

REVISIÓN

ANGUSTIA Y DEPRESIÓN: ¿COMORBILIDAD O CUADROS CLÍNICOS COMPLEJOS? UNA PERSPECTIVA FARMACOLÓGICA¹

(Rev GU 2005; 1; 2: 177-182)

César Ojeda²

Este trabajo presenta evidencia clínica y empírica que rechaza la idea de la serie DSM de separar radicalmente la angustia y la depresión en dos diferentes tipos de trastorno. La probabilidad de que ocurra el otro trastorno (respecto de que no ocurra) si uno de ellos está dado, es entre 5 y 62 veces (*odds ratio*). Estudios clínicos muestran que el 90% de los pacientes que consultan por depresión presentan angustia como un síntoma preeminente, y es conocida la utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el tratamiento de ambos trastornos. La mayor “comorbilidad” con la depresión se presenta en el trastorno generalizado de ansiedad, cuya descripción es todavía la misma que la realizada por Freud en el siglo XIX. Si la comorbilidad es la regla ¿se puede seguir hablando de comorbilidad?

En las últimas décadas los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos han sido considerados patologías diferentes. Sin embargo, los resultados de la investigación durante ese mismo periodo hacen difícil sostener esta concepción “discreta”, no sólo en los cuadros clínicos señalados sino que también en una importante parte de los trastornos “mentales”. Ninguno

de la clasificación médica podría resistir los niveles de comorbilidad que soportan los trastornos mentales. La versión III de la serie DSM, tal vez en una exageración neo-kraepelineana, limitaba el co-diagnóstico entre los trastornos de ansiedad y los depresivos. La versión III-R y IV del manual eliminó las reglas de exclusión del DSM-III, lo que permitió que quedara oficialmente en eviden-

¹ Este artículo fue originalmente publicado en la *Revista Psiquiatría y Salud Mental*, 2003, XIX, 2: 120-126. Se han actualizado algunos puntos en la presente versión. Publicación autorizada por el editor de la Revista Psiquiatría y Salud Mental, Dr. Luis Gomberoff J.

² Departamento de Psiquiatría Oriente. Universidad de Chile

cia que los cuadros angustiosos y depresivos son uno de los más notables ejemplos de "sobreposición" clínica en psicopatología.

COMORBILIDAD

En un estudio con técnicas de meta-análisis, Clark (1) en 1989 señaló que el 57% de los pacientes depresivos presentan algún trastorno de ansiedad en el curso de la vida. El *National Comorbidity Survey* (1996) encontró un promedio de 58% de comorbilidad en el curso de la vida, y sólo un índice levemente inferior (51,2%) para la prevalencia en 12 meses. A la inversa, es decir, la presencia de depresión en pacientes con trastornos de ansiedad, es de 56% en el análisis de Clark. Pero además, los trastornos de ansiedad tienen tanta comorbilidad entre ellos como con la depresión, y ambos, con otros trastornos como el abuso de sustancias, hipocondriasis, trastornos somatomorfos, de la conducta alimentaria, trastornos de personalidad, etcétera (2).

La comorbilidad entre cuadros depresivos y angustiosos ha sido concebida en cuatro grupos fundamentales: trastorno de ansiedad con síntomas depresivos, trastorno depresivo con síntomas ansiosos, coexistencia de un trastorno de ansiedad y un trastorno depresivo, y coexistencia de síntomas depresivos y ansiosos. Este último cuadro ha sido denominado "mixto", y tiene una prevalencia entre 1 y 5% en los consultantes de atención primaria, además de producir un deterioro semejante a los pacientes que cumplen con los criterios para depresión o para trastorno de ansiedad de manera plena. Lo importante de señalar aquí es que un amplio conjunto de investigación orienta en una dirección muy clara: la depresión que no se presenta complicada con alguna forma de comorbilidad es la excepción, no la regla. En pacientes diagnosticados de depresión mayor, el riesgo de tener concomitantemente un trastorno de ansiedad generalizado tiene un *odds ratio* (3) 8,2 veces mayor que en un grupo control; 5,2 para trastorno de pánico, 3,3 para fobia social y 6,0 para trastorno de estrés post-traumático. En conjunto, el aumento del riesgo de padecer concurrentemente cualquier trastorno por ansiedad es de 5,0 para quienes presentan un cuadro de depresión mayor, es decir, cinco veces mayor que en personas que no presentan una depresión actual.

Mirado ahora desde los trastornos de ansiedad, la situación es aún más clara. El riesgo de desarrollar una depresión mayor en el curso de un año, en personas que padecen de cualquier trastorno de ansiedad tiene un *odds ratio* de 12, siendo de 62 para el trastorno de ansiedad generalizado, y de 28 para el trastorno de pánico. Esto significa que si un paciente presenta un tras-

Tabla 1

ANÁLISIS DE LOS SÍNTOMAS EN 101 CASOS DE DEPRESIÓN TRATADOS CONSECUTIVAMENTE (MESTY DALLY, 1959)

	Respondedores a iproniazida	No respondedores a iproniazida
Autorreproches	17,2%	44,2%*
Peor en la mañana	20,7%	48,8%*
Peor en la tarde	20,7%	2,3%*
Dificultad en conciliar el sueño	72,4%	60,4%
Despertar precoz	17,2%	48,8%*
Hipocondriasis	37,9%	37,2%
Retardo	22,4%	23,2%
Aturdimiento	31 %	23,2%
Fobias	44,8%	23,2%*
Conversión histórica	7,2%	0%*
Temblor	29,3%	7,0%*
Síntomas Cardiovasculares	77,6%	41,8%
Síntomas Gastrointestinales	44,8%	27,9%
Otros síntomas somáticos	79,3%	72,0%
Terapia Electroconvulsiva	63,2%	86,0%
% de empeoramiento con TEC	22,2%	8,1%*

* $p < 0,05$ (χ^2).

torno de ansiedad tiene entre 7 a 62 veces más riesgo de padecer una depresión en el curso del siguiente año. Estas cifras son, por decir lo menos, alarmantes. Además toda la evidencia apunta a que los pacientes que presentan cuadros depresivos y ansiosos concomitantemente cursan con mayor severidad y mayor deterioro laboral y psicosocial, incluyendo mayor número de hospitalizaciones y de intentos suicidas (4).

Frente a estos datos es irracional sostener que la depresión y los trastornos angustiosos son cuadros independientes en toda su extensión y que la comorbilidad es producto del azar, como puede ocurrir entre una apendicitis y un aneurisma de la arteria basilar. A través del siglo XX los trastornos depresivos y ansiosos se mantuvieron separados en las nosologías oficiales con el apoyo de algunos investigadores (Akiskal (5) 1985, Cox (6) 1993). Sin embargo, otros han sostenido que ellos representan sólo una dimensión subyacente o que, en conjunto, forman una clase más general de trastorno del afecto o ánimo (*mood*) (Feldman (7) 1993, Hodges (8) 1990).

LA DEPRESIÓN ATÍPICA

Aunque el término “depresión atípica” ha significado cosas diferentes a lo largo de la historia de la Psiquiatría (9), adquirió un significado preciso en Inglaterra en 1959. En ese año, West y Dally utilizaron el término “depresión atípica” para caracterizar a un grupo de pacientes depresivos que mostraban una respuesta terapéutica preferencial al IMAO iproniazida respecto de la terapia electroconvulsivante (TEC) (10). Algunos de estos pacientes presentaban “estados de ansiedad fóbica” y otros habían sido definidos como sufriendo “histeria de angustia” (ver Tabla 1).

En la misma muestra los autores comprobaron que en aquellos pacientes que presentaban depresiones “típicas”, es decir, con características “endógenas”, la iproniazida tuvo un efecto incompleto y menos rápido, respondiendo en cambio en una significativa mayor proporción a la terapia electroconvulsivante (TEC).

Trabajos posteriores en Inglaterra (11) sugieren que la demarcación entre la respuesta terapéutica a IMAOS de “depresiones atípicas” y “estados de ansiedad” es muy poco clara, dado que estos últimos cuadros respondían igualmente bien, y en ambos casos, el factor que parecía común a dicha respuesta era el buen ajuste premórbido.

Al iniciarse la década de los setenta, tres grandes conceptos se empezaban a delinear en este campo: el primero es que parecía haber un perfil depresivo consistentemente distinto al de la depresión endógena simple; el segundo, que estas depresiones se entroncaban en alguna forma con los trastornos de ansiedad, y tercero, que parecían responder con cierta especificidad a los IMAOS respecto de otras terapias antidepressivas.

Veinte años después del estudio inicial de West y Dally se incorporan los autores estadounidenses al tema. En 1980 Ravaris y Robinson presentan un estudio comparativo entre fenelzina y amitriptilina en 105 pacientes deprimidos ambulatorios que cumplen con los criterios del RDC para depresión mayor o menor, comprobando una eficacia similar para ambos fármacos, con pequeñas diferencias en los efectos secundarios (12). Pero además, los resultados de Ravaris sugieren que los pacientes con síntomas no “endógenos”, como “reactividad” del estado de ánimo (concepto que más tarde se considerará esencial), y ausencia de despertar precoz, tienen una mayor probabilidad de responder al IMAO, mientras que la presencia de despertar precoz y la ausencia de reactividad del estado de ánimo indicarían una respuesta preferencial a la amitriptilina.

En 1984 Leibowitz, Quitkin y su grupo de la Universidad de Columbia publican simultáneamente dos tra-

bajos en el *Journal of Clinical Psychiatry*. En el primero, siguiendo a Ravaris, definen la “depresión atípica” mediante dos criterios fundamentales: 1) reactividad del estado de ánimo y 2) la presencia de dos o más de los cuatro rasgos asociados siguientes: hipersomnia, hiperfagia, letargia y sensibilidad al rechazo.

En esta definición reconocen la influencia de Donald Klein y su descripción, en 1969, de un grupo de pacientes deprimidos que denominó “disforia histeroide” (13), y del grupo inglés encabezado por West y Dally. Como se aprecia, de la “depresión atípica” original se han considerado en la definición sólo los síntomas vegetativos inversos, y ahora el polo central es la reactividad del estado de ánimo.

En este estudio inicial, Leibowitz y Quitkin comparan la respuesta de estos pacientes “atípicos” a fenelzina, imipramina y placebo. Los resultados sugieren que los pacientes que presentaban un estado de ánimo reactivo y al menos uno de los cuatro rasgos asociados, tienen una respuesta preferencial a la fenelzina.

En trabajos posteriores, pacientes que cumplían con los criterios de “depresión atípica” señalados, fueron sometidos a un tratamiento en un diseño de doble ciego con fenelzina, imipramina y placebo (14). Sorprendiendo a los investigadores (aunque esto no habría sorprendido en lo más mínimo al grupo inglés), los pacientes con ataques de pánico espontáneos o rasgos de disforia histeroide mostraron una muy baja respuesta al placebo, una moderada respuesta a la imipramina y una alta respuesta a la fenelzina. Inversamente, los pacientes *sin* esos rasgos respondieron moderadamente bien a los tres tratamientos. Basados en estos datos preliminares, concluyen que efectivamente parece existir una “depresión atípica” que responde preferencialmente al tratamiento con IMAOS.

En 1988 el mismo grupo de investigadores presenta 119 casos de “depresión atípica”, definida de la misma manera, sometidos al diseño de investigación ya señalado. Globalmente, el 71% respondió a fenelzina, el 51% a imipramina y el 28% a placebo (15). Nuevamente en forma inesperada para ellos, la superioridad de la fenelzina estuvo altamente concentrada en los pacientes que habían presentado ataques espontáneos de pánico o rasgos de “disforia histeroide”.

Un año después sometieron a un diseño similar a 60 pacientes depresivos que cumplían con los criterios del RDC y que presentaban lo que ellos consideran el hecho central de la “depresión atípica”, es decir, la reactividad del estado de ánimo, pero esta vez *sin* rasgos asociados (16). Los autores comprobaron que estos pacientes con “depresión atípica simple”, respondieron de igual manera a la fenelzina y a la imipramina. Al comparar este estudio con los anteriores, concluyeron –al parecer con

Tabla 2
INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA ISRS Y ANTIPRESIVOS ATÍPICOS

	DM	Dist	DpreM	TP	FS	TEPT	TOC	TGA
Fluoxetina	+	-	+	-	-	-	+	-
Sertralina	+	-	+	+	+	+	+	-
Paroxetina	+	-	-	+	+	+	+	+
Citalopram	+	-	-	-	-	-	-	-
Venlafaxina	+	-	-	-	-	-	-	+
Nefazodona	+	-	-	-	-	-	-	-
Mirtazapina	+	-	-	-	-	-	-	-
Bupropion	+	-	-	-	-	-	-	-

FDA=Oficina de Drogas y Alimentos EE.UU.; DM=Depresión Mayor; Dist=Distimia; DpreM=Trastorno disfórico premenstrual; TP=Trastorno de pánico; FS=Fobia social; TEPT=Trastorno de estrés post-traumático; TOC= Trastorno obsesivo-compulsivo; TGA=Trastorno generalizado de ansiedad.

desgano— que la presencia de los rasgos asociados *predice una pobre respuesta a la ilmipramina*".

En 1990 los mismos autores replican con otros 90 pacientes los resultados anteriores, en forma prácticamente idéntica, confirmando aún más el concepto de "depresión atípica" (17).

En resumen, después de transcurridos más de 40 años desde los estudios iniciales de West y Dally, concluimos que existe un grupo de pacientes deprimidos que presenta, por un lado fenómenos fóbicos, histéricos o crisis de pánico y, por el otro, síntomas vegetativos "atípicos" (inversos), que responden específicamente a la terapéutica con los IMAOS clásicos, es decir, lo mismo que había señalado el estudio "anecdótico" de West y Dally. ¿Qué ha ocurrido desde entonces, teniendo en consideración que los IMAOS clásicos han sido retirados del mercado, y que han sido sintetizadas diferentes sustancias con efecto antidepresivo?

¿COMORBILIDAD O CUADROS CLÍNICOS COMPLEJOS?

Actualmente la mayor parte de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, o de acción mixta serotoninérgica y noradrenérgica, como la venlafaxina, han sido aprobados para el uso tanto en los cuadros depresivos como en algunos trastornos de ansiedad. La *Food and Drugs Administration* en Estados Unidos hasta el año 2004 había aprobado las siguientes indicaciones para los ISRS y los "antidepresivos atípicos" (ver Tabla 2).

Como se aprecia, la paroxetina y la sertralina presentan el más amplio espectro de eficacia en trastornos de ansiedad, además de su potencia antidepresiva.

Lo que nos interesa destacar es que los fármacos señalados en el cuadro han sido estudiados o en trastornos depresivos, o en trastornos de ansiedad, pero no en los estados de comorbilidad, y por lo mismo ningún fármaco en particular ha sido aprobado para tales casos. El problema que es necesario dilucidar es si aquellos fármacos que actúan en cuadros "puros", ansiosos o depresivos, lo hacen también en los estados de comorbilidad. Sin embargo, si la comorbilidad es una clara mayoría en los trastornos depresivos y en los trastornos ansiosos, *ya no se puede tratar propiamente de comorbilidad* sino de la forma en que el cuadro clínico se presenta. Dentro de un pensamiento psiquiátrico que acepta y cree a pie juntillas que si el 60% de los casos de un cuadro clínico determinado mejora con el uso de un psicofármaco, es entonces posible y legítimo desde allí teorizar una etiopatogenia *relacionada* con la acción neurobiológica de ese medicamento, ¿cómo no tomar en cuenta estos más que significativos fenómenos correlacionados a la hora de establecer unidades nosológicas? Si el 80% de las amigdalitis presenta secreción purulenta en las criptas y el 20% no, ¿pensaríamos que tal secreción es un fenómeno co-mórbido? ¿Eliminaríamos a los estreptococos de las explicaciones etiopatogénicas y a los antibióticos como terapéutica racional? Efectivamente, se pueden inflamar las amígdalas por diversas vías, siendo la más frecuente la acción de alguna cepa de estreptococos. Pues bien, siguiendo el mismo razonamiento, podemos decir que frecuentemente la depresión y la angustia van juntas, lo que hace necesario un pensamiento que tome en cuenta esta presentación clínica y que deseche desde la partida considerarla una "mezcla" o una "contaminación".

Con independencia de la forma en que usualmente la psiquiatría caracteriza a la angustia, los pacientes depresivos atendidos ambulatoriamente refieren “angustia” en un alto porcentaje de los casos (18, 19). Concordante con esto parece ser el hecho de que una de las críticas al inventario de Beck para la depresión es, justamente, su falta de discriminación con la ansiedad reportada en escalas de autoevaluación (20). También es coincidente con lo dicho la alta correlación entre este inventario y una escala breve de siete ítem propuesta por Ojeda y Silva, tres de los cuales están referidos a la angustia, y que presentan una alta correlación interna (21).

Es sabido que la angustia frecuentemente adopta una estructura fóbica, y la mayoría de los cuadros de ansiedad la tienen. La excepción a esto parece ser el llamado trastorno generalizado de ansiedad, el que, además, es el cuadro angustioso que –como señalamos– más frecuentemente aparece antes o en el curso de un cuadro depresivo. Cabe entonces preguntarse de nuevo: ¿qué es el trastorno generalizado de ansiedad?

EL TRASTORNO GENERALIZADO DE ANSIEDAD (TGA)

Después de mucho andar, el TGA, de acuerdo a los criterios del DSM-IV, corresponde ampliamente a la neurosis de angustia descrita por Freud en 1892. Efectivamente el hecho que es considerado esencial al cuadro clínico es la “excesiva ansiedad y preocupación” (*excessive anxiety and worry*), entendiéndose por esta última a la “expectación ansiosa”. Ambos conceptos merecen alguna atención. Desde luego la ansiedad “excesiva” lo es de acuerdo a algún criterio de angustia “adecuada” que parece muy difícil de establecer y que termina siendo un criterio de sentido común, con las ventajas y desventajas que tal sentido trae aparejados. Por su parte, la “preocupación” o expectación ansiosa no corresponde a ninguno de los temas que caracterizan a los temores de estructura fóbica, como el temor a tener una crisis de angustia, hacer el ridículo, a agentes contaminantes, separación, enfermedad, etcétera. La angustia y expectación angustiosa están vagamente referidas principalmente a los peligros a que están expuestos los demás, a diferencia de las anteriores que siempre tienen como objeto los peligros que acechan al paciente mismo. El DSM-IV señala las siguientes: situaciones diarias y cotidianas, responsabilidades en el trabajo, situación económica, salud de los miembros de la familia, destino de los hijos y otras menores. Lo interesante es que esta angustia no se establece respecto de un objeto o situación particular que implique más o menos simbólicamente un peligro para la persona, sino que flota sobre una hi-

peratención respecto de la posibilidad de los riesgos que podrían sufrir los seres queridos, en la medida en que es responsabilidad del paciente protegerlos (física, económica y socialmente). Como se comprende, no se puede fobizar el peligro que sufren los otros. Esto es lo que Freud llamaba “angustia flotante”. Una angustia que “se halla dispuesta en todo momento a enlazarse a cualquier idea *apropiada* [subrayo](...) pero que también puede mantenerse como una angustia en estado puro sin estar asociada a ninguna representación” (22).

Evolucionariamente podemos entender esta situación como una defensa anticipatoria o precautoria respecto de los descendientes y parientes con los que se posee genes compartidos, es decir, un caso de *fitness*. No obstante, en la justa medida en que la angustia es atemática y culposa, hemos entrado en otro terreno psicopatológico, puesto que el síndrome general de adaptación con su característica respuesta adrenérgica aquí ha desaparecido. Ese terreno es el de la depresión. La angustia atemática, constrictiva y culposa no es un hecho asociado en la depresión sino un constituyente propio de las formas más frecuentes de ella. Cabe preguntarse si la contundente “comorbilidad” entre la depresión y el TGA es algo más que un artefacto taxonómico. Si el Inventario de Beck no pregunta por la angustia, es natural que ésta no aparezca en los pacientes depresivos que son evaluados a través de él. Si la serie DSM no considera a la angustia para llenar los criterios de depresión mayor, se puede hacer el diagnóstico sin tomarla en cuenta. Pero no por eso deja de estar allí.

REFERENCIAS

1. Clark LA. The anxiety and depressive disorders. descriptive psychopathology and differential diagnosis. En: *Anxiety and depression: Distinctive and Overlapping Features*. Kendall PC, Watson D. Academic, San Diego, 1989
2. Para una ampliación ver: Mineka S. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual Review of Psychology*, Annual, 1998
3. *Odds ratio* es un cálculo estadístico para un evento cualquiera obtenido por la división entre el número de tales eventos por el número de no-eventos. Por ejemplo, si un evento ocurre 50 veces y cincuenta veces *no* ocurre, el odds ratio es de 1. Si el evento ocurre 75 veces y 25 no ocurre, el odds ratio es de 3, y así sucesivamente
4. Hirschfeld R. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 2001; 3: 244-54
5. Akiskal HS. Anxiety: definition, relationship to depression, and proposal for an integrative model. En: *Tuma and Maser*, eds. *Anxiety and the Anxiety Disorders*. Hillsdale, 1985
6. Cox BJ, Swinson PP, Kuch K, Reichman JT. Self-report differentiation of anxiety and depression in an anxiety disorder sample. *Psychol Assess* 1993; 5:484-86

7. Feldman LA. Distinguishing depression and anxiety in self-report: evidence from confirmatory factor analysis on nonclinical and clinical samples. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 631-38
8. Hodges K. Depression and anxiety in children: a comparison of self-report questionnaires to clinical interview. *Psychol Assess* 1990; 2: 376-81
9. Davison J, Miller R, Turnbull C, Sullivan J. Atypical Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 527-534
10. West E, Dally P. Effects of Iproniazid in Depressive Syndromes. *Brit Med J* 1959; 13:1491-1494
11. Sargent W, Dally P. Treatment of Anxiety States by Antidepressant Drugs. *Brit Med J*, 1962; 6:6-9
12. Ravaris L, Robinson D, Ives J, *et al.* Phenelzine and Amitriptyline in the Treatment of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1075-1080
13. Debemos recordar que Klein había descrito a un grupo de pacientes que desarrollan episodios depresivos al ser rechazados o criticados, especialmente en un contexto "romántico". Los episodios depresivos se caracterizan por hipersomnia e hiperfagia y además responden preferencialmente a la terapéutica con IMAOS respecto de los antidepressivos tricíclicos.
14. Liebowitz M, Quitkin M, Stewart J, *et al.* Psychopharmacologic Validation of Atypical Depression. *J Clin Psychiatry* 1984; 45 (7 Sec 2): 22-25
15. Liebowitz M, Quitkin M, Stewart J, *et al.* Antidepressant Specificity in Atypical Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:129-137
16. Quitkin F, McGrath P, Stewart J, *et al.* Phenelzine and Imipramine in Mood Reactive Depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 787-793
17. Quitkin F, McGrath P, Stewart J, *et al.* Atypical Depression, Panic Attacks and Response to Imipramine and Phenelzine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 935-941
18. Silva H. La depresión en el Hospital General. *Rev Psiquiatr* 1987; 4:293-97
19. Ojeda C, Leiva F. Perfil clínico terapéutico de las alteraciones afectivas: consulta ambulatoria Hospital Psiquiátrico de Santiago, 1984. *Rev Psiquiatr* 1987; 4: 299-330
20. Richter P, Werner J, Heerlein A, *et al.* On validity of the Beck depression inventory. *Psychopath* 1998; 31: 160-8
21. Ojeda C, Silva H, Cabrea J, Tchimino C, *et al.* Validez interna y concurrente de una escala breve autoadministrada de siete ítems para la depresión, evaluada en relación a los inventarios de Beck y Hamilton: estudio preliminar. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2003; 41(1):31-38
22. Freud S. *Obras completas*. Ed. Biblioteca nueva, Madrid, 1967