

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



ORIGINAL

Comorbilidad de la depresión mayor con otros trastornos mentales comunes en pacientes de atención primaria

Enric Aragonès^{a,*}, Josep Lluís Piñol^b y Antonio Labad^c

^aMedicina familiar, Centro de Atención Primaria de Constantí, Institut Català de la Salut, Tarragona, España

^bMedicina Preventiva y Salud Pública, Unidad de Apoyo a la Investigación, Tarragona-Reus, Institut Català de la Salut, Tarragona, España

^cUnidad de Psiquiatría, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Recibido el 15 de octubre de 2008; aceptado el 24 de noviembre de 2008

Disponible en Internet el 9 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Trastorno depresivo mayor;
Trastorno distímico;
Trastornos de ansiedad;
Trastorno de somatización;
Comorbilidad;
Atención primaria de salud

Resumen

Introducción: La comorbilidad psiquiátrica influye en el impacto, el pronóstico y el manejo de la depresión.

Objetivos: Determinar la prevalencia de otros trastornos mentales comunes en pacientes con depresión mayor y analizar sus relaciones de comorbilidad.

Diseño: Estudio transversal en doble fase: *a*) cribado (test de Zung), y *b*) entrevista psiquiátrica estandarizada.

Emplazamiento: 10 centros de salud de la provincia de Tarragona.

Pacientes: Se cribó a 906 pacientes consecutivos. En la segunda fase fueron evaluados los 209 pacientes con resultado positivo y 97 con resultado negativo (1/7 aleatorio).

Análisis: En el análisis estadístico se usaron ponderaciones atendiendo al muestreo en doble fase. Se determinó la frecuencia con que la distimia, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y el trastorno de somatización se presentaban concomitantemente con la depresión mayor. Se compararon las características de los pacientes deprimidos según diversos grados de comorbilidad.

Resultados: En el 45,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 32,8–59,2) de los pacientes con depresión mayor coexistía un trastorno mental más, dos en el 19,9% (IC del 95%, 13,7–27,9) y tres trastornos mentales más en el 8,3% (IC del 95%, 4,5–14,8). El trastorno de ansiedad generalizada estaba presente en el 55,2% de los deprimidos (IC del 95%, 41,6–68), el trastorno de pánico en el 33,8% (IC del 95%, 21,1–47,1), la distimia en el 15,7% (IC del 95%, 10,3–23,4) y el trastorno de somatización en el 6,6% (IC del 95%, 3,3–12,8). En los grupos de pacientes con comorbilidad la depresión fue más severa y con mayor impacto funcional. No hubo diferencias en las variables relacionadas con el manejo clínico.

Conclusiones: La comorbilidad psiquiátrica de la depresión es común en atención primaria. En la mayoría de los pacientes deprimidos coexisten otros trastornos, frecuentemente de ansiedad.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: earagones.tarte.ics@gencat.cat (E. Aragonès).

KEYWORDS

Major depressive disorder;
Dysthymic disorder;
Anxiety disorders;
Somatization disorder;
Comorbidity;
Primary health care

Comorbidity of major depression with other common mental disorders in primary care patients**Abstract**

Introduction: Psychiatric comorbidity affects the impact, the prognosis and the management of depression.

Aims: To determine the prevalence of other common mental disorders in patients with major depression and to analyse their associated comorbidities.

Design: Two-stage cross-sectional study: *a)* screening (Zung's Self-Rating Depression Scale); *b)* a standardised psychiatric interview.

Settings: Ten health centres in the province of Tarragona.

Patients: A total of 906 consecutive patients were screened. In the second stage, the 209 patients who gave a positive result and 97 patients who gave a negative result (1/7 at random) were evaluated.

Analysis: The statistical analysis used weights that took into account the two-stage sampling. The frequency with which dysthymia, generalised anxiety disorder, panic disorder and somatisation disorder presented concomitantly with major depression was determined. The characteristics of the depressed patients were compared for different degrees of comorbidity.

Results: In 45.7% (95% CI, 32.8–59.2) of patients with major depression there was one other coexisting mental disorder, in 19.9% (95% CI, 13.7–27.9) two more mental disorders and in 8.3% (95% CI, 4.5–14.8) three more mental disorders. Generalised anxiety disorder was present in 55.2% of depressed patients (95% CI, 41.6–68), panic disorder in 33.8% (95% CI, 21.1–47.1), dysthymia in 15.7% (95% CI, 10.3–23.4) and somatisation disorder in 6.6% (95% CI, 3.3–12.8). In the groups of patients with comorbidity, the depression was more severe and had a greater functional impact. There were no differences in the clinical management variables.

Conclusions: Psychiatric comorbidity of depression is common in primary care. Most depressed patients suffer from other disorders, often anxiety.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La depresión y la ansiedad son los problemas de salud mental más frecuentes y más relevantes en atención primaria¹ y es frecuente que coexistan en los mismos pacientes, entre ellos, con otros trastornos del espectro de las neurosis²⁻⁴ y con enfermedades orgánicas, sobre todo de carácter crónico^{5,6}. La comorbilidad psiquiátrica de la depresión conlleva dificultades en el manejo clínico, peor pronóstico —incluidas mayores probabilidades de resistencia al tratamiento y de recurrencia—, mayor riesgo de suicidio y mayor utilización de recursos sanitarios⁷⁻⁹. Sin embargo, a menudo la comorbilidad no se detecta y no se aborda adecuadamente¹⁰.

Las implicaciones clínicas y el impacto de la comorbilidad psiquiátrica deben tenerse en cuenta en la práctica clínica y es importante conocer detalladamente la distribución de este fenómeno en los pacientes y sus factores asociados. Los objetivos de este artículo son determinar la presencia de otros trastornos mentales comunes concomitantes en la depresión mayor, analizar sus relaciones de comorbilidad y determinar cómo diversas características demográficas, clínicas y asistenciales se relacionan con distintos grados de comorbilidad en los pacientes de atención primaria con depresión mayor.

Métodos

El estudio se realizó en las consultas médicas de 10 centros de atención primaria de la provincia de Tarragona. La

muestra se obtuvo de las visitas consecutivas realizadas por cualquier problema de salud. Eran elegibles los pacientes de 18 a 70 años de edad y eran criterios de exclusión la presencia de enfermedad concurrente o limitación idiomática que impidiera la participación efectiva o presentar un trastorno psicótico. Se ha publicado una descripción detallada del diseño, la metodología y los procedimientos del estudio¹¹.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, con un diseño en dos fases¹². La primera fase consistía en la aplicación de un test de cribado para la depresión y en la segunda fase se examinaba en detalle una submuestra estratificada según el resultado obtenido: todos los «probables casos» (cribado+) más 1/7 aleatorio de los «probables no-casos» (cribado-). La sobrerrepresentación de «probables casos» en la segunda fase debía detectar el mayor número de sujetos deprimidos y la proporción de probables «no-casos» examinados en la segunda fase permitía corregir las estimaciones de prevalencia teniendo en cuenta los falsos negativos en el cribado.

Procedimiento

Los médicos colaboradores solicitaban sistemáticamente la participación en cada visita consecutiva elegible. Si el paciente accedía era dirigido inmediatamente a un

entrevistador, ubicado en el propio centro, quien efectuaba el cribado y, según el resultado obtenido, aplicaba el criterio de selección para la segunda fase. Seguidamente, otro investigador evaluaba a los pacientes seleccionados con la batería de pruebas de la segunda fase.

Variables e instrumentos de medida

Primera fase (cribado). Se utilizó la Zung's Self-Rating Depression Scale¹³. Éste es un clásico test para detección y medida de la gravedad de la depresión. Se utilizó como punto de corte un índice SDS $\geq 55\%$, validado en atención primaria en nuestro medio¹⁴.

Segunda fase. Para establecer los diagnósticos de los trastornos mentales según los criterios DSM-IV se utilizó la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)¹⁵. En este artículo hemos considerado los diagnósticos de depresión mayor, distimia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de somatización. Se ha analizado individualmente el ítem que evalúa la ideación suicida. Para un estudio más adecuado de la comorbilidad obviamos la norma —de validez cuestionada¹⁶— que impide el diagnóstico de ansiedad generalizada cuando el paciente presenta los síntomas de este trastorno exclusivamente durante el curso de un episodio depresivo. La SCID incluye la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) que mide la repercusión de la enfermedad mental en el estado general de actividad psicológica, social y laboral del paciente (eje V del DSM-IV). La entrevista fue aplicada por 2 médicos específicamente capacitados¹⁷.

La gravedad de la comorbilidad orgánica se midió con la Duke Severity of Illness Checklist (DUSOI)¹⁸, que proporciona una medida general de la gravedad en una escala de 0 a 100.

Para la medida de la calidad de vida relacionada con la salud se utilizó el Cuestionario de Salud SF-12¹⁹, que evalúa las dimensiones de salud física y salud mental.

Se interrogaba al paciente, de forma abierta, sobre los motivos de consulta y síntomas que presentaba y éstos se clasificaban en somáticos o psicológicos/sociales según la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (WONCA)²⁰. Se registraban los tratamientos farmacológicos en curso.

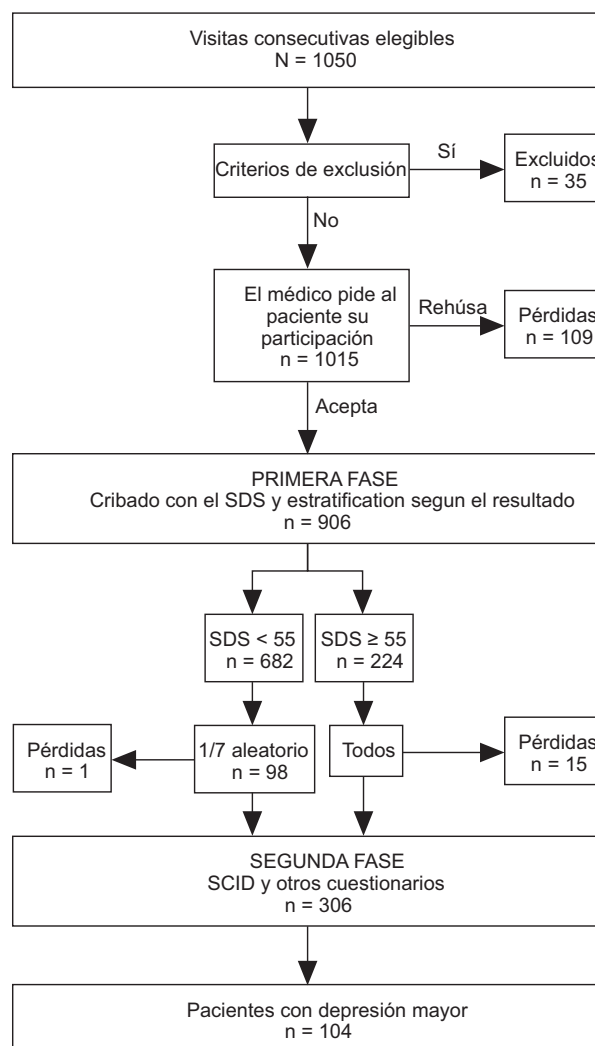
Para cada paciente, su médico cumplimentaba un cuestionario en el que se le pedía su opinión sobre la presencia o ausencia de un trastorno depresivo clínicamente significativo. El médico no conocía el resultado del cribado ni de la evaluación psiquiátrica y debía basar su juicio en el contenido de la visita, en la historia clínica y en el conocimiento previo que tuviera del paciente.

Análisis

Para obtener las estimaciones de proporciones, *odds ratio* e intervalos de confianza (IC) correspondientes se aplicaron ponderaciones a los sujetos de la muestra de la segunda fase¹². Para cada sujeto, esta ponderación es el inverso de la probabilidad de ser evaluado en la segunda fase y equivale al cociente entre el número de sujetos en la primera fase en cada uno de los dos estratos definidos por el cribado (positivo o negativo) y el número de sujetos en el mismo estrato que son evaluados en la segunda fase. Los datos ponderados se analizaron con la utilidad Muestras complejas

del SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

Para analizar la relación de diversas características con la comorbilidad, se dividió a los pacientes con depresión mayor en tres grupos: pacientes sin comorbilidad, pacientes con otro trastorno mental comórbido y pacientes con dos o más trastornos comórbidos. Sin aplicar ponderaciones, porque estos análisis no dependen de la prevalencia, se compararon los grupos mediante la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y la de la *t* de Student para muestras independientes para las variables continuas. La significación estadística se establece en $p < 0,05$.



Esquema general del estudio. Estudio transversal en dos fases en pacientes de atención primaria para determinar la prevalencia de depresión mayor y otros trastornos mentales comunes y analizar sus relaciones de comorbilidad.

Resultados

De 1.015 pacientes elegibles, se cribó a 906 (89,3%). Se seleccionó para la segunda fase a los 224 positivos y a 98 negativos, de los que fueron entrevistados 306 (95%). Se diagnosticó depresión mayor en 104 pacientes, que constituyen la muestra que analizamos en este artículo. Las

características generales de los pacientes participantes han sido publicadas previamente²¹.

Comorbilidad psiquiátrica

Solo el 26,2% (IC del 95%, 15,3–40,9) de los pacientes deprimidos no presentaba comorbilidad con otros trastornos mentales, mientras que en el 45,7% (IC del 95%, 32,8–59,2) había otro trastorno mental comórbido; en el 19,9% (IC del 95%, 13,7–27,9), dos trastornos y en el 8,3% (IC del 95%, 4,5–14,8) coexistían tres trastornos mentales más. En la **Figura 1** se muestran las prevalencias de los distintos trastornos estudiados en pacientes con depresión mayor. El trastorno comórbido más frecuente fue el de ansiedad generalizada, presente en más de la mitad de los pacientes.

En la **tabla 1** se muestran los riesgos para los diferentes trastornos comórbidos cuando hay depresión mayor.

Características en relación con la comorbilidad

Los pacientes con depresión comórbida son más jóvenes y en estos grupos se acentúa la desproporción mujer:varón que es superior a 9:1, mientras que en los pacientes con depresión mayor «pura» el cociente es de alrededor de 3:1 (**tabla 2**). En los grupos de pacientes con depresión comórbida se constata mayor gravedad de la depresión (índice SDS), mayores proporciones de pacientes con historia previa de depresión, un porcentaje creciente de pacientes con

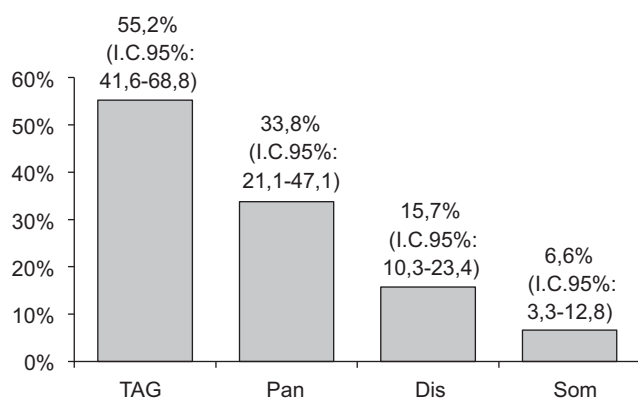


Figura 1 Prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de pánico (Pan), distimia (Dis) y trastorno de somatización (Som) en pacientes de atención primaria con depresión mayor (DSM-IV) (datos ponderados).

Tabla 1 Odds ratio para la presencia de otros trastornos mentales en pacientes con depresión mayor (DSM-IV) respecto a los pacientes no deprimidos (datos ponderados)

Trastorno comórbido	OR	IC del 95%
Distimia	6,1	2,5–14,9
Trastorno de ansiedad generalizada	7,5	3,8–14,8
Trastorno de pánico	18	5,8–56,2
Trastorno de somatización	51,4	6,2–423,5

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

ideación suicida y mayor impacto funcional (EEAG). En las medidas de calidad de vida (SF-12) se observa una mayor repercusión en el componente de salud mental en los grupos con comorbilidad, mientras que no se observan diferencias significativas en el componente de salud física. Tampoco se constatan diferencias en otras características clínicas del paciente, como en la comorbilidad orgánica (DUSOI), en el tiempo de evolución del episodio actual o en la expresión clínica somatizada, ni en aspectos relacionados con el manejo del paciente, como el hecho de que la depresión haya sido detectada por su médico o que reciban tratamiento con antidepresivos o ansiolíticos (**tabla 2**).

Discusión

Cualidades y limitaciones del estudio

La muestra proviene de la inclusión sistemática de los pacientes elegibles que visitaban a su médico por cualquier problema de salud y esto nos permite obtener información sobre la comorbilidad de la depresión en unas condiciones que reflejan el panorama cotidiano del médico general. Aunque cabe ser prudentes en la generalización de los resultados, porque la obtención de la muestra no ha sido por procedimientos estrictamente aleatorios que garanticen la ausencia de sesgos y no se puede considerar que los centros de salud seleccionados sean rigurosamente representativos de los centros no estudiados o de otros ámbitos geográficos.

Hallazgos principales

En este artículo se aporta una visión general de la comorbilidad de la depresión mayor y otros trastornos mentales comunes en pacientes de atención primaria. Los datos muestran que, en la depresión, los trastornos mentales concomitantes son un fenómeno habitual, especialmente los trastornos de ansiedad. En muchos pacientes se presentan múltiples trastornos comórbidos. La intensidad de las relaciones de comorbilidad en todos los trastornos estudiados se muestran en unas odds ratio muy altas, particularmente las correspondientes al trastorno de pánico y al trastorno de somatización. Estos datos son congruentes con otros estudios sobre comorbilidad ubicados en el ámbito psiquiátrico especializado^{22–25}, aunque nuestros resultados indican que en atención primaria las tasas de comorbilidad pueden ser mayores. Rush et al²⁶ hallaron que los pacientes deprimidos con comorbilidad solían ser atendidos más en atención primaria que en el ámbito especializado.

La comparación entre los pacientes deprimidos sin comorbilidad con aquellos con varios grados de comorbilidad ofrece resultados previsible. La edad de los pacientes con comorbilidad es menor que la de los pacientes sin trastornos mentales comórbidos. Esto indica que, en la historia natural del trastorno depresivo, los correlatos ansiosos del cuadro clínico se pueden ir atenuando o desapareciendo con el tiempo.

Coincidiendo con otros estudios, en los pacientes con comorbilidad psiquiátrica la depresión es más grave, las ideas de suicidio son más frecuentes y el impacto funcional es más marcado^{26,27}.

Se ha documentado que, en atención primaria, la mayor parte de los pacientes deprimidos presentan síntomas

Tabla 2 Variables relacionadas con comorbilidad de otros trastornos mentales (de ansiedad generalizada, de pánico, de somatización y distimia) en pacientes de atención primaria con depresión mayor (DSM-IV) (datos no ponderados)

	Número de trastornos comórbidos			p
	Ninguno (n = 26)	Uno (n = 44)	Dos o más (n = 34)	
Sexo femenino	19 (73,1)	39 (88,6)	33 (97,1)	0,006 ^a
Episodios depresivos previos	13 (50)	26 (59,1)	26 (76,5)	0,033 ^a
Evolución del EDM actual				0,22 ^a
< 1 mes	4 (15,4)	3 (6,8)	6 (17,6)	
1-6 meses	10 (38,5)	18 (40,9)	18 (52,9)	
> 6 meses	12 (46,2)	23 (52,3)	10 (29,4)	
Expresión clínica				0,704 ^a
Solo síntomas somáticos	16 (61,5)	23 (52,7)	19 (55,9)	
Algún síntoma psicológico	10 (38,5)	21 (47,7)	15 (44,1)	
Ideación suicida	12 (46,2)	25 (56,8)	27 (79,4)	0,007 ^a
Detección de la depresión	17 (65,4)	32 (72,7)	28 (82,4)	0,135 ^a
Antidepresivos	9 (34,6)	17 (38,6)	13 (38,2)	0,79 ^a
Ansiolíticos/hipnóticos	12 (46,2)	18 (40,9)	20 (58,8)	0,283 ^a
Edad (años)	53,9±8,7	45,1±16,3	44,8±14,5	0,024 ^b
SDS	62,9±5,9	69,9±8,7	73,4±8,5	0 ^b
EEAG	64,0±8,2	58,6±6,6	59,2±7,1	0,008 ^b
SF-12, salud física	36±13,3	38±11,5	39,4±9,7	0,537 ^b
SF-12, salud mental	33,5±11,4	25,2±7,3	27±8,6	0,001 ^b
DUSOI	37,9±21,1	36,8±24,7	36±20,6	0,948 ^b

DUSOI: Duke Severity of Illness Scale; EDM: episodio depresivo mayor; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; S-12: Cuestionario de Salud SF-12; SDS: Zung's Self-Rating Depression Scale.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^aPrueba de la χ^2 (asociación lineal).

^bPrueba de la t de Student.

somáticos y no manifiestan abiertamente síntomas psicológicos^{28,29}. Por otra parte, los síntomas físicos son prominentes en el cuadro clínico de los trastornos de ansiedad y, obviamente, en el trastorno de somatización. Por lo tanto, se podría pensar que los pacientes deprimidos con estos trastornos añadidos serían más proclives a la presentación somatizada. Sin embargo, esta hipótesis no se confirma y hemos constatado que la presencia de comorbilidad no influye significativamente en las proporciones de pacientes que expresan somáticamente su malestar psicológico.

No hemos podido verificar diferencias en las variables relacionadas con el manejo: son similares las tasas de detección de la depresión, de tratamiento con antidepresivos y de tratamiento con ansiolíticos. En un artículo anterior ya habíamos señalado insuficiencias en el tratamiento adecuado de la depresión³⁰. Cabe subrayar que, en los tres grupos analizados en este artículo, solamente alrededor de un tercio de los pacientes deprimidos recibía tratamiento específico con antidepresivos, mientras que la proporción de pacientes que tomaba ansiolíticos era constantemente superior, tanto en los pacientes con trastornos comórbidos, en general de tipo ansioso, como en los pacientes con depresión sin comorbilidad.

Implicaciones para la práctica clínica

La evidencia de que la comorbilidad entre trastornos ansiosos, depresivos y somatoformes es más habitual que

excepcional respalda la propuesta de algunos autores de un modelo diagnóstico «dimensional»³¹, que contextualiza el malestar general del paciente y se orienta a la práctica, sin necesidad de asignar etiquetas diagnósticas demasadamente ceñidas, que se adaptan mal a la realidad clínica^{32,33}: el típico ejercicio académico de intentar establecer un diagnóstico diferencial entre ansiedad y depresión será en vano en gran parte de los pacientes en los que coexisten ambos diagnósticos. Los principales correlatos de la comorbilidad (especialmente la mayor gravedad clínica y el impacto en la funcionalidad y la calidad de vida) indican la importancia de la valoración y el abordaje adecuados del cuadro clínico general del paciente.

Lo conocido sobre el tema

- La comorbilidad entre distintos trastornos mentales del espectro neurótico es un fenómeno frecuente.
- La comorbilidad es un hecho relevante porque influye en el impacto, el manejo y el pronóstico del paciente.

Qué aporta este estudio

- En la mayor parte de los pacientes de atención primaria con depresión mayor coexisten otros trastornos mentales, frecuentemente trastornos de ansiedad.

- Cuando hay un trastorno depresivo mayor, las probabilidades de que un paciente pueda sufrir otro trastorno mental son mucho mayores que en los pacientes no deprimidos.
- Los pacientes deprimidos de atención primaria con comorbilidad se distinguen por una mayor gravedad e impacto funcional concomitante asociado.

Financiación

Fondo de Investigaciones Sanitarias/Instituto de Salud Carlos III (FIS Exp. PI202162). Este proyecto también ha recibido becas y ayudas de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (2001), Fundació Jordi Gol i Gurina (2002), Red Española de Atención Primaria (REAP) (2002). Enric Aragonès ha disfrutado de una beca predoctoral (Fundació Jordi Gol i Gurina, 2002).

Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración generosa de los médicos de los centros de atención primaria Sant Pere I y II, y Riera Miró, en Reus; Sant Pere y Sant Pau, Torreforta y Bonavista, en Tarragona; Salou, El Morell, Alcover y Constantí, que permitieron inmiscuirnos en sus consultas y a quienes debemos la alta tasa de participación de sus pacientes. Agradecemos especialmente a las doctoras Rosa María Masdéu, Sílvia Folch y María Antonia Gutiérrez y a las enfermeras Núria Mèlich, Carme Lucena, Magda Pino y Josepa Cervera, del Centro de Atención Primaria de Constantí, su inestimable participación en el trabajo de campo de este estudio.

Parte de los resultados de este artículo han sido presentados en el Congreso Depression and Other Common Mental Disorders in Primary Care. WPA/WONCA/SEMFyC. Granada, junio de 2008.

Bibliografía

1. Üstün TB, Sartorius N, editores. *Mental Illness in General Health Care. An International Study*. Chichester: Wiley; 1995.
2. Vuorilehto M, Melartin T, Isometsä E. Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid. *Psychol Med*. 2005;35:673–82.
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146:317–25.
4. De Waal MW, Arnold IA, Eekhof YA, Van Hemert AM. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry*. 2004;184:470–6.
5. Lobo A, Campos R, Marcos G, García-Campayo J, Campayo A, López-Antón R, et al. Somatic and psychiatric co-morbidity in Primary Care patients in Spain. *Eur J Psychiat*. 2007;21:71–8.
6. Aragonès E, Piñol JL, Labad A. Depression and physical comorbidity in primary care. *J Psychosom Res*. 2007;63:107–11.
7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:617–27.
8. Stein DJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder: impact and implications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 11):29–36.
9. Sareen J, Cox BJ, Affi TO, De Graaf R, Asmundson GJ, Ten Have M, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1249–57.
10. Zimmerman M, Mattia JI. Psychiatric diagnosis in clinical practice: is comorbidity being missed?. *Compr Psychiatry*. 1999;40:182–91.
11. Aragonès E, Gutiérrez MA, Piñol JL, Mèlich N, Folch S, Labad A. Prevalencia, expresión e impacto de los trastornos depresivos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;31:120–5.
12. Dunn G, Pickles A, Tansella A, Vázquez-Barquero JL. Two-phase epidemiological surveys in psychiatric research. *Br J Psychiatry*. 1999;174:95–100.
13. Conde V, Esteban T. Revisión crítica de dos adaptaciones castellanas de la Self-Rating Depression Scale (SDS) de Zung. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1973;36:375–92.
14. Aragonès Benaiges E, Masdéu Montalà RM, Cando Guasch G, Coll Borràs G. Validez diagnóstica de la Self-Rating Depression Scale de Zung en pacientes de atención primaria. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29:310–6.
15. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, SCID-I, versión clínica [Blanch J, trad.]. Barcelona: Masson; 1999.
16. Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with mayor depression: is DSM-IV's hierarchy correct?. *Am J Psychiatry*. 2003;160:504–12.
17. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams J. User's guide for the SCID-I (research version). New York: Biometrics Research; 1996.
18. Martínez C, Juncosa S, Roset M. ¿Está relacionada la gravedad con la utilización de recursos? Una exploración del Duke Severity of Illness Scale (DUSOI). *Aten Primaria*. 1998;22:285–92.
19. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results of the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1171–8.
20. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Clasificación Internacional de la Atención Primaria. 2.ª ed. CIAP-2. Barcelona: Masson; 1999.
21. Aragonès E, Piñol JL, Labad A, Masdéu RM, Pino M, Cervera J. Prevalence and determinants of depressive disorders in primary care practice in Spain. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34:21–35.
22. Fava M, Rankin MA, Wright EC, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J, et al. Anxiety disorders in mayor depression. *Compr Psychiatry*. 2000;41:97–102.
23. Zimmerman M, Chelminski Y, McDermut W. Mayor depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:187–93.
24. Zimmerman M, McDermut W, Mattia JI. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with mayor depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1337–40.
25. Melartin TK, Rytälä HJ, Leskelä OS, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä TE. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV mayor depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:810–9.
26. Rush AJ, Zimmerman M, Wisniewskic SR, Fava M, Hollon SD, Warden D, et al. Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: Demographic and clinical features. *J Affect Dis*. 2005;87:43–55.
27. McDermut W, Mattia J, Zimmerman M. Comorbidity burden and its impact on psychosocial morbidity in depressed outpatients. *J Affect Disord*. 2001;65:289–95.

28. Simon GE, Von Korff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med.* 1999;341:1329–35.
29. Aragonés E, Labad A, Piñol JL, Lucena C, Alonso Y. Somatized depression in primary care attenders. *J Psychosom Res.* 2005; 58:145–51.
30. Aragonés E, Piñol JL, Labad A, Folch S, Mèlich N. Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. *Int J Psychiatry Med.* 2004;34:331–43.
31. Goldberg D. A dimensional model for common mental disorders. *Br J Psychiatry.* 1996(Suppl):44–9.
32. Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: Blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ.* 2003;327:158–60.
33. Pérez-Franco B, Turabián-Fernández JL. ¿Es válido el abordaje ortodoxo de la depresión en atención primaria? *Aten Primaria.* 2006;37:37–9.