

## Etiotopatogenia

V. Gasull Molinera

Médico de Familia. Centro de Salud de Aldaia. Valencia. Miembro de Grupo de Salud Mental de la SEMERGEN.

### FACTORES DE RIESGO DE LA DEPRESIÓN

La depresión es el resultado de la acción, desarrollada en un ambiente y a lo largo del tiempo de múltiples factores que denominamos de riesgo, sobre un individuo con una carga genética determinada, una personalidad y unos recursos personales que le van a conferir una vulnerabilidad frente a la acción de los factores de riesgo. Así pues, se puede concluir que la depresión es el resultado de la interacción entre la influencia genética y los factores ambientales.

Conocer los factores de riesgo específicos es importante porque nos va a permitir identificar posibles grupos "dieta" que se beneficien de programas de intervención para reducir la incidencia y prevalencia de la depresión.

Antes de pasar al estudio de los factores de riesgo es importante reseñar que su presencia no implica necesariamente causalidad. Cuatro factores de riesgo destacan en la consistencia de su asociación con la presencia de depresión mayor, y el nivel de evidencias encontrado sugiere que al menos parte de la asociación se debe a verdadera causalidad; estos factores son: género, acontecimientos vitales estresantes, experiencias adversas durante la niñez y ciertos rasgos de personalidad.

Siguiendo el modelo etiológico de Brown y Harris<sup>1</sup> podemos clasificar los factores de riesgo en:

1) Agentes provocadores: acontecimientos que implican amenaza grave durante largos periodos de tiempo o dificultades sociales persistentes. Son los factores psicosociales. Dentro de los agentes provocadores podemos distinguir: a) acontecimientos vitales y factores estresantes crónicos, y b) experiencias adversas durante la niñez.

2) Factores de vulnerabilidad: hacen referencia a las características sociales y personales que aumentan la probabilidad de que un individuo desarrolle un trastorno del humor en presencia de agentes provocadores. Dentro de ellos distinguiremos: a) género; b) factores de riesgo gené-

tico: historia familiar, personalidad, y c) recursos personales: apoyo social, estrategias de afrontamiento.

Los factores de vulnerabilidad incrementarían la susceptibilidad a la depresión a través de otros factores de riesgo implicados, como la baja autoestima o la indefensión, y deben actuar en interacción sinérgica con los agentes provocadores.

A continuación trataremos sobre cada uno de estos factores referidos anteriormente.

### ACONTECIMIENTOS VITALES Y FACTORES ESTRESANTES CRÓNICOS

Podemos definir acontecimiento vital como:

1) Fenómeno externo, económico, social, psicológico o familiar brusco que produce desadaptación social o estrés psicológico.

2) Es percibido como una amenaza que requiere un esfuerzo de adaptación mayor al habitual.

3) Es inesperado, no deseado, incontrolable y/o cargado de consecuencias negativas.

Las situaciones de estrés crónico se caracterizan por su persistencia en el tiempo, más de dos años. Ejemplos de ellos son los problemas físicos crónicos, pobreza, invalidez, problemas matrimoniales de forma prolongada, etc. El efecto de los factores estresantes crónicos es similar al de los acontecimientos vitales y la presencia simultánea de ambos incrementa de manera ligera el riesgo de depresión<sup>1</sup>.

Los sujetos con depresión, en casi todos los estudios realizados, han experimentado acontecimientos vitales estresantes antes del inicio del trastorno depresivo, de lo que se deduce que parece existir una relación entre ellos, pero también es cierto que un importante número de personas no desarrolla trastorno emocional tras haber experimentado diferentes acontecimientos vitales o haber estado sometido a estresantes crónicos.

La influencia de este tipo de factores es mayor en los primeros episodios (presentes en el 60% de ellos) y pierde importancia en el desencadenamiento de posteriores recaídas (presentes en el 36% de los episodios sucesivos), de tal forma que a medida que evoluciona el trastorno depresivo, éste adquiere una cierta autonomía respecto a los factores ambientales<sup>2</sup>. De hecho, los factores de riesgo am-

Correspondencia: V. Gasull Molinera.  
P. Antic Regne de Valencia, s/n.  
46960 Aldaia, Valencia  
Correo electrónico: vgasullm@medynet.com

biental son transitorios en su efecto, disipándose en el período de un año, a diferencia de los factores genéticos, que mantienen un riesgo estable a lo largo del tiempo<sup>3</sup>.

Los acontecimientos que suponen una pérdida para el individuo (muerte del cónyuge o familiar próximo, divorcio o separación, jubilación, pérdida de empleo, etc.) son los que se asocian de una manera más clara al inicio del trastorno depresivo<sup>4</sup>.

De entre ellos el más importante es la pérdida parental, de tal modo, que la pérdida de un padre duplica o triplica el riesgo de padecer una depresión, además de estar relacionada con la gravedad subsiguiente de la depresión y las tentativas de autólisis<sup>5,6</sup>. Según Kendler et al, la pérdida parental, en sí misma, no tiene por qué provocar un episodio depresivo, y factores ambientales concurrentes después de la pérdida (calidad de relación con el padre superviviente, estilo de vida, etc.) serían de importancia para el posterior desarrollo del trastorno depresivo<sup>7</sup>.

También son acontecimientos vitales estresantes los problemas de salud física e incluso acontecimientos que poseyendo más connotaciones positivas que negativas, como, por ejemplo, la promoción laboral, la consecución de una meta, etc., pueden generar percepciones y sentimientos de amenaza debido al aumento de responsabilidades o cambios en la vida cotidiana<sup>8</sup>.

Los estresores ambientales sólo pueden entenderse en el contexto de su interacción con la predisposición biológica subyacente, ya que algunas evidencias apoyan los siguientes principios:

- 1) Las experiencias negativas en la vida no siempre desencadenan trastornos mentales.
- 2) Los efectos de los estresores son acumulativos, de modo que múltiples acontecimientos vitales negativos tienen mayor efecto a largo plazo que uno solo aislado.
- 3) Algunos sujetos requieren altos niveles de estresores ambientales para estar enfermos, mientras que otros responden a mínimos niveles de estrés.
- 4) El impacto de las experiencias vitales es mediado por la vulnerabilidad individual y expresado como rasgos de personalidad.

El acontecimiento estresante que desencadena el inicio de un trastorno depresivo se caracteriza por ser una situación vivida como incontrolable, no deseada, impredecible, de gran magnitud y mantenida en el tiempo. Además, cuanto más traumático es el acontecimiento vital, más importante y prolongado en el tiempo parece ser su efecto sobre la depresión. También se ha señalado que a menor deseabilidad social, mayor influencia del acontecimiento sobre el inicio del trastorno depresivo<sup>9</sup>.

No debemos olvidar que el estrés puede ser una respuesta o un estímulo. La respuesta de estrés es inicialmente adaptativa, ya que permite al organismo hacer frente a situaciones de desequilibrio. Sin embargo, si esta respuesta es especialmente intensa y duradera puede derivar en enfermedad y alteraciones físicas.

El estrés como estímulo nos lleva a considerar que los estímulos con unas determinadas características son estresores y generan tensión en la persona. Qué características

convierten a un estímulo en estresor: a) incertidumbre, b) cambio, c) falta de información, d) sobrecarga de los canales de procesamiento, e) falta de conductas para hacer frente al estímulo y f) combinación de las características anteriores. Cabe señalar que la mayoría de los estresores o situaciones estresantes son sociales y/o ambientales<sup>10</sup>.

Se puede considerar el estrés también como un proceso en el que la persona es un agente activo que mediante estrategias de autorregulación de la emoción, cognición o conducta puede modificar el impacto del estresor. El estrés es una relación particular entre el individuo y su entorno, que es evaluado por éste como amenazante o desbordante de sus recursos y que pone en peligro su bienestar<sup>11</sup>. Es decir, supone una discrepancia (real o percibida) entre las demandas socioambientales y los recursos del individuo para responder a ellas. La enfermedad sería el resultado del fracaso del individuo en la adaptación al estrés.

El poder predictivo de los acontecimientos vitales sobre la respuesta al tratamiento y el curso de la depresión es escaso. Sin embargo, si los eventos estresantes se producen durante el episodio depresivo, entonces constituyen un factor de mal pronóstico para la duración y cronicidad de los síntomas depresivos.

## EXPERIENCIAS ADVERSAS DURANTE LA NIÑEZ

Son consideradas como factor predisponente de la depresión en la edad adulta, habiéndose documentado una asociación significativa (duplica el riesgo) entre depresión mayor y abuso, maltrato y otras formas relacionadas de adversidad ambiental infantil. Los principales factores ambientales indicadores de adversidad infantil son: abuso sexual en la infancia, abuso físico, pobre percepción de su papel en la familia y estilo educacional. Estos factores condicionarán una baja autoestima en la edad adulta<sup>3</sup>.

En referencia al estilo educacional no debemos olvidar que la familia es fuente de aprendizajes (estilo atribucional, afrontamiento de problemas interpersonales, etc.). Pues bien, Parker encontró que el 67% de los depresivos neuróticos presentan a alguno de los padres con alta sobreprotección, afectividad negativa e inestable de los padres, así como una autoridad parental inconsistente. Son frecuentes, en estos casos, estrategias provocadoras de ansiedad y culpa en los padres para lograr el control sobre los hijos<sup>12,13</sup>.

## GÉNERO

La depresión mayor es más frecuente en la mujer, siendo su prevalencia dos veces más alta que en el hombre y con un mayor riesgo de cronicidad. Se calcula que un 12% de los hombres y un 26% de las mujeres presentarán un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida<sup>14</sup>. Esta mayor prevalencia se atribuye a una mayor influencia de las variables psicosociales en la mujer (mayor riesgo de abuso sexual, más sensibles a experiencias adversas en la niñez, etc.), a una mayor sobrecarga en el rol social y mayor comorbilidad con los trastornos de ansiedad<sup>3</sup>.

El perfil de riesgo de la mujer depresiva es: mujer casada, de entre 40 y 59 años, sin hijos menores de 15 años y con doble jornada laboral (profesional y doméstica). La ocupación extradoméstica de la mujer casada más que un factor de protección es un factor de riesgo.

Zubenko et al han demostrado una vulnerabilidad específica, el locus D2S2944 en el cromosoma 2, para la depresión mayor de inicio temprano y curso recurrente en las mujeres<sup>15</sup>.

## FACTORES DE RIESGO GENÉTICO

La epidemiología genética estudia el papel de los factores genéticos que actuando recíprocamente con otros factores de riesgo incrementan la vulnerabilidad o la protección contra la enfermedad.

El mayor conocimiento sobre las vías del desarrollo de la emoción, la cognición y el comportamiento ampliará nuestra capacidad para identificar los factores ambientales específicos que influyen recíprocamente en la estructura genética de la regulación del humor y la cognición.

La heredabilidad para la depresión mayor es de alrededor del 37%<sup>16</sup>, la del trastorno bipolar supera el 50%<sup>17</sup>.

### Historia familiar

La historia familiar de depresión se considera uno de los factores más firmes para padecer esta enfermedad. Los descendientes de primer grado de enfermos depresivos tienen 2-3 veces más riesgo de sufrir un episodio depresivo comparado con los descendientes de sujetos sanos<sup>16,18</sup>.

Los datos de Zubenko et al apoyan un peso importante de la genética en el inicio de los episodios depresivos a edad temprana, mayor índice de recurrencia y mayor agregación familiar. Aproximadamente el 50% de los familiares de primer grado de los pacientes depresivos tenían algún trastorno del ánimo<sup>15</sup>.

La vulnerabilidad genética para la enfermedad depresiva sólo se pone de manifiesto en presencia de factores ambientales adversos.

### Personalidad y trastornos del humor

Los rasgos de personalidad con mayor evidencia de asociación al inicio del trastorno depresivo son:

1) El "neuroticismo", que es un factor general de predisposición a diversos trastornos psiquiátricos (sobre todo afectivos y ansiosos) y con una heredabilidad alta. Refleja una tendencia familiar para la depresión mayor.

2) Baja autoestima<sup>19</sup>.

Se ha evidenciado una asociación significativa entre aumento de la dependencia emocional y el número de episodios depresivos padecidos, así como entre una disminución de la extroversión y la duración de los episodios depresivos padecidos. Altos niveles de dependencia junto con adversidad en la esfera interpersonal predicen la recaída con alta fiabilidad.

Por otro lado, la experiencia depresiva produce efectos residuales sobre la personalidad, cognición y funcionamiento interpersonal. Es frecuente que los sujetos que han

padecido una depresión no sólo estén expuestos a condiciones sociales adversas, sino que no adquieran mecanismos de afrontamiento adecuados, viendo limitadas la adquisición de habilidades sociales adaptativas<sup>20</sup>.

## RECURSOS PERSONALES

Se pueden definir como factores moduladores, cognitivos y conductuales que modifican los efectos potencialmente estresantes de los acontecimientos vitales.

### El apoyo social

Se puede definir como la presencia de una relación emocional íntima, fuente de afecto, de afirmación y de ayuda, en situaciones de estrés y que tiene efectos beneficiosos conductuales y emocionales en el receptor.

Hay una relación positiva entre apoyo social y salud, demostrándose efectos tanto preventivos como de mejora frente a diversos trastornos de salud, y en este caso frente a los trastornos depresivos. El soporte social es un elemento moderador/amortiguador del estrés, funciona como un recurso de afrontamiento frente a los acontecimientos vitales estresantes, protege de los efectos adversos producidos por el estrés sobre el estado de ánimo y sobre el funcionamiento psicológico y facilita los procesos de adaptación reduciendo la posibilidad de enfermedad física y mental<sup>21,22</sup>.

### Estrategias de afrontamiento

Los recursos de afrontamiento son elementos y/o capacidades con las que cuenta la persona para hacer frente a las demandas de un acontecimiento o situación potencialmente estresante. Pueden ser internos (autoestima, creencias, atribuciones, compromisos, etc.) o externos (creencias, normas, valores, apoyo social, etc.) al individuo<sup>23</sup>.

Las respuestas o estrategias de afrontamiento son los esfuerzos cognitivos y conductuales, constantemente cambiantes, que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas, que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos disponibles<sup>11</sup>. Estas respuestas o estrategias son de muy diversos tipos, desde búsqueda de apoyo social, de información, religión, minimización de la amenaza, evitación del problema, etc.

Es importante indicar que no hay patrones de afrontamiento perjudiciales o beneficiosos en sí, sino que son adecuados o no en función de su eficacia para reducir el estrés producido por un acontecimiento adverso en un momento dado.

El afrontamiento puede desempeñar un papel importante, además de como modulador del estrés en sí mismo, en la percepción de la enfermedad y la salud, en la recuperación de la enfermedad y en el ajuste a la enfermedad, tanto aguda como crónica.

### Otros factores psicosociales relevantes<sup>9</sup>

Las creencias y cogniciones de los individuos influyen en sus respuestas a situaciones en las que la salud es relevante.

Las atribuciones son el modo en que las personas explican las causas de los hechos, dichas interpretaciones causales se relacionan con el comportamiento. Las atribuciones erróneas dan origen a conductas inapropiadas. Las personas que realizan atribuciones externas tienen un peor ajuste psicológico que quienes consideran que pueden controlar el curso de la enfermedad.

El mejor predictor de una futura depresión es la historia previa de depresión. El nivel de funcionamiento global, el número de acontecimientos vitales y un adecuado funcionamiento familiar constituyen los mejores predictores de evolución de la depresión a largo plazo.

## TEORÍA MONOAMINÉRGICA<sup>24,25</sup>

Actualmente, la teoría más aceptada en cuanto a la fisiopatología de la depresión es que la disfunción en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y noradrenérgico desempeña un papel clave en ella. Ambos sistemas estarían implicados en el control de las emociones, el estado de ánimo, la ansiedad, así como en la modulación de la percepción del dolor.

La teoría monoaminérgica predice, precisamente, que la base fisiopatológica de la depresión es debida a la deficiencia de serotonina, noradrenalina y/o dopamina en el sistema nervioso central o a la alteración de la neurotransmisión de uno o más de esos sistemas.

Esta teoría está respaldada por el mecanismo de acción de los antidepresivos, agentes que al elevar los niveles de estos neurotransmisores en el cerebro han demostrado ser efectivos en la mejora de los síntomas depresivos.

Las neuronas noradrenérgicas, fundamentalmente localizadas en el *locus coeruleus*, están implicadas en procesos como el aprendizaje, respuesta, atención y ansiedad. Estas neuronas se activan en situaciones de estrés, aumentando de este modo la liberación terminal de noradrenalina, produciendo una facilitación de la atención y la vigilancia. De forma paralela, la activación del sistema simpático y la liberación de catecolaminas por las adrenales en estas situaciones preparan el organismo para la lucha o la huida, incrementando la fuerza y frecuencia de las contracciones cardíacas y aumentando el metabolismo. Así, se produce una activación coordinada, central y periférica, que prepara el organismo para respuestas adaptativas rápidas a estímulos ambientales que pueden ser nocivos para el individuo.

Por otro lado, la serotonina mantiene un tono basal de activación del encéfalo durante los periodos de vigilia y la innervación serotoninérgica de la corteza somatosensorial actuaría como una especie de filtro de señales sensoriales. La inhibición de la síntesis de serotonina provoca alteraciones severas del sueño y la lesión de las neuronas serotoninérgicas causa además activación motora y un marcado aumento de la irritabilidad y agresividad.

La serotonina participa en el control de la temperatura (aumento a través de receptores 5-HT<sub>2</sub>, reducción a través de los 5-HT<sub>1A</sub>), actividad sexual (inhibida al aumentar el tono serotoninérgico), secreción hormonal (estimula la

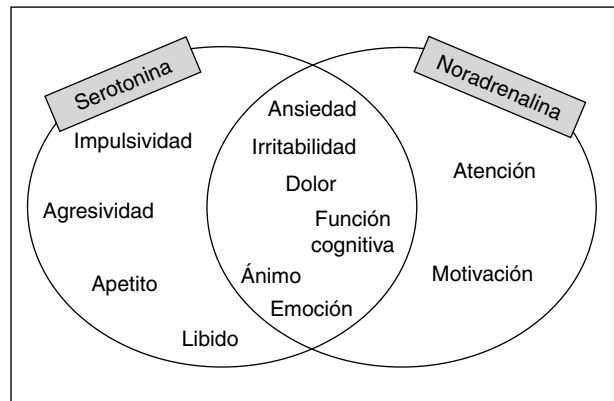


Figura 1. Áreas reguladas por la serotonina y la noradrenalina.

producción prolactina, hormona de crecimiento, cortisol, factor liberador de corticotropina) e ingesta de alimentos (posiblemente a través de receptores 5-HT<sub>2C</sub>). Además, la 5-HT cerebral está involucrada en el control de los estados de ánimo y la percepción.

En la figura 1 pueden apreciarse los síntomas relacionados con cada neurotransmisor y cómo hay síntomas resultado de la influencia de ambos. Podemos afirmar que los síntomas de los trastornos del humor son pluriformes y no responden a la alteración de un único sistema o función; encontramos desde alteraciones de la memoria y el pensamiento hasta disfunciones del sueño o del estado anímico.

Hay que indicar que ambos sistemas de neurotransmisión no funcionan de forma aislada sino coordinada, y que la acción conjunta de ambas aminas produce efectos aditivos o sustractivos según los tipos de receptores de uno u otro neurotransmisor en sus neuronas dianas.

Sin embargo, múltiples investigaciones han fallado a la hora de encontrar evidencia de una disfunción primaria de un sistema monoaminérgico específico en los pacientes con depresión mayor. Así tenemos que si bien la depleción de monoaminas reproduce el síndrome clínico, por otro lado no empeora los síntomas en pacientes deprimidos que no reciben medicación, ni causa depresión en voluntarios sanos sin enfermedad depresiva.

Lo que se propone actualmente como sustrato biológico del trastorno depresivo es la disfunción de determinados circuitos cerebrales, en los que intervienen diversos núcleos y varios sistemas de neurotransmisión, los cuales pueden alterarse por múltiples causas y a diversos niveles, produciendo alteraciones similares pero no idénticas que requieren además tratamientos específicos.

No obstante, en el estado actual de conocimiento se acepta que aquellos antidepresivos que inhiben tanto la recaptación de serotonina como la de noradrenalina tienen una mayor oportunidad de reducir los síntomas depresivos al dirigirse a las vías que regulan estas manifestaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown GH, Harris T. Social origins of depression: a study of Psychiatric disorder in women. London: Tavostock; 1978.

2. Ezquiaga E, Ayuso JL, García A. Psychosocial factors and episode number in depression. *J Affect Disord.* 1999;53(3):253-62.
3. Catalán Campos R. Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos afectivos. En: Vallejo J, Leal C, editores. *Tratado de Psiquiatría.* Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 1083-91.
4. Nastase R. Psychosocial factors implied in the onset and clinical picture of the primary affective disorders. *Rev Roum Neurol Psychiat.* 1990;28(4):287-304.
5. Fañanas L. Hacia un entendimiento genético-ambiental. En: Palomo T, Beninger R, Jiménez-Arriero MA, Huertas E, editores. *Vulnerabilidad genético-ambiental.* Madrid: CYM; 2003. p. 25-44.
6. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry.* 1995;152: 883-42.
7. Kendler KS, Hettema JM, Butera F, Gardner CO, Prescott CA. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:789-96.
8. Salokangas KR, Poutanen O. Risk factors for depression in primary care. Findings of the TADEP project. *J Affect Disord.* 1998;48: 171-80.
9. Gili Planas M. Factores psicosociales y trastornos del humor. En: Roca M, Cervera S, Leal C, Baca E, Vallejo J, editores. *Trastornos del humor.* Madrid: Panamericana; 1999. p. 209-30.
10. Valdés M, de Flores T. *Psicobiología del estrés.* Barcelona: Martínez Roca; 1985.
11. Lazarus RS, Folkman S. *Procesos cognitivos y estrés.* Barcelona: Martínez Roca; 1984.
12. Parker G. Parental affection less control, as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40: 956-60.
13. Reiss D, Hetherington EM, Plomin R, Howe GW, Simmens SJ, Henderson SH, et al. Genetic questions for environmental studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:925-36.
14. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 6:5-9.
15. Zubenko GS, Maher B, Hughes HB 3rd, Zubenko WN, Stiffler JS, Kaplan BB, et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet.* 2003; 123(1):1-18.
16. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157: 1552-62.
17. Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry.* 2002;7:342-58.
18. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P, Moreau D, Olfson M. Off-spring of depressed parents: 10 years later. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:932-40.
19. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1133-45.
20. Hammen C, Dávila J, Brown G, Ellicott A, Gitlin M. Psychiatric history and stress: predictors of severity of unipolar depression. *Abnorm Psychol.* 1992;101:45-52.
21. Henderson AS, Byrne DG, Duncan-Jones P. *Neurosis and the social environment.* Sidney: Academic Press; 1981.
22. Brown GW, Andrews B, Harris T, Adler Z, Bridge C. Social support, self-esteem and depression. *Biol Psychiatry.* 1971;85-93.
23. Barrón A. Apoyo social y salud mental. En: Álvaro JL, editor. *Influencias sociales y psicológicas en salud mental.* Madrid: Siglo XXI; 1992.
24. Artigas F. Neurotransmisión aminérgica y su modulación por fármacos antidepressivos. En: Roca M, Cervera S, Leal C, Baca E, Vallejo J, editores. *Trastornos del humor.* Madrid: Panamericana; 1999. p. 59-84.
25. Delgado PL, Haro G. Neurobiología (II). Neuroquímica de las depresiones. En: Vallejo J, Leal C, editores. *Tratado de Psiquiatría.* Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 1111-5.