

# Comorbilidad depresión – ansiedad

Rodolfo Zaratiegui



**RAFFO**



Línea  
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA  
COMPLETA LÍNEA DE

# ANTIDEPRESIVOS

**Atenix**  
SERTRALINA 25/50/100 mg

**Sertralina**

**25 mg** x 30 comp. recub.  
**50 mg** x 30 y 60 comp. ran.  
**100 mg** x 30 comp. ran.

PAMI IOMA pap



**Faxpris**  
DESVENLAFAXINA 50 - 100 mg

**Desvenlafaxina**

**50 - 100 mg**  
x 30 comp. recubiertos.

PAMI IOMA pap



**Odranal**  
Bupropión 150 mg  
Liberación Controlada

**Bupropion**

**150 mg** x 30 y 60 comp. recub.  
de liberación controlada

PAMI



MIRTAZAPINA 30 mg  
**COMENTER**

**Mirtazapina**

**30 mg** x 30 comp. ran.

PAMI



---

## Rodolfo Zaratiegui

*Médico psiquiatra.*

*Ex-Presidente del Capítulo de Psicofarmacología y*

*Sub-Director del Instituto Superior de Formación de Postgrado  
de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

---



# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	_____	<b>3</b>
<b>Epidemiología</b>	_____	<b>6</b>
<b>Curso y evolución</b>	_____	<b>14</b>
<b>Diagnóstico</b>	_____	<b>17</b>
<b>Tratamiento</b>	_____	<b>19</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	_____	<b>28</b>



## INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos y ansiosos se asocian frecuentemente entre sí, desafiando nuestros sistemas de clasificación. En el presente trabajo se revisan los datos epidemiológicos de ambos trastornos y de su comorbilidad, tanto en la comunidad como en el ámbito de la atención especializada ambulatoria. Se evalúan las repercusiones clínicas y pronósticas de la comorbilidad, los aspectos diagnósticos comunes y diferenciales y su tratamiento.

La depresión y los trastornos de ansiedad son las patologías psiquiátricas más frecuentes y su impacto funcional y en la calidad de vida no deben subestimarse (Bonicatto et al., 2001; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2019). Ambos constituyen un motivo de consulta muy frecuente en la atención psiquiátrica ambulatoria, y en muchas ocasiones aparecen asociados, lo cual tiene una importante influencia en la clínica. De hecho son la combinación de trastornos más común de la especialidad (Merikangas & Kalaydjian, 2007).

El concepto de comorbilidad tiene un origen epidemiológico. Elaborado en 1970 (Feinstein, 1970) a partir de la preocupación por el efecto confundidor de patologías asociadas sobre las intervenciones en un trastorno dado. Una condición comórbida es cualquier patología adicional que exista durante el curso clínico de una condición índice. La comorbilidad puede ser simultánea o no. En este último caso será sucesiva, una patología sigue a la otra, y se la denomina *de período*, u ocurre a lo largo de la vida, y se la llama *vital*.

No siempre es evidente cómo definir la enfermedad índice, si es la preexistente, la predominante o la causal, lo que puede llegar a ser crítico en psiquiatría. En medicina general, algunos evitan esta disquisición prefiriendo el término “multimorbilidad” (Keezer, & Sander, 2016). La discriminación es a menudo difícil y su asociación se ha conceptualizado de manera cambiante.

En general, se entiende que los trastornos de ansiedad y de depresión comórbidos implican el cumplimiento de criterios diagnósticos para ambos. El término “depresión ansiosa” lo puede implicar, pero también se suele referir a la presencia de una depresión mayor con síntomas de ansiedad por encima de un puntaje determinado de una escala, por ejemplo 7 puntos de los ítems de ansiedad de la escala de Hamilton para depresión (Fava et al., 2008), o el especificador de ansiedad del DSM 5, sin tener en cuenta si el sujeto padece o no un trastorno de ansiedad diagnosticable. En otras palabras, “depresión ansiosa” comprende a la depresión mayor o distimia acompañada de ansiedad en un sentido dimensional, sea ésta subumbral o característica de un trastorno categorial. En este trabajo el término depresión se refiere exclusivamente a la depresión unipolar.

En los primeros DSM (American Psychiatric Association, 1952; American Psychiatric Association, 1968) la diferenciación entre trastornos se basaba más en los precipitantes y en la severidad (de neurosis hasta psicosis) que en la calidad de los síntomas, por lo que ansiedad y depresión se encontraban juntos en el apartado de neurosis. Posteriormente, en el DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) fueron separados, incluso subdividiéndolos, pero siguiendo un principio jerárquico, de modo que no se podía diagnosticar un trastorno de ansiedad si ocurría solamente durante el trastorno del ánimo. Este principio se abandonó en el DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), salvo para el Trastorno por ansiedad generalizada (TAG), excepción que se eliminó en el DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013). Por otro lado, el DSM 5 agregó nuevos trastornos de ansiedad (de separación, mutismo selectivo) y separó a otros (Trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y por estrés postraumático (TEPT)). Esa última versión del manual norteamericano incluyó, además, un especificador cuantitativo de ansiedad para la depresión mayor que consta de cinco síntomas (Cuadro 1), lo que implica un sutil retorno del principio jerárquico, ya que no existe el especificador de depresión para los trastornos de ansiedad. Para mayor complicación, tanto el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) como la CIE-10 describen el “Trastorno mixto de ansiedad y depresión”, cuando se presentan síntomas subumbrales de ambas categorías. El DSM 5 lo retiró por considerarlo de escasa confiabilidad y la CIE-11 lo mantiene, considerándolo de importancia para la atención primaria (World Health Organization, 2019).

#### **Cuadro 1.** Especificador de ansiedad del DSM 5

**La presencia de dos o más de los síntomas siguientes durante la mayoría de los días del episodio de depresión actual o más reciente:**

1. Se siente nervioso o tenso.
2. Se siente inusualmente inquieto
3. Dificultad para concentrarse debido a las preocupaciones.
4. Miedo a que pueda suceder algo terrible.
5. El individuo siente que podría perder el control de sí mismo.

Esta especie de galimatías, entre dudas sobre si reunirlos o separarlos, que parece ajeno a la práctica clínica cotidiana, ilustra las tremendas dificultades teóricas que engendra la elevada comorbilidad constatada en los estudios epidemiológicos, que llega incluso a ser superior a lo que se esperaría dada la prevalencia de ambos grupos de trastornos (Johansson et al., 2013). Eso refleja también los límites y dificultades de la concepción categorial, que debiera ser aplicable a entidades homogéneas, con límites claros y poca superposición entre ellas, lo que no está claro en el caso de los trastornos mentales (Maj, 2005). Ya no se puede sostener que los trastornos psiquiátricos sean constructos no superpuestos asociados a disfunciones psicobiológicas mutuamente excluyentes. La utilización de criterios diagnósticos operacionales ha logrado que en nuestra especialidad el diagnóstico tenga tanta confiabilidad como en otras áreas de la medicina, pero al precio de una validez débil (Stein & Hollander, 2002). Una perspectiva puramente dimensional se ofrecería como alternativa, pero las decisiones que tomamos a cada momento en los tratamientos son categoriales: psicoterapia sí o no, medicación, o tal fármaco sí o no, terapia familiar sí o no, etc. No se avizora una solución cercana al dilema dimensión *versus* categoría.

¿Cómo explicar una comorbilidad tan frecuente? Podría deberse a que refleja distintas manifestaciones de la misma enfermedad, como sucede en el caso del lupus. Una segunda posibilidad es que exista un factor común subyacente a ambos trastornos, con agregados sintomáticos diferentes. Sería el caso de la varicela y el herpes zóster, o la afectividad negativa (tristeza, ansiedad, miedo), como raíz común y la falta de emociones positivas y motivación como agregado distintivo de la depresión. En tercer lugar, y lo menos probable, sufrirlas como entidades separadas de alta frecuencia que pueden aparecer juntas. Finalmente, pensar que su asociación es producto de un vínculo patogenético (Lilienfeld & Landfield, 2008): un trastorno puede predisponer a otro (ej. Trastorno por ansiedad generalizada y Distimia), o causarlo (ej. Fobia social y Depresión mayor), lo que se puede concebir en algunas ocasiones, pero no en todas. Hay razones metodológicas que pueden influir en las cifras de comorbilidad: la superposición de criterios sintomáticos, ostensible en el caso de la depresión y la ansiedad, o el sesgo de Berkson (es más probable que los pacientes acudan a la consulta cuando se les agrega un nuevo trastorno al preexistente) (Porta, 2008). De todos modos, por lo que se sabe en este caso se puede partir de la base que hay superposición genética (Mei et al., 2022) y neurobiológica (Kircanski et al., 2017), y que el estrés predispone a ambos trastornos, lo que sugiere que hay factores comunes que, en gran medida, intervienen en su patología.



## EPIDEMIOLOGÍA

Antes de analizar las frecuencias con que se observa la asociación entre depresión y ansiedad repasemos los conceptos. La prevalencia es el número de casos de una enfermedad en una población definida en un momento o período determinado, mientras que la incidencia es el número de nuevos casos que surgen en un período dado en una población específica (Silman & McFarlane, 2004). Dicho en otras palabras, en un determinado lapso de tiempo el conteo de nuevos casos es la incidencia y la suma de nuevos casos más los preexistentes es la prevalencia. La prevalencia puntual es una fotografía del número de casos en un momento dado.

Es importante tener en cuenta el tipo de comorbilidad al analizar las cifras, porque obviamente son muy diferentes según se tenga en cuenta toda la vida, o un simple lapso de tiempo. Además, debe precisarse el ámbito al que refieren estas medidas, o sea: a la población general, a los internados, a la consulta, etc. También debe especificarse el método con el cual se arriba a los diagnósticos: si se ha utilizado una entrevista estructurada o el puntaje de corte de una escala o, simplemente, la entrevista clínica. En la práctica el porcentaje de comorbilidades es mayor si se emplean entrevistas estructuradas o semiestructuradas (Zimmerman & Mattia, 1999), habiendo estado oscurecida posiblemente por la tendencia del clínico a focalizarse en la sintomatología más florida (fenómeno del “ensombrecimiento diagnóstico”), omitiendo la investigación de otros síntomas, o bien adjudicando todos al desorden predominante. Finalmente, hay que tener en cuenta con qué sistema diagnóstico se ha abordado el tema de la comorbilidad, como se ha señalado en la introducción.



## Depresión y ansiedad por separado

Los primeros estudios epidemiológicos utilizando el marco diagnóstico del DSM-IV se hicieron en los Estados Unidos de Norteamérica. El *National Comorbidity Survey Replication* (n = 9282) encontró una prevalencia del trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida del 16,2% y anual 6,6% (Kessler et al., 2003). Los diagnósticos se hicieron mediante la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (*Composite International Diagnostic Interview*, CIDI), una entrevista estructurada confeccionada para su administración por legos que tiene una adecuada concordancia con los diagnósticos clínicos. Usualmente se toma una submuestra de los diagnósticos positivos para una nueva entrevista, esta vez por los investigadores, como control de confiabilidad. Para los trastornos de ansiedad, la prevalencia vital fue de 28,8% y en el año previo, de 18,1% (Kessler et al., 2005a; Kessler et al., 2005b). Cabe aclarar que la entrevista CIDI utiliza los criterios del DSM-IV y, por lo tanto, engloba entre estos trastornos al TOC, al TEPT y a la Fobia simple.

Los estudios sobre la carga global de las enfermedades a nivel mundial determinaron que las enfermedades psiquiátricas están entre las más graves y se presentan con una tendencia creciente. Eso determinó que la Organización Mundial de la Salud creara la Iniciativa de Investigación de Salud Mental Mundial (*World Mental Health Survey Initiative*) (Kessler et al., 2009), con el objetivo de obtener información confiable internacional basada en estudios epidemiológicos comunitarios sobre 28 países alrededor del mundo acerca de la prevalencia, carga y necesidades insatisfechas de los principales desórdenes mentales.

En una investigación publicada en 2015 sobre una muestra extraída de dicha Iniciativa, de acuerdo con entrevistas epidemiológicas mediante la CIDI efectuadas en 24 de dichos países, sobre 74045 personas adultas (Kessler et al., 2015), se estableció una prevalencia poblacional vital de 11,2% para la depresión, con un rango intercuartil (cuartiles 25 y 75) de 6,8 a 15,3%. La prevalencia anual fue de 4,7% (rango intercuartil 3 a 5,6%).

Se había estimado la prevalencia global anual de los trastornos de ansiedad, mediante la misma metodología en 14 países, en un rango intercuartil de 5,8 a 8,8% (Demyttenaere et al., 2004).

En Latinoamérica se ha utilizado la metodología propia de la Iniciativa de Investigación de Salud Mental Mundial en varios países además del nuestro: Perú, Brasil, Colombia, Chile y ciudad de México. De este modo, se ha encontrado una prevalencia vital poblacional de los trastornos de ansiedad de entre un 14,9 a un 16,2% y de la depresión unipolar de 8,2 a 12,8% (Vicente et al., 2002; Ministerio de la Protección Social República de Colombia, 2003; Fiestas & Piazza, 2014). Las cifras más bajas son de Perú, las intermedias de la ciudad de México y las más altas de Chile. Es destacable que se hizo el mismo estudio en el gran San Pablo, referido esta vez a prevalencia anual, con cifras más altas: 19,9% ansiedad y 11% depresión (Andrade et al., 2012).

En nuestro país, por iniciativa de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), conjuntamente con la Universidad de Buenos Aires, se llevó a cabo el primer estudio epidemiológico comunitario de Salud Mental (Stagnaro et al., 2018), en colaboración con la Iniciativa de Investigación de Salud Mental Mundial, y siguiendo sus lineamientos. Se encuestaron utilizando la CIDI a 3927 personas mayores de 18 años residentes en las áreas urbanas de Buenos Aires, Rosario, Corrientes-Resistencia, Neuquén, Salta, Tucumán, Córdoba, y Mendoza, lo cual constituyó una muestra representativa de aproximadamente una mitad de la población urbana nacional. Se determinó una prevalencia vital de los trastornos de ansiedad de 16,4% y de depresión mayor de 8,7%. En cuanto a la anual, representó un 9,4 y 3,7%, respectivamente.

La comorbilidad entre diferentes trastornos psiquiátricos es un fenómeno notablemente frecuente, 46 a 54% tienen alguna comorbilidad a lo largo de la vida (McGrath et al., 2020). La asociación más común es, precisamente, la que nos ocupa, trastornos depresivos con Trastornos de ansiedad (Merikangas & Kalaydjian, 2007).

## Estudios de comorbilidad

Kessler et al (Kessler et al., 2015), en el estudio internacional precedentemente citado, estimaron que entre quienes tuvieron o tenían depresión a lo largo de la vida, un 45,7% también padeció de algún trastorno de ansiedad. Si se tenía en cuenta la prevalencia anual, no vital, de la depresión, el porcentaje de ansiedad a lo largo de la vida llegaba al 51,7%, y el de ansiedad en el mismo año apenas bajaba al 41,6%. Entre quienes respondieron haber tenido ambos trastornos a lo largo de la vida, dos tercios manifestaron que el trastorno de ansiedad era previo. El estudio incluyó en los trastornos de ansiedad al TEPT, pero no al TOC.

También es común la asociación entre distintos trastornos de ansiedad. Un caso extremo es el Trastorno por ansiedad generalizada, especialmente luego de que el DSM 5 eliminara el principio jerárquico con la depresión. Presenta una comorbilidad vital muy alta, superior al 80%, en su mayoría con depresión (63%) y luego con otros trastornos de ansiedad (52%) (Rucio et al., 2017), al punto que se cuestiona su entidad clínica independiente.

Algunas claves sobre la naturaleza de esta comorbilidad se pueden encontrar en la minuciosa investigación NESDA (*Netherlands Study of Depression and Anxiety*) efectuado en Holanda como su nombre lo indica (Ter Meulen et al., 2021). Fue un estudio de cohorte prospectivo sobre 2981 sujetos tomados proporcionalmente de la comunidad, de la atención primaria y de la especializada, tanto controles (22% de la muestra) como pacientes tratados por depresión y/o ansiedad vitales. El predominio de personas que acuden a tratarse puede implicar cifras más altas que en la comunidad, por el sesgo de Berkson arriba explicado. Se excluyó el TOC y el TEPT. Se los entrevistó aplicando la encuesta CIDI, al inicio, y a los dos, cuatro, seis y nueve años. Se determinó

que aquellos que tenían depresión al inicio del estudio 2/3 tenían también un trastorno de ansiedad comórbido, cifra que ascendía a  $\frac{3}{4}$  si se contaba la prevalencia vital. Entre los diagnosticados con ansiedad, 63% tenían simultáneamente depresión, y 81% a lo largo de la vida. La mitad de los pacientes comórbidos presentaban tres o más trastornos. Los trastornos de ansiedad, en su mayoría, comenzaban primero, especialmente la Fobia social, mientras que el 41% de los TAG tenían un comienzo simultáneo con la depresión. También se investigaron los factores de riesgo para presentar comorbilidad, que fueron nivel educativo bajo, neuroticismo y edad temprana de comienzo. El abuso infantil aumentaba el riesgo de comorbilidad y de depresión sola, esto último es sabido, pero no de ansiedad pura. Ni el sexo ni el estado civil ni la presencia de eventos vitales incrementaban el riesgo de comorbilidad, más allá de su influencia sobre los trastornos por separado. Los estudios neurobiológicos (neuroimágenes estructurales y funcionales, bioquímica, fisiología cardíaca, etc.), no mostraron en su inmensa mayoría una firma distintiva de la comorbilidad. La única excepción que se puede destacar fue que en estos pacientes se encontró una conectividad funcional en reposo aumentada en la red límbica, indicando tal vez una mayor reactividad emocional. Se obtuvieron, también, importantes datos sobre las implicancias pronósticas de la asociación depresión-ansiedad que serán tratados más adelante.

## Prevalencia y comorbilidad de la depresión y los trastornos de ansiedad en el consultorio

La psiquiatría actual trabaja en su mayor parte en consultorios con pacientes ambulatorios. Si bien es de esperar que los pacientes internados sean más frecuentemente comórbidos, entre quienes acuden a la consulta, que principalmente presentan ansiedad o depresión, es muy frecuente su combinación. En los primeros 1500 pacientes con depresión mayor recogidos para el estudio STAR\*D se estableció, mediante cuestionarios de auto-reporte, un alto índice de comorbilidad simultánea con trastornos de ansiedad (29% Trastorno de ansiedad social, 21% TAG, 11% Trastorno por pánico, 9% Agorafobia, 13% TOC) (Rush et al., 2005).

Un centro de atención psiquiátrica ambulatoria de pacientes con seguro médico en Rhode Island que procura asociar investigación con la práctica cotidiana publicó un estudio en el que aplicaron la entrevista semi-estructurada para diagnóstico según DSM-IV (SCID) a 2300 consultantes consecutivos (Zimmerman et al., 2008). Dividieron los diagnósticos en principales o secundarios según cuál fuera la razón principal para buscar tratamiento según el paciente, una forma inusual y, digamos, espontánea del principio jerárquico, pero que nos muestra como priorizan los pacientes sus diagnósticos. Encontraron que el trastorno más frecuentemente diagnosticado como principal era la Depresión mayor (45%), seguida por los trastornos de ansiedad como grupo. Cuatro

de cinco pacientes que tenían depresión la consideraban su motivo de consulta principal, en contraste con los pacientes con trastornos de ansiedad, que sólo un 28% lo consideraba de esa manera. Entre ellos, la Fobia social resultaba primaria el 5% de las veces, y la ansiedad generalizada el 18%. Ese estudio muestra que la depresión y la ansiedad son motivos de consulta frecuentes en la práctica ambulatoria, pero además coexisten en ésta en forma simultánea en un alto porcentaje, ilustrando la importancia de considerar otros diagnósticos además del que más preocupa al paciente.

## Datos en nuestro medio

Si bien en nuestro país contamos con datos epidemiológicos recién desde el año 2018 (Stagnaro et al., 2018), aun no disponemos de cifras de comorbilidad en la comunidad. En cuanto a su presencia en la práctica de consultorio, contamos con datos de un centro de atención privada con orientación psicofarmacológica de la ciudad de La Plata (Lorenzo & Zaratiegui, 2009). En el mismo, más del 90% de los pacientes eran de clase media, un dato bastante representativo de la consulta privada al momento del estudio.

Se partió de la siguiente pregunta: dado un diagnóstico primario de depresión o trastorno por ansiedad en la consulta psiquiátrica ambulatoria, ¿en qué proporción está también presente simultáneamente un trastorno comórbido?

Sobre un universo de 1180 nuevas consultas consecutivas en el centro, se seleccionó una muestra de 606 en los que se había efectuado la entrevista estructurada MINI (Sheehan et al., 1998) como paso complementario al diagnóstico. Las características sociodemográficas de la muestra se encuentran en la *Tabla 1*. La distribución de diagnósticos primarios según el DSM-IV se puede apreciar en la *Tabla 2*. Se entendió por diagnóstico primario aquel que el psiquiatra tratante había considerado el responsable principal de la atención.

Se observa claramente que cerca del 70% de los diagnósticos primarios estuvieron representados en primer término por los trastornos del ánimo y luego por los de ansiedad. Los trastornos por ansiedad figuran como los primeros de entre los secundarios, seguidos por los vinculados al uso de sustancias. De ese modo, hubo una mayor proporción de trastornos de ansiedad que se presentaron como secundarios, con relación a los desórdenes del ánimo (*ver Tabla 3*).

También se trató de averiguar si la utilización de la entrevista estructurada mejoraba la detección de trastornos comórbidos. Se les encontró comorbilidad en la primera consulta al 19% de los pacientes con depresión o ansiedad a los que no se les realizó dicha entrevista estructurada. En cambio, cuando se la utilizó, la cifra ascendió al 40% ( $p < 0.001$ ) (Zaratiegui, 2005).

**Comorbilidad de los desórdenes unipolares del ánimo:** 71 de los 186 pacientes unipolares (el 38,2%) tuvo al menos un diagnóstico comórbido simultáneo. Los trastornos de ansiedad fueron los acompañantes más frecuentes,

representando dos tercios de la comorbilidad (ver Tabla 4). Cerca de la mitad de los diagnósticos secundarios de cuadros de ansiedad estuvo representada por el TAG, siguiéndole el Trastorno de ansiedad social y el espectro del pánico.

**Comorbilidad de los trastornos de ansiedad:** 69 de estos pacientes (37,7% de la muestra de cuadros de ansiedad) tuvieron 86 diagnósticos comórbidos. Los trastornos del ánimo representan la comorbilidad simultánea principal, seguida de la asociación de dos o más desórdenes de ansiedad y del uso de sustancias. Más del 90% de las comorbilidades están representadas por estas tres patologías (ver Tabla 5).

En síntesis, la presentación de trastornos del ánimo y de ansiedad en forma simultánea resulta ser un fenómeno muy habitual en nuestros consultorios. Cerca del 40% de los pacientes que recibimos con uno u otro trastorno tiene asociado un desorden diferente al momento de la consulta, y los diagnósticos comórbidos más frecuentes son recíprocos. La utilización de entrevistas estructuradas de fácil aplicación como la MINI mejora su detección.

**Tabla 1.** Datos sociodemográficos de la muestra

Edad (media, desvío estándar)	40,8	153
Sexo femenino (N, %)	373	61,6
Nivel de instrucción (años, desvío estándar)	14,6	3
Estado civil*	N	%
Soltero/a	82	40,2
Casado/a o Conviviente	88	43,1
Divorciado/a Separado/a	26	12,7
Viudo/a	8	3,9
Nivel socioeconómico	N	%
Clase Alta	7	1,2
Media Autónoma	261	43,1
Media Asalariada	324	53,5
Obrero Autónomo	10	1,7
Obrera Asalariada	1	0,2
Trabajador Marginal	1	0,2
Faltante	2	0,3

\*Datos del año 2005 solamente (n=204). Tomado de Lorenzo y Zaratiegui, 2009.

**Tabla 2.** Distribución de los diagnósticos primarios de 606 pacientes de la consulta ambulatoria privada

Diagnósticos	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Trastornos afectivos	234	38,6		
Unipolares			186	79,5
Bipolares			47	20,1
Por condición médica			1	0,4
Trastornos por ansiedad	183	30,2		
Ansiedad generalizada			81	44,3
Pánico - agorafobia			41	22,4
Fobia social			24	13,1
TOC			24	13,1
Ansiedad NOS			4	2,2
Fobia específica			4	2,2
Estrés postraumático			4	2,2
Por condición médica			1	0,5
Sin diagnóstico en eje I	57	9,4		
Uso de sustancias	33	5,4		
Trastornos adaptativos	24	4,0		
Esquizofrenia y otras psicosis	21	3,5		
Otras condiciones	18	3,0		
Diferido	13	2,1		
Trastornos de la alimentación	7	1,2		
Trastornos somatoformes	7	1,2		
De inicio infantojuvenil	2	0,3		
Trastornos cognitivos	2	0,3		
Trastornos disociativos	2	0,3		
Trastornos del sueño	2	0,3		
Trastornos sexuales	1	0,2		
<b>Total</b>	<b>606</b>	<b>100,0</b>		

Tomado de Lorenzo y Zaratiegui, 2009.

**Tabla 3.** Distribución de los diagnósticos secundarios (n=247)

Diagnóstico	Frecuencia	%
Trastornos por ansiedad	110	44,5
Uso de sustancias	59	23,9
Trastornos afectivos	58	23,5
Otros	20	8,1

Tomado de Lorenzo y Zaratiegui, 2009.

**Tabla 4.** Trastornos unipolares: diagnósticos comórbidos simultáneos de 186 pacientes

<b>Diagnósticos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Trastornos por ansiedad	68	66,7		100,0
Ansiedad generalizada			31	45,6
Ansiedad social			16	23,5
Pánico – agorafobia*			7	10,3
Trastorno obsesivo - compulsivo			5	7,4
Estrés postraumáticos			4	5,9
Fobia específica			4	5,9
Secundario a sustancias			1	1,5
Trastornos por uso de sustancias	21	20,6		
Otros trastornos afectivos	7	6,9		
Trastornos de la alimentación	3	2,9		
Trastornos somatoformes	2	2,0		
Otros	1	1,0		
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100,0</b>		

\* Comprende trastorno por pánico con y sin agorafobia y agorafobia sin ataques de pánico.  
Tomado de Lorenzo y Zaratiegui, 2009..

**Tabla 5.** Trastornos\* por ansiedad: diagnósticos comórbidos simultáneos en 69 pacientes

<b>Diagnóstico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Trastornos afectivos	32	37,2
Otros trastornos de ansiedad	25	29,1
Trastornos por uso de sustancias	22	25,6
Trastornos del sueño	2	2,3
Trastornos adaptativos	2	2,3
Trastornos sexuales	2	2,3
Trastornos impulsivos	1	1,2
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100,0</b>

Tomado de Lorenzo y Zaratiegui, 2009.



## CURSO Y EVOLUCIÓN

Es de suponer que la comorbilidad representa un nivel de severidad mayor. En efecto, en la asociación de estos trastornos los puntajes de severidad de las escalas de depresión y de ansiedad son superiores que cuando no están en forma conjunta. Además, la duración de sus síntomas antes de concurrir a la consulta es mayor (Lamers et al., 2011).

Otro estudio epidemiológico basado en población encontró un marcado aumento del riesgo de intentos de suicidio en pacientes que presentaban comorbilidad de trastornos afectivos con trastornos de ansiedad, comparados con aquellos que presentaban sólo uno de los diagnósticos, tanto en la evaluación transversal como longitudinal (Sareen et al., 2005).

Desde la observación clínica se entiende que la intensidad del ánimo depresivo estimula la tendencia al acto suicida y la ansiedad ayuda a dispararlo.

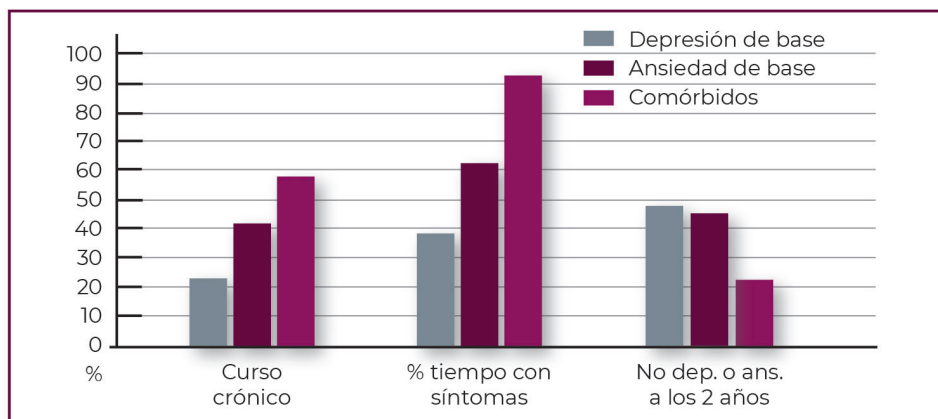
Las investigaciones de cohorte prospectiva permiten delinear un panorama del curso y evolución de la depresión o la ansiedad cuando se presentan en forma conjunta. El estudio NESDA (Ter Meulen et al., 2021) ha mostrado que los pacientes comórbidos tienen más cronicidad y más tiempo con síntomas en los siguientes dos años, así como que pasado ese tiempo hay menos pacientes sin diagnóstico psiquiátrico (*ver Figura 1*) (Penninx et al., 2011). El tiempo medio a la remisión fue de 6 meses para la depresión, 16 para la ansiedad y 24 para la comorbilidad. No incluyeron al TOC ni al TEPT.

La comorbilidad induce mayores discapacidades sociales, ausentismo laboral y pérdida de rendimiento laboral. También es más frecuente que se acompañe de otras morbilidades, incluyendo dependencia al alcohol, TOC, consumo de tabaco, trastorno borderline de la personalidad, trastorno por déficit de aten-



ción. Finalmente, es más probable que tengan o hayan tenido enfermedad cardiovascular, obesidad, aumento de peso a dos años, más allá de lo que corresponda a ambos trastornos por separado (Ter Meulen et al., 2021).

**Figura 1.** Algunos parámetros evolutivos según desórdenes puros o comórbidos



Tomado de Pennix et al., 2011.

Hasta aquí el curso de la comorbilidad agrupando a los trastornos de ansiedad, y en la comunidad. En un estudio sobre depresión (Dold et al., 2017) se discriminaron los distintos trastornos de ansiedad por separado, no incluyendo el TOC, el TEPT ni la fobia simple. Se trató de una muestra de 1346 pacientes con depresión mayor que acudían a 10 centros académicos de 8 países europeos y fueron diagnosticados con la entrevista MINI. Encontraron específicamente una mayor severidad de la depresión (medida por MADRS) en la ansiedad generalizada y en la ansiedad social, pero no en el trastorno por pánico y la agorafobia, así como el mayor riesgo de suicidio se producía en esta última.

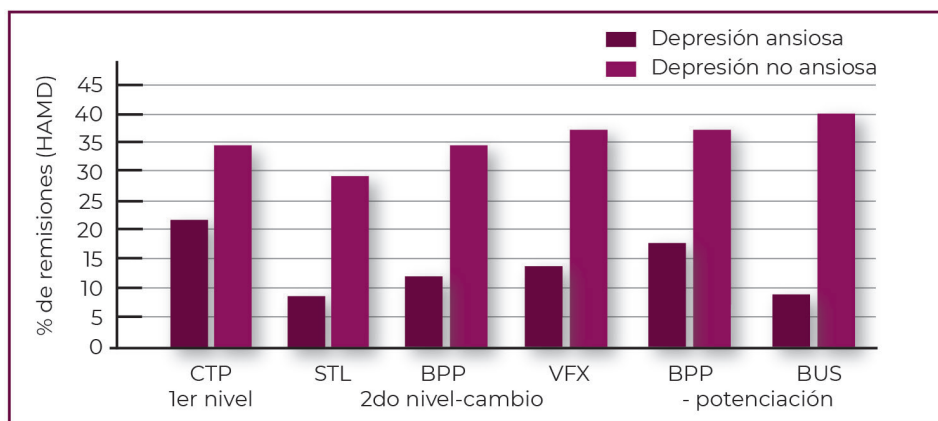
Por otra parte, el seguimiento durante seis años ha mostrado que las transiciones entre los trastornos depresivos y de ansiedad son comunes (Ter Meulen et al., 2021). Un ejemplo tomado del NESDA nos muestra cuán importantes pueden ser las implicancias de estas transiciones (Verduijn et al., 2017): si se estima, como se lo hace habitualmente, la evolución a dos años de la depresión mayor teniendo en cuenta solamente las recaídas o recurrencias de nuevas depresiones mayores, la tasa de remisión alcanza al 58% y la cronicidad al 21%, pero si se hubieran considerado también los diagnósticos posteriores de otros trastornos afectivos y de ansiedad, sólo un 17% hubiera logrado una remisión completa y duradera durante 6 años y un 55% padece o padecerá episodios de más de dos años.

## Consecuencias en el tratamiento

Existen numerosas evidencias que dan cuenta de las dificultades en la respuesta al tratamiento en los pacientes comórbidos. El mayor estudio realizado

sobre tratamiento de la depresión en población de consulta (STAR\*D) mostró que aquellos pacientes que tenían síntomas de ansiedad (detectados con el grupo de ítems ansiedad / somatización de la escala HAM-D) tenían menos porcentaje de remisión comparados con aquellos que no presentaban esta característica. Esto se repitió y profundizó en las distintas etapas de tratamiento, que incluían sucesivamente combinaciones y potenciaciones de fármacos (ver Figura 2). Además, los pacientes con depresión y ansiedad demoraron más en alcanzar la respuesta y la remisión que aquellos que presentaban depresión sin ansiedad (Fava et al., 2008).

**Figura 2.** Porcentajes de remisión de los pacientes con depresión ansiosa vs. no ansiosa



CTP: citalopram; STL: sertralina; BPP: bupropión; VFX: venlafaxina; BUS: buspirona.

Porcentajes de remisión (HAM-D  $\leq$  7) de los pacientes con depresión ansiosa (ver texto para la definición), comparados con depresión no ansiosa, en los dos primeros niveles del estudio STAR\*D. En el segundo nivel – cambio se sustituyó el CTP por STL, BPP o VFX; en el segundo nivel – potenciación se agregó BPP o BUS al CTP. Datos extraídos de Fava, 2008.

Abreviaturas y número de pacientes: CTP: citalopram (2876), STL: sertralina (238), BPP: Bupropión (239 para cambio, 279 como potenciador), VFX: Venlafaxina (250), BUS: buspirona (286).

En el caso de depresiones crónicas, el agregado de algún trastorno de ansiedad simultáneo se asoció a un mayor índice de abandono de tratamiento farmacológico, según una investigación en población de consulta (Arnow et al., 2007).

Más recientemente, luego del advenimiento del DSM 5, se ha tratado de establecer el valor predictivo del especificador de ansiedad sobre los resultados del tratamiento. Se analizó una submuestra de pacientes del estudio NESDA que iniciaban tratamiento de su depresión mayor ( $n = 149$ ) y aquellos que calificaban para el mismo tuvieron resultados más pobres del tratamiento, menores tasas de remisión y mayores efectos adversos. En contraste, la comorbilidad categórica no predijo esos resultados (Gaspersz et al., 2017) (claro está que excluyeron los diagnósticos categóricos de TOC y TEPT).

En síntesis, estos estudios muestran que los pacientes con depresión y ansiedad responden menos a la medicación y demoran más en alcanzar la remisión.



## DIAGNÓSTICO

No es preciso abundar en la importancia de un diagnóstico preciso para enfocar el tratamiento de forma adecuada y precoz. Los pacientes pueden llegar con mezclas variadas de ambas series de síntomas, a veces tan entremezclados como el viento y la lluvia en una tormenta, demorando en ocasiones la priorización adecuada del problema.

Antes que nada, cuando la ansiedad en una depresión es muy importante, es crítico determinar si no se trata de una depresión mixta, debido a que la mayoría de estas depresiones es de estirpe bipolar y no siempre la agitación motriz es evidente. Signos de sospecha son el insomnio pertinaz y resistente al tratamiento, la expresión dramática del sufrimiento, logorrea, taquipsiquia, accesos de ira no provocada. Varios de ellos a la vez son típicos de los cuadros mixtos. La taquipsiquia de la depresión ansiosa consta de unos pocos pensamientos que reflejan las preocupaciones y temores del paciente (rumiación), mientras que en la depresión mixta son muchos pensamientos acelerados o abarrotados que pueden incluir componentes neutros o triviales (depresión ansiosa excitada o con agitación interna) (Koukopoulos et al., 2005).

Tanto la depresión como los trastornos de ansiedad comparten síntomas, como dificultades en el sueño, síntomas somáticos, irritabilidad, concentración disminuida, pero también tienen características diferenciales desde el punto de vista psicopatológico que hacen que en una buena proporción de los casos sea posible distinguirlos. Los episodios iniciales de las depresiones suelen estar asociados a pérdidas, tanto de relaciones o cosas como de objetivos, mientras que los de ansiedad con expectativas penosas, atemorizantes. La intolerancia a la incertidumbre y su correspondiente reflejo en múltiples preocupaciones es propia del trastorno por ansiedad generalizada, mientras

que la intolerancia a las sensaciones somáticas y la consiguiente expectativa de muerte, locura o pérdida del control es esencial en el trastorno por pánico, además acompañado de una preocupación persistente por la posibilidad de tener nuevos ataques. En el trastorno por ansiedad social hay intolerancia a la evaluación negativa de los demás y como resultado la evitación del contacto social, conducta que comparte con la depresión, no así los demás trastornos de ansiedad. En general, la evitación fóbica es por miedo y la depresiva es por apatía.

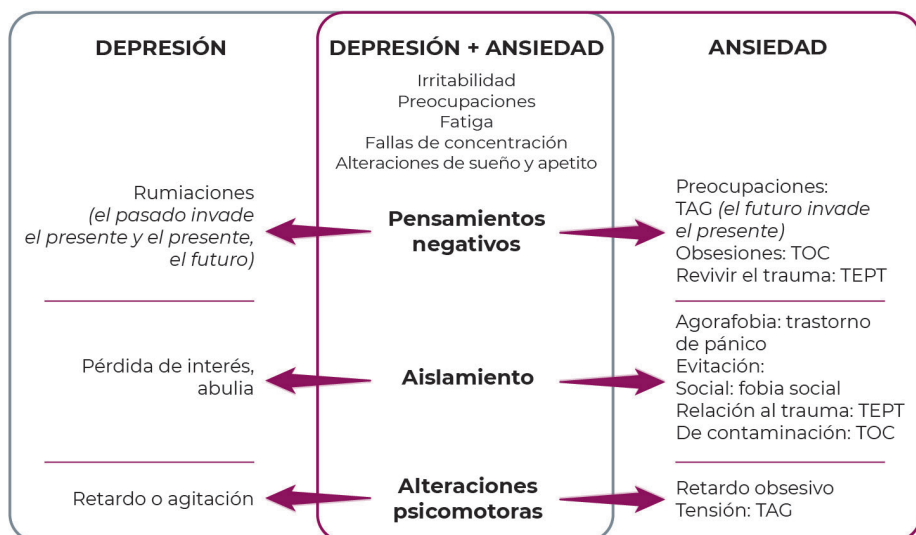
Se considera que la llamada “afectividad negativa” es un componente tanto de la depresión como de la ansiedad, pero ésta no tiene un déficit en experimentar emociones positivas como sí lo tiene la depresión, en la que por otra parte la falta de motivación es conspicua.

Así como en la depresión hay una clara tendencia al aislamiento afectivo (en los casos graves llega al punto del “sentimiento de la falta de sentimientos”), los que padecen trastornos de ansiedad tienden más bien a buscar a los demás para su seguridad o tranquilidad. La pérdida de energía es común a la depresión y al trastorno por ansiedad generalizada.

La ritmopatía o variación circadiana, cuando aparece, es propia de la depresión. Ambos tienen pensamientos negativos. La vivencia del tiempo es diferente, en la depresión el pasado invade el presente y éste se perpetúa en el futuro, mientras que en la ansiedad es el futuro el que invade el presente. Los pacientes deprimidos tienden a preguntarse porqué mientras que en los ansiosos predomina el ¿y si...?

La *Figura 3* refleja alguna de estas cuestiones (39). Puede resultar útil para precisar el diagnóstico primario, conjuntamente con la determinación de la secuencia temporal.

**Figura 3.** Síntomas comunes y características diferenciales entre depresión y ansiedad



TAG: Trastorno por Ansiedad Generalizada. - TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo. - TEPT: Trastorno por Estrés Postraumático



## TRATAMIENTO

El impacto negativo de la comorbilidad implica tener en mente un curso y evolución más complicados. Antes de proceder al tratamiento debemos averiguar si ambos grupos de síntomas tienen jerarquía suficiente como para que los podamos considerar como dos trastornos, habida cuenta de que hayamos descartado otras causas médicas y toxicológicas de depresión y ansiedad, así como tenido en cuenta y descartado la posibilidad de una depresión mixta.

Hay que evitar el ensombrecimiento diagnóstico e indagar no sólo la serie de síntomas del cuadro con el que se presenta el enfermo. Dada la común confluencia de estos trastornos, siempre hay que considerar la posibilidad de una comorbilidad. Como se ha expresado, las entrevistas estructuradas breves como la MINI nos pueden ayudar mucho en este aspecto.

La evaluación de la severidad, presencia de síntomas psicóticos, presencia de ideación suicida y la existencia de una red de contención social ayudará a determinar el ámbito de tratamiento y cantidad y tipo de profesionales intervinientes.

Para definir a qué trastorno le asignamos prioridad en el diseño del tratamiento se considera la severidad, la secuencia temporal y la preferencia del paciente. En función del primer aspecto, suele considerarse a la depresión como el trastorno más severo, por su influencia en el funcionamiento así como la posibilidad de riesgo suicida o psicosis. Si los síntomas son predominantemente ansiosos y la depresión se considera leve, se puede dar mayor importancia a la ansiedad.

Si los trastornos comórbidos no tienen un grado de severidad relativamente diferente o no implican un riesgo particular, los aspectos para definir el foco primario de tratamiento se centrarán en la secuencia temporal y la preferencia del paciente. En este sentido, la evaluación del orden de aparición de cada

diagnóstico (cuál es el más reciente, cuál está instalado hace mucho) y la percepción subjetiva del paciente acerca del grado de interferencia de cada uno podrán servir de guía para definirlo. Asimismo, la elección del paciente acerca de la posibilidad de usar distintos abordajes (psicoterapéutico, psicofarmacológico etc.) podrá contribuir a una selección adecuada a cada situación personal. El TOC es un caso particular al que se referirá posteriormente.

Los antecedentes de respuestas previas es otro aspecto a evaluar, en virtud de que es uno de los más importantes predictores de la respuesta terapéutica.

En la inmensa mayoría de los casos se tenderá a utilizar un fármaco que tenga evidencias de eficacia en la depresión y en el trastorno de ansiedad considerado. Las evidencias se pueden analizar según se trate de estudios sobre comorbilidad categórica o, como se van sumando más recientemente, sobre comorbilidad dimensional (la dimensión es siempre de la ansiedad). Las primeras son importantes para un manejo más fino, especialmente del componente ansioso cuando es predominante o queda como residual.

La última revisión importante sobre la comorbilidad categorial es la de Schoevers et al. (2008), que se toma como base para el desarrollo. En la Tabla 6 (Pittenger & Bloch, 2014; Bandelow, Michaelis & Wedekind, 2017; de Moraes Costa et al., 2020) se aprecian aquellos fármacos que tienen propiedades antidepressivas y que han demostrado eficacia en los distintos trastornos de ansiedad.

## Depresión y trastorno de pánico

Si se trata de un trastorno de pánico asociado a una depresión leve, se sugiere comenzar con psicoterapia cognitiva (TCC) o IRSS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), según la preferencia del paciente y la disponibilidad de terapeutas, ya que la depresión leve también responde a la psicoterapia. En cambio si la depresión es moderada o severa la recomendación es comenzar con IRSS, empezando con dosis bajas y titulando con especial cuidado la dosis ya que los pacientes con trastorno de pánico son los más sensibles a los efectos colaterales.

Si luego de 6 semanas no se observa mejoría, se recomienda cambiar el anti-depresivo por otro IRSS o por un IRSNA y luego se puede ensayar un tricíclico. El uso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se reserva como último paso por sus efectos colaterales e interacciones potencialmente riesgosos. En nuestro país han sido discontinuados, excepto por una presentación de tranilcipromina cuyo uso es difícil de justificar ya que viene en dosis bajas asociada a un neuroléptico.

Un metanálisis en red reciente sobre tratamientos del trastorno por pánico (Chawla et al., 2022) ubica a los IRSS, los tricíclicos y las benzodiacepinas como los más eficaces en cuanto a remisión, pero estos dos últimos con mayores efectos adversos, por lo que no se los recomienda como de primera línea. En-

tre los IRSS el mejor balance entre eficacia y efectos adversos los tuvieron la sertralina y el escitalopram.

La terapia cognitivo conductual (TCC) se recomienda como abordaje no farmacológico cuando la depresión ha comenzado a mejorar. En pacientes con pánico resistente se sugiere exposición con acompañamiento del terapeuta. En cuanto al uso de benzodiazepinas la opinión de las distintas guías no es uniforme. Algunas recomiendan incluirlas al principio del tratamiento a fin de acotar los síntomas de pánico mientras se aguarda el efecto del IRSS, en tanto otras desaconsejan su uso basadas en la posibilidad de dependencia ligada a estos fármacos, así como caídas y fallas de memoria en los adultos mayores. No debe haber inconvenientes mayores en utilizarlas transitoriamente al inicio, excepto en las personas con antecedentes de dependencia a sustancias o con predisposición a tenerla.

## Depresión y trastorno por ansiedad generalizada

La comorbilidad con depresión moderada a severa obliga al abordaje farmacológico en primer lugar. Para ello, los fármacos recomendados incluyen los IRSS y los IRSNA, usados en secuencia según la situación y preferencias del paciente y en titulación lenta para asegurar la tolerabilidad (al menos durante un mes).

Luego de dos o tres etapas de tratamiento con distintos IRSS, venlafaxina o duloxetina, una alternativa es cambiar a un tricíclico como la imipramina. También se puede asociar a la buspirona. El uso de las benzodiazepinas se puede considerar al principio pero no sostenerlo más de 2 a 4 semanas. En caso de tratarse de una depresión leve se puede iniciar el tratamiento con psicoterapia.

## Depresión y trastorno obsesivo compulsivo

Si la depresión es severa está indicado comenzar el tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos (IRSS o clomipramina). El ensayo terapéutico puede llegar a las 12 semanas, con al menos 4 a la dosis máxima tolerada. Según las guías de la American Psychiatric Association (Koran et al., 2007), se puede llegar a dosis de fluoxetina 120 mg, fluvoxamina 450 mg, sertalina 400 mg, paroxetina 100 mg y escitalopram 60 mg. Sin embargo, este último está limitado en su dosis por una posible acción sobre el intervalo QTc del electrocardiograma, y no se recomiendan dosis superiores a 20 mg (10 en los adultos mayores), el doble para citalopram (GOV.UK., 2011), todo lo cual limita su uso para esta patología.

Pasado aquél tiempo, si no hay mejoría se sugiere cambiar de IRSS (ej. paroxetina) o venlafaxina (Albert et al., 2018) o pasar a clomipramina si no se ha usado antes. No se recomienda usar dosis mayores a 250 mg y en su caso utilizar dosificación de niveles plasmáticos controlando la toxicidad de cerca (Kayser, 2020). También se recomienda el agregado de un antipsicótico atípico, espe-

cialmente si la respuesta es parcial. Risperidona (3 mg) parece tener la mayor eficacia, seguido del aripiprazol (15 mg) (Kayser, 2020). Aquí debemos tener en cuenta el predominio sintomático: si la depresión es el mayor problema recordar que el aripiprazol cuenta con mejores datos (Spielmanns et al., 2016), de lo contrario la risperidona parece una elección más sólida. Siempre se utilizarán antidepresivos con acción antiobsesiva.

Puede decirse que este trastorno de ansiedad es el único cuyo tratamiento es generalmente prioritario respecto del de la depresión. En los casos graves, el diagnóstico diferencial con la depresión psicótica puede tornarse arduo, como se aprecia en el *Cuadro 2*.

La inclusión de TCC puede considerarse en cada una de las etapas del tratamiento debido a que la combinación de ambos abordajes resulta más eficaz que una sola de las opciones.

### **Cuadro 2.** Determinando el foco primario de tratamiento

“El Sr. A es abogado, casado con tres hijos. Consultó por un trastorno obsesivo compulsivo de un año de evolución, que no respondía a los tratamientos instituidos: escitalopram, citalopram, citalopram + risperidona, citalopram + risperidona + carbamazepina. Las medicaciones habían sido dadas en dosis y tiempo suficientes, con la salvedad que la carbamazepina no está indicada para el TOC y además puede reducir los niveles plasmáticos de las otras medicaciones (Wynn., 2009). Unos tres meses antes de consultar con nosotros se deprimió recibiendo también el diagnóstico de episodio depresivo mayor.

Una hermana suya había sido internada tiempo atrás por un TOC severo. El paciente tenía una personalidad compulsiva, con fuertes convicciones religiosas que lo condujeron a un papel de liderazgo en su comunidad religiosa. Había tenido dos episodios muy similares 8 y 12 años antes del actual.

Presentaba ideas obsesivas antagónicas de blasfemia que le ocasionaban una enorme ansiedad y compulsiones mentales y motoras. El episodio depresivo mayor era al menos moderado en su intensidad. Lograba concurrir a trabajar con esfuerzo, pero no le quedaban energías para la vida familiar y social. Esta última se limitaba a concurrir reiteradamente a sus superiores religiosos en busca de reaseguro.

Se le indicó sertralina hasta 200 mg, potenciado con ziprasidona hasta 160 mg. A los tres meses se encontraba peor, por lo que se reemplazó la sertralina por clomipramina a dosis máxima tolerada (225 mg). Luego de un tiempo, aparecieron ideas delirantes de culpa: lo suyo no era una enfermedad sino pecado, estaba condenado al infierno. Su ánimo depresivo se profundizó, dejó de trabajar, pasaba la mayor parte del tiempo en la cama.

Este caso plantea la disyuntiva de cómo enfocar el tratamiento. ¿Es un TOC psicótico, o es una comorbilidad entre TOC y depresión psicótica?

Contestar esta pregunta tiene implicancias importantes. Por ejemplo, si fuera una depresión psicótica hay que considerar la terapia electroconvulsiva, método ineficaz en el TOC psicótico. Sin embargo, hay cómo orientarse: recordando que en la comorbilidad TOC – depresión aquél debe tener generalmente la prioridad. El paciente, entonces, fue llevado a interconsulta a un centro especializado en trastorno obsesivo compulsivo, en donde le indicaron una combinación de antidepresivos serotoninérgicos que permitieron aliviar significativamente su padecimiento.”



## Depresión y fobia social

La fobia social como único diagnóstico puede tratarse sólo con TCC, pero si se presenta en comorbilidad con depresión está indicado el uso de antidepresivos (IRSS) como primer paso, en titulación lenta. Hay que preguntar activamente sobre efectos colaterales, porque estos pacientes tienen dificultades en comentarlos espontáneamente o en expresar sus dudas respecto del psicofármaco, especialmente quienes tienen temores frente a las figuras autoritarias, quienes eventualmente prefieren abandonar el tratamiento a confrontar al psiquiatra.

Luego de 12 semanas, siempre y cuando la severidad de la depresión no haya impuesto un cambio más precoz, se puede considerar el uso de otro IRSS y posteriormente el agregado de una benzodiazepina o cambio por un IMAO si se consiguiera.

La TCC es la psicoterapia de elección y puede implementarse desde el principio del tratamiento.

## Depresión y trastorno por estrés postraumático

Si la comorbilidad con depresión no es severa, el abordaje inicial de este trastorno puede definirse según la preferencia del paciente entre psicoterapia específica (terapia cognitiva orientada al trauma y EMDR – desensibilización y reprocesamiento por el movimiento ocular) y psicofármacos. Entre estos últimos se recomiendan los IRSS o IRSNA, los que han demostrado eficacia se ven en la *Tabla 6*. También se usan antidepresivos sedativos como la mirtazapina o tricíclicos. En caso de no respuesta, la risperidona es el antipsicótico que cuenta con mayores evidencias, seguido de la quetiapina (de Moraes Costa et al., 2020). El topiramato puede ser efectivo (Akiki & Abdallah, 2018), pero no sólo no es antidepresivo, sino que puede inducir depresión (Celano et al., 2011) (ver *Tabla 6*).

Respecto de las benzodiazepinas, su uso debe hacerse con extrema prudencia, ya que su beneficio sobre esta patología es dudoso, a probable excepción de síntomas de activación, y además se han vinculado a empeoramiento sintomático, peor evolución en traumas recientes y al desarrollo de dependencia (Akiki & Abdallah, 2018).

## Depresión y ansiedad dimensional

Hasta aquí se han desarrollado los tratamientos correspondientes a la comorbilidad categórica, que no incluyen a la combinación entre depresión y ansiedad subsindrómica, cuestión harto frecuente en nuestra práctica cotidiana. Por otra parte, nuestros pacientes llegan al consultorio con una mezcla de síntomas superpuestos y aparentemente simultáneos, por lo que la aproximación puramente categórica se vuelve difícil de poner en práctica.

**Tabla 6.** Fármacos antidepresivos con evidencia de eficacia según estudios randomizados controlados en los distintos trastornos de ansiedad

Grupo	Droga	Pánico	TAG	TAS	TOC	TEPT
ISRS	Citalopram	X		X	X	
	Escitalopram	X	X	X	X	
	Fluoxetina	X			X	X
	Fluvoxamina	X		X	X	
	Paroxetina	X	X	X	X	X
	Sertralina	X	X	X	X	X
ISRSNA	Venlafaxina	X	X	X	X	X
	Duloxetina		X			
Tricíclicos	Clomipramina	X			X	

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina; ISRSNA: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada; TAS: Trastorno de Ansiedad Social; TOC: Trastorno Obsesivo-Compulsivo; TEPT: Trastorno por Estrés Postraumático Tomado de Bandelow et al. (2017), Pittenger & Bloch (2014), de Moraes Costa et al. (2020).

El concepto ahora renovado que se está tendiendo a utilizar es el de “depresión ansiosa”, que engloba a la ansiedad por encima de un puntaje escalar relativamente bajo y que se captura clínicamente en el constructo de “depresión con especificador de ansiedad” o con “distress” ansioso del DSM 5, que como hemos visto parece tener una buena capacidad predictiva (de mala evolución). Específica a la ansiedad se cumplan o no criterios para otro trastorno de ansiedad. Esto termina siendo un poco confuso, por ejemplo la superposición con el trastorno por ansiedad generalizada es muy importante: en un estudio sobre 237 pacientes ambulatorios con especificador de ansiedad 66% tuvieron un diagnóstico de trastorno por ansiedad generalizada (Rosellini et al., 2018).

El estudio STAR\*D definió depresión ansiosa en aquellos pacientes que tenían diagnóstico de depresión y un puntaje igual o mayor a 7 el grupo de ítems ansiedad / somatización de la escala HAM-D (6). Se siguió el tratamiento de estos pacientes y se observó, además de la menor respuesta que previamente mencionada, que no había diferencias significativas en la respuesta a los distintos fármacos usados que incluían al citalopram, la sertralina, la venlafaxina, el bupropion y la potenciación del citalopram con este último o con buspirona (Figura 2). Por lo tanto desde este estudio ningún antidepresivo se destacó sobre los otros en la depresión ansiosa y todos tuvieron una eficacia menguada. Estudios comparativos doble ciego entre antidepresivos tampoco aportan datos que demuestren propiedades ansiolíticas particulares para alguno de ellos, más allá de cualquier propiedad sedativa inmediata.

Fava y colaboradores (Fava et al., 2000) compararon la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina en una muestra de 108 pacientes con depresión ansiosa y no hallaron diferencias significativas en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

Una revisión sistemática (Thaler et al., 2012) no encontró diferencias de efectividad en la depresión mayor con ansiedad o insomnio entre citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina, bupropión, mirtazapina, nefazodone, y trazodone.

Si no hubiera respuesta, el paso siguiente es optimizar las dosis, prolongar el tiempo de espera, o cambiar a un segundo antidepresivo si esto no es posible. En experiencia de quien suscribe, la venlafaxina es una aceptable segunda opción.

Debido a que la presencia de ansiedad suele anticipar un resultado no tan bueno del tratamiento, a menudo, y sobre todo en la respuesta parcial, nos vemos ante la necesidad de potenciar el esquema terapéutico. Se recomienda utilizar antipsicóticos atípicos que hayan demostrado eficacia como potenciadores del tratamiento antidepresivo. En ese aspecto, según metanálisis, los que tienen mayor evidencia de eficacia son el aripiprazol y la quetiapina (Zhou et al., 2015; Spielmans et al., 2016). Investigaciones más recientes muestran eficacia del brexpiprazol (Utilizing the DSM-5 Anxious Distress..., 2017), pero por el momento no hay estudios comparativos con otros potenciadores.

La utilización de antipsicóticos atípicos deberá balancearse contra su propensión a producir efectos metabólicos adversos. Hay que tratar de evitarlos su uso prolongado, en la medida de lo posible, y efectuar los controles médicos necesarios (peso, glucemia, prolactina, lípidos, diskinesia).

La combinación de benzodiazepinas con antidepresivos en el tratamiento de la depresión con síntomas de ansiedad es una práctica habitual en nuestro medio, reforzada por la indicación de ansiolíticos por otros especialistas y por la autoprescripción. Según las guías, el uso de benzodiazepinas debería limitarse, en general, a un segundo paso y por un tiempo breve a fin de disminuir el riesgo de dependencia que éstas generan.

Con buen criterio, una revisión postula como objetivos del uso de benzodiazepinas en etapas iniciales del tratamiento controlar rápidamente la ansiedad, reducir la eventual activación producida por IRSS, mejorar la adherencia inicial al tratamiento y facilitar el control de la ansiedad situacional o episódica durante la latencia del efecto antidepresivo; esto deberá ser evaluado contrastándolo con la suma de efectos colaterales y los potenciales riesgos de abuso y dependencia (Dunlop & Davis, 2008).

## Aspectos generales de la implementación del tratamiento

A continuación se exponen algunas pautas generales para la implementación del tratamiento.

### Empezar con dosis bajas y titular

Habitualmente los pacientes con depresión y trastorno de pánico o ansiedad generalizada suelen tener mala tolerabilidad a los fármacos, ya sea por hipersensibilidad, por excesiva preocupación o incluso por hipocondría sobre los

efectos adversos. Por lo tanto es recomendable comenzar con dosis muy bajas aún en el caso de medicamentos que no requieran titulación; lo que facilitará la aceptación del tratamiento. No es raro encontrar en estos pacientes antecedentes de varios ensayos fracasados de distintos fármacos en dosis efectivas mínimas y muy poco tiempo, y una marcada resistencia a volver a intentar con alguno de ellos desde dosis más pequeñas.

### **Esperar más tiempo la respuesta**

Se ha referido que la asociación de depresión y ansiedad está vinculada a una mayor demora en la respuesta al tratamiento y menores porcentajes de remisión en comparación con la depresión sola, por lo que hay que saber esperar un poco más. Como es probable que durante ese tiempo el paciente siga bastante afectado con los síntomas, el agregado de ansiolíticos puede resultar una opción beneficiosa (Dunlop & Davis, 2008).

### **Monitorear la evolución**

Muchas veces una respuesta parcial puede ser considerada suficiente, ya sea por el profesional o por el mismo paciente quien en comparación con momentos de mayor severidad sintomática puede sentirse en un principio recuperado ante la mejoría inicial. La falla en detectar esta situación se podrá ver reflejada en la persistencia de síntomas residuales. El síntoma residual más prevalente es la ansiedad (Romera et al., 2013). Una correcta evaluación del progreso de la respuesta evitará las complicaciones de un tratamiento insuficiente, como el mayor riesgo de recaídas por ejemplo. La utilización de escalas en este punto puede ser de ayuda.

Si se recuerda la tendencia que tienen los trastornos depresivos y de ansiedad de sucederse unos a otros a lo largo del tiempo (Ter Meulen et al., 2021), es conveniente pautar alguna entrevista de seguimiento para tiempo después de la remisión.

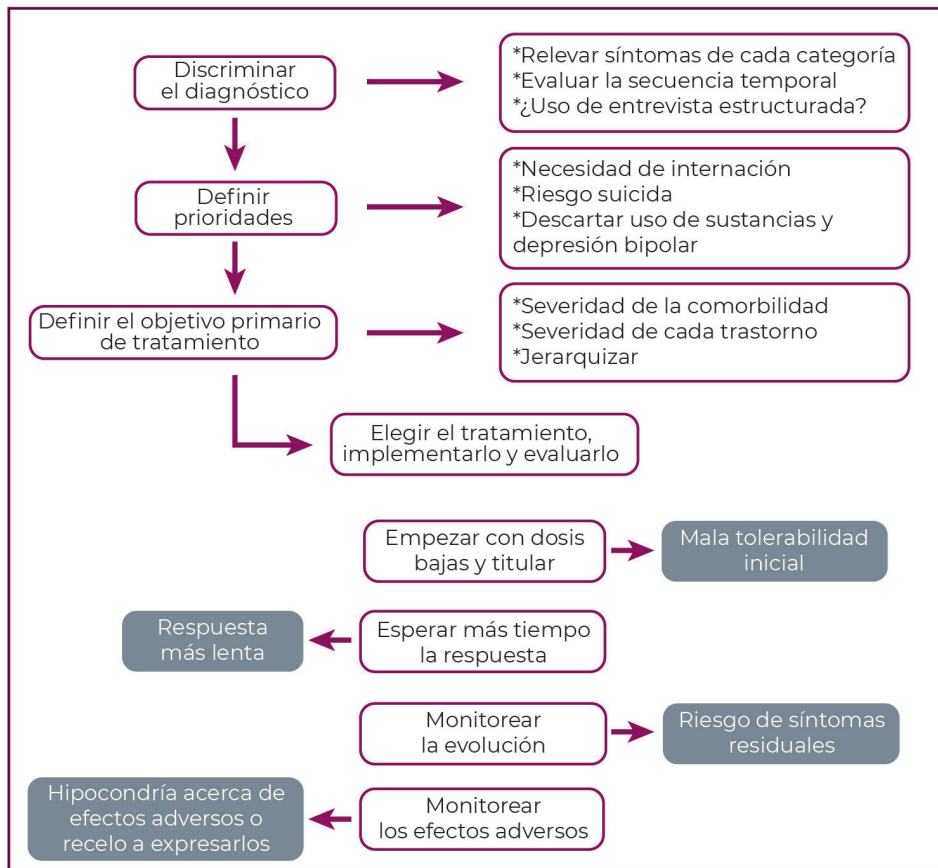
### **Monitoreo de efectos colaterales**

No debe omitirse el seguimiento de los efectos colaterales; es frecuente que la demora en la respuesta y la presencia de efectos colaterales indeseados ocasionen el abandono del tratamiento. El tipo de psicofármaco originará la necesidad y frecuencia del control médico en el largo plazo.

En síntesis, es recomendable ir más pausadamente, tratar sintomáticamente lo que se pueda mientras se espera y estar atentos tanto a la evolución como a los efectos colaterales.

A modo de resumen en la *Figura 4* se detallan los aspectos principales a considerar en la evaluación y tratamiento de los pacientes con depresión y ansiedad comórbidas.

**Figura 4.** Evaluación y tratamiento de los pacientes con comorbilidad depresivo ansiosa



Tomado de Lorenzo & Zaratiegui, 2009

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akiki, T. J., & Abdallah, C. G. (2018). Are There Effective Psychopharmacologic Treatments for PTSD?. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(3), 18ac12473. <https://doi.org/10.4088/JCP.18ac12473>
- Albert, U., Marazziti, D., Di Salvo, G., Solia, F., Rosso, G., & Maina, G. (2018). A Systematic Review of Evidence-based Treatment Strategies for Obsessive-compulsive Disorder Resistant to first-line Pharmacotherapy. *Current medicinal chemistry*, 25(41), 5647–5661. <https://doi.org/10.2174/0929867325666171222163645>
- American Psychiatric Association. (1952). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 1st edition. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 2nd edition. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd edition. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd edition, revised. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th edition. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. American Psychiatric Association.
- Andrade, L. H., Wang, Y. P., Andreoni, S., Silveira, C. M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E. R., Nishimura, R., Anthony, J. C., Gattaz, W. F., Kessler, R. C., & Viana, M. C. (2012). Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS one*, 7(2), e31879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031879>
- Arnow, B. A., Blasey, C., Manber, R., Constantino, M. J., Markowitz, J. C., Klein, D. N., Thase, M. E., Kocsis, J. H., & Rush, A. J. (2007). Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *Journal of affective disorders*, 97(1-3), 197–202. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.06.017>
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(2), 93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>
- Bonicatto, S. C., Dew, M. A., Zaratiegui, R., Lorenzo, L., & Pecina, P. (2001). Adult outpatients with depression: worse quality of life than in other chronic medical diseases in Argentina. *Social science & medicine* (1982), 52(6), 911–919. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(00\)00192-1](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(00)00192-1)
- Celano, C. M., Freudenreich, O., Fernandez-Robles, C., Stern, T. A., Caro, M. A., & Huffman, J. C. (2011). Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(1), 109–125. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/ccelano>
- Chawla, N., Anothaisintawee, T., Charoenrungrueangchai, K., Thaipisuttikul, P., McKay, G. J., Attia, J., & Thakinstin, A. (2022). Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e066084. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066084>
- de Moraes Costa, G., Zanatta, F. B., Ziegelmann, P. K., Soares Barros, A. J., & Mello, C. F. (2020). Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. *Journal of psychiatric research*, 130, 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.07.046>
- Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., Gasquet, I., Kovess, V., Lepine, J. P., Angermeyer, M. C., Bernert, S., de Girolamo, G., Morosini, P., Polidori, G., Kikkawa, T., Kawakami, N., Ono, Y., Takeshima, T., Uda, H., Karam, E. G., Fayyad, J. A., Karam, A. N., Mneimneh, Z. N., ... WHO World Mental Health Survey Consortium (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, 291(21), 2581–2590. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2581>

- Dold, M., Bartova, L., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., Porcelli, S., Zohar, J., Montgomery, S., & Kasper, S. (2017). Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders - results from a European multicenter study. *Journal of psychiatric research, 91*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.020>
- Dunlop, B. W., & Davis, P. G. (2008). Combination treatment with benzodiazepines and S SRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, 10*(3), 222–228. <https://doi.org/10.4088/pcc.v10n0307>
- Fava, M., Rosenbaum, J. F., Hoog, S. L., Tepner, R. G., Kopp, J. B., & Nilsson, M. E. (2000). Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *Journal of affective disorders, 59*(2), 119–126. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00131-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00131-7)
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., Biggs, M. M., Zisook, S., Leuchter, A., Howland, R., Warden, D., & Trivedi, M. H. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *The American journal of psychiatry, 165*(3), 342–351. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868>
- Feinstein A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of chronic diseases, 23*(7), 455–468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Fiestas, F., Piazza, M. (2014). Prevalencia de vida y edad de inicio de trastornos mentales en el Perú urbano: resultados del estudio mundial de salud mental, 2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica, 31*:39–47.
- Gaspersp, R., Lamers, F., Kent, J. M., Beekman, A., Smit, J. H., van Hemert, A. M., Schoevers, R. A., & Penninx, B. (2017). Anxious distress predicts subsequent treatment outcome and side effects in depressed patients starting antidepressant treatment. *Journal of psychiatric research, 84*, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.018>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2019). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet 396*, 1135–59.
- GOV.UK. (2011). *Drug Safety Update* Vol 5 Issue 5, <https://www.gov.uk/drug-safety-update/citalopram-and-escitalopram-qt-interval-prolongation>
- Johansson, R., Carlbring, P., Heedman, Å., Paxling, B., & Andersson, G. (2013). Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life. *PeerJ, 1*, e98. <https://doi.org/10.7717/peerj.98>
- Kayser, R. R. (2020). Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of clinical psychiatry, 81*(5), 19ac13182. <https://doi.org/10.4088/JCP.19ac13182>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E., Wang, P. S., & National Comorbidity Survey Replication (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA, 289*(23), 3095–3105. <https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005a). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry, 62*(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005b). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry, 62*(6), 617–627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., & Üstün, T. B. (2009). The WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychiatrie (Stuttgart, Germany), 6*(1), 5–9.
- Kessler, R. C., Sampson, N. A., Berglund, P., Gruber, M. J., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Bunting, B., Demyttenaere, K., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., He, Y., Hu, C., Huang, Y., Karam, E., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Moskalewicz, J., ... Wilcox, M. A. (2015). Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and psychiatric sciences, 24*(3), 210–226. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000189>

- Keezer, M. R., & Sander, J. W. (2016). Comorbidity as an epidemiological construct. *The Lancet. Neurology*, 15(1), 32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00352-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00352-X)
- Kircanski, K., LeMoult, J., Ordaz, S., & Gotlib, I. H. (2017). Investigating the nature of co-occurring depression and anxiety: Comparing diagnostic and dimensional research approaches. *Journal of affective disorders*, 216, 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.006>
- Koran, L. M., Hanna, G. L., Hollander, E., Nestadt, G., Simpson, H. B., & American Psychiatric Association (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*, 164(7 Suppl), 5–53.
- Koukopoulos, A., Albert, M. J., Sani, G., Koukopoulos, A. E., & Girardi, P. (2005). Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 17(1), 21–37. <https://doi.org/10.1080/09540260500064744>
- Lamers, F., van Oppen, P., Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., van Balkom, A. J., Nolen, W. A., Zitman, F. G., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2011). Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of clinical psychiatry*, 72(3), 341–348. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06176blu>
- Lilienfeld, S. O., & Landfield, K. (2008). Issues in diagnosis: Categorical vs. dimensional. En W. E. Craighead, D. J. Miklowitz, & L. W. Craighead (Eds.), *Psychopathology: History, diagnosis, and empirical foundations* (pp. 1–33). John Wiley & Sons Inc.
- Lorenzo, L., Zaratiegui, R. (2009). Comorbilidad Depresión-Ansiedad... en el Consultorio. En Sergio Halsband (Compil.). (pp. 19-45). *Comorbilidades en Psiquiatría*. Ed. Polemos.
- McGrath, J. J., Lim, C., Plana-Ripoll, O., Holtz, Y., Agerbo, E., Momen, N. C., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Abdulmalik, J., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., Bunting, B., de Almeida, J., de Girolamo, G., De Vries, Y. A., Florescu, S., Gureje, O., ... de Jonge, P. (2020). Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e153. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000633>
- Maj M. (2005). "Psychiatric comorbidity": an artefact of current diagnostic systems?. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 186, 182–184. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.182>
- Merikangas, K. R., & Kalaydjian, A. (2007). Magnitude and impact of comorbidity of mental disorders from epidemiologic surveys. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 353–358. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3281c61dc5>
- Ministerio de la Protección Social República de Colombia, Fundación FES Social (2003). Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Informe%20final%20ENSM%202003.pdf>
- Penninx, B. W., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., Cuijpers, P., de Jong, P. J., van Marwijk, H. W., van der Meer, K., Verhaak, P., Laurant, M. G., de Graaf, R., Hoogendijk, W. J., van der Wee, N., Ormel, J., van Dyck, R., & Beekman, A. T. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>
- Pittenger, C., & Bloch, M. H. (2014). Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*, 37(3), 375–391. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.006>
- Porta M. (2008). *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press. p. 17.
- Mei, L., Gao, Y., Chen, M., Zhang, X., Yue, W., Zhang, D., & Yu, H. (2022). Overlapping common genetic architecture between major depressive disorders and anxiety and stress-related disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 113, 110450. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110450>
- Romera, I., Pérez, V., Ciudad, A., Caballero, L., Roca, M., Polavieja, P., & Gilaberte, I. (2013). Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? Apost-hoc analysis. *BMC psychiatry*, 13, 51. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-51>
- Rosellini, A. J., Bourgeois, M. L., Correa, J., Tung, E. S., Goncharenko, S., & Brown, T. A. (2018). Anxious distress in depressed outpatients: Prevalence, comorbidity, and incremental validity. *Journal of psychiatric research*, 103, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.006>



- Ruscio, A. M., Hallion, L. S., Lim, C., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Andrade, L. H., Borges, G., Bromet, E. J., Bunting, B., Caldas de Almeida, J. M., Demyttenaere, K., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J. M., He, Y., Hinkov, H., Hu, C., de Jonge, P., ... Scott, K. M. (2017). Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA psychiatry*, 74(5), 465–475. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Rush, A. J., Zimmerman, M., Wisniewski, S. R., Fava, M., Hollon, S. D., Warden, D., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Shelton, R. C., Luther, J. F., Thomas, B., & Trivedi, M. H. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: demographic and clinical features. *Journal of affective disorders*, 87(1), 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.005>
- Sareen, J., Cox, B. J., Afifi, T. O., de Graaf, R., Asmundson, G. J., ten Have, M., & Stein, M. B. (2005). Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Archives of general psychiatry*, 62(11), 1249–1257. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1249>
- Schoevers, R. A., Van, H. L., Koppelmans, V., Kool, S., & Dekker, J. J. (2008). Managing the patient with co-morbid depression and an anxiety disorder. *Drugs*, 68(12), 1621–1634. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868120-00002>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22–57.
- Silman, A.J. & Mc Farlane G. J. (2004). *Epidemiological Studies A Practical Guide*. Cambridge University Press.
- Spielmann, G. I., Berman, M. I., Linardatos, E., Rosenlicht, N. Z., Perry, A., & Tsai, A. C. (2016). Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 14(2), 244–265. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.140202>
- Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex Rev Arg Psiquitr*, 29(142), 275–299.
- Stein, D. J., Hollander, E. (2002). *Anxiety disorders comorbid with depression: social anxiety disorder, post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder*. Martin Dunitz.
- Ter Meulen, W. G., Draisma, S., van Hemert, A. M., Schoevers, R. A., Kupka, R. W., Beekman, A., & Penninx, B. (2021). Depressive and anxiety disorders in concert-A synthesis of findings on comorbidity in the NESDA study. *Journal of affective disorders*, 284, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.004>
- Thaler, K. J., Morgan, L. C., Van Noord, M., Gaynes, B. N., Hansen, R. A., Lux, L. J., Krebs, E. E., Lohr, K. N., & Gartlehner, G. (2012). Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depression and anxiety*, 29(6), 495–505. <https://doi.org/10.1002/da.21951>
- Utilizing the DSM-5 Anxious Distress Specifier to Develop Treatment Strategies for Patients With Major Depressive Disorder. (2017). *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 1351–1362. <https://doi.org/10.4088/JCPot17015ah1>
- Verduijn, J., Verhoeven, J. E., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., van Hemert, A. M., Beekman, A., & Penninx, B. (2017). Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC medicine*, 15(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0972-8>
- Vicente, B., Rioseco, P., Saldivia, S., Kohn, R., & Torres, S. (2002). Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (ECP) [Chilean study on the prevalence of psychiatric disorders (DSM-III-R/CIDI) (ECP)]. *Revista medica de Chile*, 130(5), 527–536.
- World Health Organization. (2019). ICD-11. *International Classification of Diseases 11th Revision*. [https://icd.who.int/ct11/icd11\\_mms/en/release\\_acceso\\_en\\_marzo\\_de\\_2022](https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release_acceso_en_marzo_de_2022)
- Zaratiegui, R. (2005). *Clínica y tratamiento de la comorbilidad entre depresión y ansiedad*. Jornadas 2005 del Capítulo de Psicofarmacología de APSA, Rosario, Argentina.

Zhou, X., Keitner, G. I., Qin, B., Ravindran, A. V., Bauer, M., Del Giovane, C., Zhao, J., Liu, Y., Fang, Y., Zhang, Y., & Xie, P. (2015). Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(11), pyv060. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv060>

Zimmerman, M., & Mattia, J. I. (1999). Psychiatric diagnosis in clinical practice: is comorbidity being missed? *Comprehensive psychiatry*, 40(3), 182–191. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(99\)90001-9](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(99)90001-9)

Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Chelminski, I., & Young, D. (2008). Diagnostic co-morbidity in 2300 psychiatric out-patients presenting for treatment evaluated with a semi-structured diagnostic interview. *Psychological medicine*, 38(2), 199–210. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001717>



Línea  
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA  
COMPLETA LÍNEA DE

# ANTIPSIKÓTICOS

**Quetiazic**<sup>®</sup>

Quetiapina 25 - 100 - 200 - 300 mg

**Quetiapina**

**25 mg** x 30 y 60 comp. ran.  
**100 mg** x 30 y 60 comp. ran.  
**200 mg** x 30 y 60 comp. ran.  
**300 mg** x 30 comp. ran.



**Quetiazic**<sup>®</sup> XR

Quetiapina 50 - 200 - 300 - 400 mg  
Liberación Prolongada

**Quetiapina**

**50 - 200 - 300 - 400 mg**  
x 30 comp. recubiertos  
de acción prolongada.



**ARIZIC**<sup>®</sup>  
Aripiprazol

**Aripiprazol**

**5 - 10 - 15 - 20 mg**  
x 30 comp. recubiertos.



**LURAZIC**<sup>®</sup>

Lurasidona 20/40/60/80 mg

**Lurasidona**

**20- 40- 60- 80 mg**  
x 30 comp. recubiertos.



**DOZIC**<sup>®</sup>  
Risperidona 0,5-1-2-3 mg

**Risperidona**

**0,5 mg** x 20 comp. ran.  
**1-2-3 mg** x 20 y 60 comp. ran.



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro AVALOS 2829 - 3º Piso (B1605 EBO) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

070837

**CONSIV**<sup>®</sup>

METILFENIDATO 18-27-36-54 mg

Tratamiento de primera elección,  
con una única toma diaria  
que permite incrementar el grado  
de atención y rendimiento por  
**12 horas** logrando **mayor  
adherencia** por su **simplicidad  
posológica**.<sup>1-2</sup>

**12**  
HORAS



**BIBLIOGRAFÍA:** 1. Biederman J et al Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology (2004), 7, 77-97. 2. Biederman J et al. Efficacy and Safety of Ritalin<sup>®</sup> LATM, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (12) 833-841.



Línea  
**Neurociencias**

