M., Andersen, P., and McMillan, D. (2015). Interventions for preventing relapse or recurrence of depression in primary health care settings: a systematic review. *Prevent. Med.* 76, S16–S21. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.07.035
- Gilman, S. E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G. M., and Buka, L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychol. Med.* 33, 1341–1355. doi: 10.1017/s0033291703008377

- González De Rivera, J. L., and Morera, A. (1983). La valoración de sucesos vitales: adaptación española de la escala de Holmes y Rahe. *Psiquis* 4, 5–9.
- Gopinath, S., Katon, W. J., Russo, J. E., and Ludman, E. J. (2007). Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. *J. Affect. Disord.* 101, 57–63. doi: 10.1016/j.jad.2006.10.023
- Grilo, C. M., Stout, R. L., Markowitz, J. C., Sanislow, C. A., Ansell, E. B., Skodol, A. E., et al. (2010). Personality disorders predict relapse after remission from an episode of major depressive disorder: a 6-year prospective study. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1629–1635. doi: 10.4088/JCP.08m04200gre
- Gum, A. M., King-Kallmanis, B., and Kohn, R. (2009). Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older americans in the national comorbidity survey-replication. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 769–781. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181ad4f5a
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *J. Abnorm. Psychol.* 100, 555–561. doi: 10.1037//0021-843x.100.4.555
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Hendriks, S. M., Licht, C. M. M., Nolen, W. A., et al. (2013a). Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J. Affect. Disord.* 147, 225–231. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.008
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., and Beekman, A. T. F. (2009). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr. Scand.* 122, 184–191. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., and Beekman, A. T. F. (2013b). Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol. Med.* 43, 39–48. doi: 10.1017/S0033291712002395
- Harkness, K. L., Bruce, A. E., and Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *J. Abnorm. Psychol.* 115, 730–741. doi: 10.1037/0021-843X.115.4.730
- Haro, J. M., Palacin, C., Vilagut, G., Martinez, M., Bernal, M., and Luque, I. (2006). [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med. Clin.* 126, 445–451.
- Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., et al. (2013). Initial validation of the Spanish childhood trauma questionnaire-short form: factor structure, reliability and association with parenting. *J. Interpers. Violence* 28, 1498–1518. doi: 10.1177/0886260512468240
- Holmes, T. H., and Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res.* 11, 213–218. doi: 10.1016/0022-3999(67)90010-4
- Ibrahim, M., Thearle, M. S., Krakoff, J., and Gluck, M. E. (2016). Perceived stress and anhedonia predict short-and long-term weight change, respectively, in healthy adults. *Eat. Behav.* 21, 214–219. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.03.009
- Karsten, J., Hartman, C. A., Smit, J. H., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., et al. (2011). Psychiatric history and subthreshold symptoms as predictors of the occurrence of depressive or anxiety disorder within 2 years. *Br J Psychiatry* 198, 206–212. doi: 10.1192/bjp.bp.110.080572
- Katon, W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol. Psychiatry* 54, 216–226. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00273-7
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder. *JAMA* 289:3095. doi: 10.1001/jama.289.23.3095
- Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., Bromet, E., Hwang, I., McLaughlin, K. A., et al. (2010). Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress. Anxiety* 27, 351–364. doi: 10.1002/da.20634
- Kessler, R. C., and Magee, W. J. (1994). Childhood family violence and adult recurrent depression. *J. Health Soc. Behav.* 35, 13–27.
- Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., et al. (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 90–100. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.180
- Kim, S. E., Kim, H. N., Cho, J., Kwon, M. J., Chang, Y., Ryu, S., et al. (2016). Direct and indirect effects of five factor personality and gender on depressive symptoms mediated by perceived stress. *PLoS One* 11:e0154140. doi: 10.1371/journal.pone.0154140
- Klösses, D. N., and Alexopoulos, G. S. (2013). The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. *Psychol. Med.* 43, 341–350. doi: 10.1017/S0033291712000967
- Klein, D. N., Glenn, C. R., Kosty, D. B., Seeley, J. R., Rohde, P., and Lewinsohn, P. M. (2013). Predictors of first lifetime onset of major depressive disorder in young adulthood. *J. Abnorm. Psychol.* 122, 1–6. doi: 10.1037/a0029567
- Knight, M. J., Lyrtzis, E., and Baune, B. T. (2020). The association of cognitive deficits with mental and physical quality of life in major depressive disorder. *Compr. Psychiatry* 97:152147. doi: 10.1016/j.comppsy.2019.152147
- Kool, S., Dekker, J., De Jonghe, F., De Jong, P., and Schouws, S. (2000). Personality disorders and social functioning in depressed patients. *Soc. Behav. Pers.* 28, 163–176. doi: 10.2224/sbp.2000.28.2.163
- Lin, E. H. B., Katon, W. J., VonKorff, M., Russo, J. E., Simon, G. E., Bush, T. M., et al. (1998). Relapse of depression in primary care: rate and clinical predictors. *Arch. Fam. Med.* 7, 443–449. doi: 10.1001/archfam.7.5.443
- Mayer, S. E., Lopez-Duran, N. L., Sen, S., and Abelson, J. L. (2018). Chronic stress, hair cortisol and depression: a prospective and longitudinal study of medical internship. *Psychoneuroendocrinology* 92, 57–65. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.020
- McClintock, S. M., Husain, M. M., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Trivedi, M. H., et al. (2011). Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 180–186. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820ebd2c
- Meerlo, P., Havekes, R., and Steiger, A. (2015). Chronically restricted or disrupted sleep as a causal factor in the development of depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 25, 459–481. doi: 10.1007/7854_2015_367
- Melchior, M., Chastang, J.-F., Head, J., Goldberg, M., Zins, M., Nabi, H., et al. (2013). Socioeconomic position predicts long-term depression trajectory: a 13-year follow-up of the GAZEL cohort study. *Mol. Psychiatry* 18, 112–121. doi: 10.1038/mp.2011.116
- Moffitt, J., and Mill, A. C. (2014). Evaluation of the flipped classroom approach in a veterinary professional skills course. *Adv. Med. Educ. Pract.* 5, 415–425. doi: 10.2147/AMEP.S70160
- Monroe, S. M., and Harkness, K. L. (2005). Life stress, the “kindling” hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychol. Rev.* 112, 417–445. doi: 10.1037/0033-295X.112.2.417
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., and Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J., Coryell, W., et al. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am. J. Psychiatry* 156, 1000–1006. doi: 10.1176/ajp.156.7.1000
- Nanni, V., Uher, R., and Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 169, 141–151. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11020335
- Nierenberg, A. A., Husain, M. M., Trivedi, M. H., Fava, M., Warden, D., Wisniewski, S. R., et al. (2010). Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol. Med.* 40, 41–50. doi: 10.1017/S0033291709006011
- Noteboom, A., Beekman, A. T. F., Vogelzangs, N., and Penninx, B. W. J. H. (2016). Personality and social support as predictors of first and recurrent episodes of depression. *J. Affect. Disord.* 190, 156–161. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.020
- O’Neil, A., Jacka, F. N., Quirk, S. E., Cocker, F., Taylor, C. B., Oldenburg, B., et al. (2015). A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 15:15. doi: 10.1186/s12888-015-0394-0
- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 149, 999–1010. doi: 10.1176/ajp.149.8.999
- Purriños, M. J. (2013). Escala de hamilton - hamilton depression rating scale (HDRS). *Serv. Epidemiol.* 2, 1–4.
- Ramos-Brieva, J. A., and Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the hamilton rating scale for depression. *J. Psychiatr. Res.* 22, 21–28. doi: 10.1016/0022-3956(88)90024-6

- Read, J. R., Sharpe, L., Modini, M., and Dear, B. F. (2017). Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 221, 36–46. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.009
- Revilla, L., Luna, J., Bailón, E., and Medina, I. (2005). Validation of the MOS questionnaire of social support in primary care. *Med. Fam.* 10, 10–18.
- Richards, D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clin. Psychol. Rev.* 31, 1117–1125.
- Roca, M., Armengol, S., García-García, M., Rodríguez-Bayón, A., Ballesta, I., Serrano, M. J., et al. (2011). Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr. Psychiatry* 52, 26–32. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.04.011
- Roca, M., Gil, M., García-García, M., Salva, J., Vives, M., García Campayo, J., et al. (2009). Prevalence and comorbidity of common mental disorders in primary care. *J. Affect. Disord.* 119, 52–58. doi: 10.1016/j.jad.2009.03.014
- Sarubin, N., Goertig, S., Padberg, F., Jobst, A., Erfurt, L., Schumann, C., et al. (2018). Self-esteem fully mediates positive life events and depressive symptoms in a sample of 173 patients with affective disorders. *Psychol. Psychother.* 93, 21–35. doi: 10.1111/papt.12205
- Sherbourne, C. D., and Stewart, A. L. (1991). The MOS social support survey. *Soc. Sci. Med.* 32, 705–714. doi: 10.1016/0277-9536(91)90150-b
- Simon, G. E. (2000). Long-term prognosis of depression in primary care. *Bull. World Health Organ.* 78, 439–445.
- Solomon, D. A. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 157, 229–233. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.229
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. L., Lavori, P. W., Shea, M. T., et al. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 157, 229–233. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.229
- Spanish Ministry of Health Social Services Equality (2011). *National Health Survey*. Available online at: <https://www.msbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> (accessed August 20, 2017).
- Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., and Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). *Br. J. Psychiatry* 181, 208–213. doi: 10.1192/bjp.181.3.208
- Springer, K. W., Sheridan, J., Kus, D., and Carnes, M. (2003). The long-term health outcomes of childhood abuse. An overview and a call to action. *J. Gen. Intern. Med.* 18, 864–870. doi: 10.1046/j.1525-1497.2003.20918.x
- Stegenga, B. T., Geerlings, M. I., Torres-González, F., Xavier, M., Švaň, I., Penninx, B. W., et al. (2013). Risk factors for onset of multiple or long major depressive episodes versus single and short episodes. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 48, 1067–1075. doi: 10.1007/s00127-012-0626-2
- Tang, A. L., Thomas, S. J., and Larkin, T. (2019). Cortisol, oxytocin, and quality of life in major depressive disorder. *Qual. Life Res.* 28, 2919–2928. doi: 10.1007/s11136-019-02236-3
- ten Doesschate, M. C., Bockting, C. L. H., Koeter, M. W. J., and Schene, A. H. (2010). Prediction of recurrence in recurrent depression. *J. Clin. Psychiatry* 71, 984–991. doi: 10.4088/JCP.08m04858blu
- Thimm, J. C., Wang, C. E. A., Waterloo, K., Eisemann, M., and Halvorsen, M. (2018). Coping, thought suppression, and perceived stress in currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. *Clin. Psychol. Psychother.* 25, 401–407. doi: 10.1002/cpp.2173
- Trainor, K., Mallett, J., and Rushe, T. (2013). Age related differences in mental health scale scores and depression diagnosis: adult responses to the CIDI-SF and MH1-5. *J. Affect. Disord.* 151, 639–645. doi: 10.1016/j.jad.2013.07.011
- van Loo, H. M., Aggen, S. H., Gardner, C. O., and Kendler, K. S. (2015). Multiple risk factors predict recurrence of major depressive disorder in women. *J. Affect. Disord.* 180, 52–61. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.045
- Vuorilehto, M., Melartin, T., and Isometsä, E. (2005). Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid. *Psychol. Med.* 35, 673–682. doi: 10.1017/S0033291704003770
- Vuorilehto, M. S., Melartin, T. K., and Isometsä, E. T. (2009). Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychol. Med.* 39, 1697–1707. doi: 10.1017/S0033291709005182
- Yiend, J., Paykel, E., Merritt, R., Lester, K., Doll, H., and Burns, T. (2009). Long term outcome of primary care depression. *J. Affect. Disord.* 118, 79–86. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.026
- Zhai, L., Zhang, H., and Zhang, D. (2015). Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Depress. Anxiety* 32, 664–670. doi: 10.1002/da.22386
- Zhang, Y., Chen, Y., and Ma, L. (2018). Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *J. Clin. Neurosci.* 47, 1–5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Nuggerud-Galeas, Oliván Blázquez, Pérez Yus, Valle-Salazar, Aguilar-Latorre and Magallón Botaya. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.