



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Trastornos afectivos y salud física, implicaciones de la comorbilidad con enfermedades médicas: una revisión de la literatura

Affective disorders and physical health, implications of comorbid medical conditions: a non-systematic review

Lluc Colomer^a, Gerard Anmella^a, Iría Grande^a, Eduardo Vieta^a✉

^a Bipolar and Depressive Disorders Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 24 12 2019.
Aceptado: 25 02 2020.

Palabras clave:

Trastorno bipolar,
trastorno depresivo
mayor, comorbilidad
médica, enfermedad
cardiovascular, obesidad,
síndrome metabólico.

Key words:

Bipolar disorder,
major depressive
disorder, comorbidities,
cardiovascular disease,
obesity, metabolic
syndrome.

RESUMEN

Introducción

La comorbilidad médica en pacientes con trastornos del estado de ánimo tiende a convertirse en un problema de salud pública clínica y global cada vez más importante. Varias patologías médicas específicas están asociadas con un mayor riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo y, por otra parte, los trastornos del estado de ánimo están asociados con un aumento de la morbilidad y mortalidad debidas a condiciones médicas comórbidas. En este artículo se revisan las comorbilidades médicas que más comúnmente se asocian a los trastornos afectivos (enfermedades cardiovasculares, obesidad y síndrome metabólico) examinando sus posibles implicaciones bidireccionales.

Métodos

Se ha realizado una revisión no sistemática y búsqueda de la literatura científica sobre la asociación entre las tres enfermedades médicas más frecuentes en trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar (enfermedades cardiovasculares, obesidad, síndrome metabólico) entre enero de 1995 y noviembre de 2019.

Resultados

La evidencia sugiere que la comorbilidad entre estas tres enfermedades médicas y los trastornos del estado de ánimo es muy frecuente; la presencia de las primeras empeora significativamente el pronóstico y el manejo terapéutico de las segundas y viceversa, comparten mecanismos fisiopatológicos e implican una etiología aparentemente bidireccional.

Conclusiones

La presencia de estas enfermedades médicas concurrentes en un individuo con un trastorno del estado de ánimo se asocia con una presentación de enfermedad más compleja. En muchos casos, estas comorbilidades pueden preceder a la aparición de los trastornos del estado de ánimo, aunque en la mayoría de los casos parecen seguir a la aparición de los trastornos del estado de ánimo. Para los profesionales, la evidencia apoya inequívocamente las recomendaciones para la vigilancia rutinaria de las comorbilidades según un enfoque multidisciplinar.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: evieta@clinic.cat



SUMMARY

Introduction

Medical comorbidity in patients with mood disorders tends to become an increasingly important clinical and global public health problem. On one hand, several specific medical pathologies are associated with an increased risk of mood disorders and on the other hand, mood disorders are associated with increased morbidity and mortality due to comorbid medical conditions. This article reviews the medical comorbidities that are most commonly associated with affective disorders (cardiovascular diseases, obesity and metabolic syndrome) examining their possible bidirectional implications.

Methods

A non-systematic review about the association between the three most common medical diseases in major depressive disorder and bipolar affective disorder (cardiovascular diseases, obesity, metabolic syndrome) has been carried out from January 1995 to November 2019.

Results

The evidence suggests that comorbidity between these three medical diseases and mood disorders is very prevalent. The presence of medical disease significantly worsens the prognosis and therapeutic management of the mood disorders and vice versa. In many cases, these comorbidities may precede the onset of mood disorders, although in most cases they appear to follow the onset of mood disorders.

Conclusions

The presence of these concurrent medical diseases in an individual with a mood disorder is associated with a more complex disease presentation. For professionals, the evidence unequivocally supports recommendations for routine surveillance of comorbidities according to a multidisciplinary approach.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales severos (TMS) contribuyen globalmente al 14% de la carga de morbilidad a nivel mundial estimada por los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)¹. Además de presentar tasas elevadas de morbilidad, los TMS presentan peores pronósticos a nivel de salud general, así como un aumento de la mortalidad respecto a la población general^{1,2}. Entre todas las condiciones médicas, el trastorno depresivo mayor (TDM) es el segundo en contribución a la carga de enfermedad crónica³, siendo el trastorno afectivo bipolar (TAB) la quinta causa psiquiátrica de pérdida de años laborales, representando un importante problema de salud pública. La relación entre los TMS con el aumento de mortalidad es a menudo difícil de comprender debido a que la mayoría de personas con trastornos mentales no mueren por su condición, sino que por múltiples causas como enfermedades cardiovasculares, otras enfermedades crónicas o por suicidio^{4,5}.

Los trastornos del estado de ánimo (TDM y TAB) son de las enfermedades psiquiátricas que más frecuentemente se asocian a problemas relacionados con la salud física. El TDM es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza habitualmente por presentar un elevado riesgo de mortalidad secundario a otras causas⁶, y representa un factor de riesgo establecido de suicidio consumado⁷. A pesar de esto, cabe destacar que las tasas de mortalidad en el TDM son mayoritariamente debidas a causas naturales y no al suicidio ni otras muertes violentas. En múltiples estudios se ha hipotetizado que este aumento de mortalidad debido a enfermedades somáticas pueda estar relacionado a factores como reacciones psicológicas a

las enfermedades, comportamientos peligrosos para la salud, anormalidades fisiopatológicas subyacentes al TDM y bajos niveles de adherencia al tratamiento⁴. De la misma forma, el TAB se ha asociado con tasas más elevadas de mortalidad prematura en las personas que lo padecen. No únicamente atribuible a causas no naturales (p.ej. suicidio, homicidio, accidentes) y relacionadas con la propia enfermedad, sino también a múltiples enfermedades somáticas, mostrando en algunos meta-análisis un aumento de las muertes por causas naturales de 1,5 veces superior respecto a la población general^{8,9}.

Como se comenta inicialmente, los trastornos afectivos se asocian también con un elevado nivel de comorbilidades con enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas⁶. En concreto, los trastornos afectivos se ven afectados de forma particular por tasas elevadas de comorbilidad psiquiátrica y médica, siendo dicha comorbilidad típicamente asociada con una presentación de enfermedad más compleja, con una mayor resistencia a los tratamientos farmacológicos comúnmente utilizados, con una tasa de recuperación más baja y un curso generalmente desfavorable^{8,10,11}. Múltiples estudios sugieren en sus resultados que el TDM y el TAB, aparte de padecer unas elevadas tasas de comorbilidades psiquiátricas, presentan un incremento del riesgo de desarrollar enfermedades médicas como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad, cáncer y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer entre otras¹²⁻¹⁴. Por otro lado, el padecimiento de estas patologías orgánicas (sobre todo en sus formas más severas) parecen estar asociadas a un riesgo incrementado de padecer un trastorno del estado

de ánimo a lo largo de la vida, sugiriendo así lo que parece ser una relación bidireccional entre la patología médica y los trastornos afectivos.

Este artículo tiene como objetivo principal revisar las principales comorbilidades médicas de los trastornos del estado de ánimo, teniendo como objetivo secundario revisar las posibles implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas que puedan tener. Las comorbilidades médicas que se han revisado en este estudio han sido las más prevalentes y más comúnmente encontradas durante la práctica clínica e incluyen la enfermedad cardiovascular (ECV) y sus comorbilidades relacionadas: la obesidad y el síndrome metabólico (SM).

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión no sistemática y búsqueda de la literatura científica en la base de datos de PubMed y Chocrane sobre la asociación entre ECV, obesidad y SM en TDM y TAB entre enero de 1995 y noviembre de 2019. Se han utilizado los términos MESH y de texto libre “depression”, “bipolar disorder”, “metabolic syndrome”, “cardiovascular disease”, “obesity” y “comorbidities”.

RESULTADOS

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Trastorno Depresivo Mayor

Según algunos meta-análisis el TDM se asocia con un aumento de riesgo del 80-90% de desarrollar ECV¹⁵, encontrándose también evidencia de un incremento del riesgo de afectación subclínica en forma de aterosclerosis periférica¹⁶⁻¹⁸. De la misma forma que afecta al inicio de enfermedad, el TDM se ha asociado a un aumento de mortalidad cardiovascular cuando la propia ECV ya afectaba al paciente¹⁹. Por lo tanto, el TDM no solo parece asociado a la aparición, sino también a la progresión y al empeoramiento del pronóstico de la ECV.

La ECV por si misma también puede incrementar el riesgo de desarrollar síntomas o trastornos depresivos, mostrándose entonces una asociación bidireccional en que TDM y ECV pueden potenciarse mutuamente¹⁵. La evidencia actual indica que los mecanismos subyacentes que producen un aumento de ECV en el TDM probablemente involucran estilos de vida poco saludables, reforzando el círculo vicioso a través del cual la depresión y las enfermedades cardiovasculares se afectan entre sí. Hasta qué punto cada uno de estos mecanismos mediadores contribuye al aumento del riesgo cardiovascular aún no se ha podido determinar, ya que casi ningún estudio ha examinado y cuantificado los mecanismos mediadores en el vínculo entre la depresión y la enfermedad cardiovascular de manera integral^{15,20}.

Trastorno Afectivo Bipolar

La ECV es la enfermedad que más contribuye a la morbilidad en el TAB¹¹, produciendo mayor reducción de esperanza de vida que el suicidio. En algunas cohortes, se observa una mortalidad tres veces superior a causa de enfermedad cerebrovascular o el doble por infarto de miocardio y enfermedad coronaria²¹. Un hecho destacable es que los factores de riesgo de ECV son más prevalentes en el TAB (obesidad, hipertensión, diabetes), siendo esto una posible explicación del elevado riesgo de desarrollar estas enfermedades²².

Otra de las explicaciones de este exceso de morbilidad se puede atribuir al tratamiento psicofarmacológico. El carbonato de litio y sobretodo el ácido valproico, pueden producir aumento de peso, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa^{23,24}. De la misma forma, los antipsicóticos de segunda generación, aparte de las alteraciones anteriores, también se asocian con dislipidemia²⁵.

A parte de los factores de riesgo propios del TAB y los efectos iatrogénicos de la medicación, los individuos con TAB pueden presentar dietas más pobres en nutrientes, realizar ejercicio insuficiente y presentar mayores tasas de consumo de tabaco (incluso comparado con otros TMS) y otras sustancias^{22,26}. Desafortunadamente, los pacientes con TAB y otras enfermedades severas son menos propensos a ser monitoreados y tratados adecuadamente con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, aunque el tratamiento para su trastorno pueda aumentar aún más este riesgo y requerir por lo tanto un control más riguroso²².

Obesidad

El TDM y el TAB son enfermedades que afectan el apetito, la energía y la motivación. Este hecho se traduce en múltiples ocasiones en un incremento de la vulnerabilidad a padecer problemas ponderales, asociándose a mayores tasas de obesidad, incluyendo típicamente un aumento de la circunferencia abdominal²⁷⁻²⁹. La clínica depresiva también se ha asociado a problemas de salud relacionados con la obesidad como el consumo de tabaco y alcohol. Asimismo, la depresión se ha relacionado con un impacto negativo en el cumplimiento de los tratamientos de enfermedades médicas así como una menor adherencia a los programas de estilos de vida saludable^{11,30}.

La neurobiología de los trastornos afectivos también confiere un riesgo aumentado de padecer obesidad. La alteración más frecuente es el aumento de cortisol, habiéndose observado en los trastornos afectivos una cierta desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje-HHA) que parece predisponer a un incremento de depósito de tejido adiposo en localizaciones centrales²⁸. Las alteraciones del sueño, frecuentes en el TDM y

el TAB, también aumentan el riesgo de padecer obesidad por causas:

- 1) conductuales, ya que estar más tiempo despierto aumenta el riesgo de atracones nocturnos;
- 2) por razones neurobiológicas, disminuyendo los niveles de leptina (principal hormona saciadora) o aumentando su resistencia, aumentando los niveles de grelina (conocida como la hormona del hambre) o produciendo una hipoadiponectinemia, hormona relacionada con la homeostasis glucídica y lipídica;
- 3) a partir de la inducción de citoquinas inflamatorias^{28,31,32}. De hecho, la obesidad, el TDM y el TAB se han considerado por algunos autores condiciones que comparten un substrato que sugiere un estado de inflamación crónica de bajo grado^{8,27,28}.

Un desajuste en los sistemas de neurotransmisión puede estar también implicado en esta asociación, dado que la obesidad puede ser consecuencia de una conducta adictiva hacia la comida, como el trastorno por atracón donde se ha visto que la desregulación dopaminérgica puede estar implicada. Las vías de recompensa están mediadas por neuronas dopaminérgicas y la manipulación del sistema dopaminérgico influye en el *craving* hacia una sustancia o alimento. Tanto obesidad como trastornos del ánimo presentan déficits dopaminérgicos (p. ej. densidad de receptores D2 a nivel estriatal), mostrándose en

estudios evidencias de que existen circuitos solapados entre comida, abuso de sustancias y estado de ánimo, en donde las personas con sobrepeso y obesas con TAB tienen menos probabilidades de ser dependientes de sustancias, mientras que las personas dependientes de sustancias con TAB tienen menos probabilidades de ser obesas²⁸.

Otro factor importante que contribuye a tasas más elevadas de obesidad en los trastornos afectivos es el rol iatrogénico de algunos de los tratamientos comúnmente utilizados en estas condiciones. Si bien existen diferencias en el potencial de aumento de peso, los antipsicóticos atípicos, los estabilizadores del estado de ánimo y los antidepresivos más comúnmente utilizados pueden producir un relevante aumento de peso^{23,24,28}.

Finalmente, la presencia de obesidad se asocia a una disminución de la mejoría global y sintomática en los trastornos afectivos, con una menor respuesta a los tratamientos, presentando mayores tasas de suicidio y peor funcionalidad y satisfacción vital^{27,33}.

Síndrome metabólico (SM)

El SM es un constructo clínico para definir un estado preclínico al desarrollo de ECV y diabetes mellitus (DM), y se define como obesidad, hipertensión, baja concentración de colesterol de

Figura 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el National Cholesterol Education Program (ATP-III) y la International Diabetes Federation (IDF)

| Síndrome Metabólico | Criterios | ATP-III-A ^a | IDF ^b |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| | Obesidad visceral ^c | Hombre > 102 cm Mujer > 88 cm | Hombre > 94 cm Mujer > 80 cm |
| | Glucemia plasmática | | ≥ 100 mg/dl ^d |
| | Colesterol HDL | | Hombre < 40 mg/dl Mujer < 50 mg/dl |
| | Trigliceridemia | | ≥ 150 mg/dl |
| | Presión arterial | | ≥ 130/85 mmHg ^e |

a) Adult Treatment Panel III; b) International Diabetes Federation; c) la obesidad visceral está medida mediante la circunferencia abdominal en cm; d) o tratado con insulina o hipoglucemiantes orales; e) o tratado con medicación antihipertensiva.

elevada densidad de lipoproteínas (HDL), hipertrigliceridemia e hiperglicemia (Figura 1)³⁴. Múltiples factores predisponen a los pacientes diagnosticados de trastornos afectivos a padecer SM¹⁰.

Trastorno Depresivo Mayor

El SM es muy prevalente en el TDM, alrededor del 30,5%⁶. Las mayores evidencias de esta relación se establecen sobre todo entre TDM y los componentes del SM relacionados con la obesidad (obesidad abdominal, disminución de HDL e hipertrigliceridemia), mientras que las asociaciones con la hiperglicemia y la hipertensión arterial (HTA) son menos frecuentes⁶. Un acceso reducido a la atención médica, peores estilos de vida, los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos, y la presencia de factores de riesgo conductuales modificables como el tabaquismo y la inactividad física pueden explicar la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas en estos pacientes⁶. Además, características fisiopatológicas compartidas en ambos trastornos, como la disfunción de la actividad del sistema nervioso autónomo, la desregulación del eje-HHA, las anomalías inmuno-inflamatorias, la disfunción del endotelio vascular, la disbiosis intestinal, así como lazos genéticos y epigenéticos comunes pueden contribuir a la asociación de SM y TDM^{6,35}.

Dentro de los tratamientos, los antidepresivos tricíclicos y algunos antipsicóticos se han asociado con un mayor incremento del riesgo de SM²⁶.

Desde un punto de vista clínico, la prevalencia de esta asociación depende del subtipo o perfil sintomático del TDM, siendo las tasas de SM mayores en la depresión de características atípicas comparado a la depresión de características melancólicas⁶. Este hecho puede deberse a que las depresiones atípicas presentan característicamente hiperfagia e hipersomnia y, además, que en este tipo de depresión se han identificado mayores niveles de marcadores de inflamación, mayor índice de masa corporal (IMC), mayor perímetro abdominal, así como más frecuencia de hipertrigliceridemia y menores niveles de HDL³⁵.

Las alteraciones metabólicas también pueden contribuir a la cronicidad del TDM afectando negativamente al curso de la enfermedad y a la efectividad del tratamiento⁶, presentando menores probabilidades de recuperación, episodios más frecuentes y mayor número de tentativas suicidas¹⁰. Se sugiere pues una relación bidireccional entre los componentes del SM y el TDM, mostrándose que la incidencia de trastornos depresivos es mayor en individuos con SM^{10,36}.

Trastorno Afectivo Bipolar

El SM es una comorbilidad común en TAB, siendo su tasa el doble que en la población general³⁵, asociándose particular-

mente con la sintomatología depresiva y siendo más prevalente en pacientes que reciben tratamiento antipsicótico³⁷. Aun así, esta asociación ya estaba presente antes del desarrollo de los nuevos antipsicóticos, mostrándose también en pacientes que no reciben tratamiento³⁵. Existen múltiples explicaciones para esta asociación, incluyendo el acceso reducido a la atención médica, estilos de vida perjudiciales, anomalías neurobiológicas y susceptibilidades genéticas comunes, así como los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos³⁷.

Múltiples genes relacionados con las vías de señalización de la hormona liberadora de corticotropina, de los receptores de serotonina y dopamina, del ritmo circadiano y de leptina son compartidos entre el TAB y el SM³⁸. Por otro lado, ambos trastornos también comparten alteraciones fisiopatológicas de sistemas homeostáticos como el eje-HHA, en particular la hipercortisoolemia^{8,39}, las respuestas inflamatorias, así como de la microbiota intestinal (que tiene un papel crítico en el metabolismo, la inmunidad y la neurobiología)⁸.

El rol de la medicación psicótropa en esta asociación ha sido ampliamente estudiado. Al igual que en el TDM, los pacientes con TAB han mostrado un incremento del riesgo de SM cuando realizan tratamiento con antipsicóticos como la clozapina y la olanzapina^{23,24,40}. Los medicamentos psicofarmacológicos pueden conducir a un aumento del apetito, aumento de peso y secundariamente SM⁴¹, además de producir una desregulación metabólica mediante un aumento del estrés oxidativo, los efectos directos sobre el metabolismo de la glucosa y producir un incremento de la lipogénesis^{42,43}. No solo los antipsicóticos producen este aumento de riesgo, estabilizadores del ánimo como el carbonato de litio o el ácido valproico también han sido asociados con incrementos significantes de padecer SM, sobre todo cuando se usan de forma combinada con antipsicóticos⁴⁴. Finalmente, síntomas que forman parte del TAB pueden producir situaciones que lleven a la hiperfagia y reducción de la actividad física causando secundariamente SM sobretodo en las fases depresivas⁴⁵⁻⁴⁷.

DISCUSIÓN

A nivel individual, las comorbilidades médicas en los trastornos afectivos pueden afectar negativamente a su evolución, curso y tratamiento, con repercusiones sociales y económicas⁴⁸. La evidencia analizada indica una tendencia uniforme hacia una mayor tasa de comorbilidades médicas en trastornos afectivos y viceversa. Sin embargo, las tasas de asociación difieren entre los diferentes estudios, por lo que se requieren futuras investigaciones. Una observación basada sobre una robusta evidencia clínica es que la comorbilidad médica induce en los trastornos afectivos un peor pronóstico, una edad más temprana de inicio, sintomatología más grave, aumento del riesgo de suicidio, mala

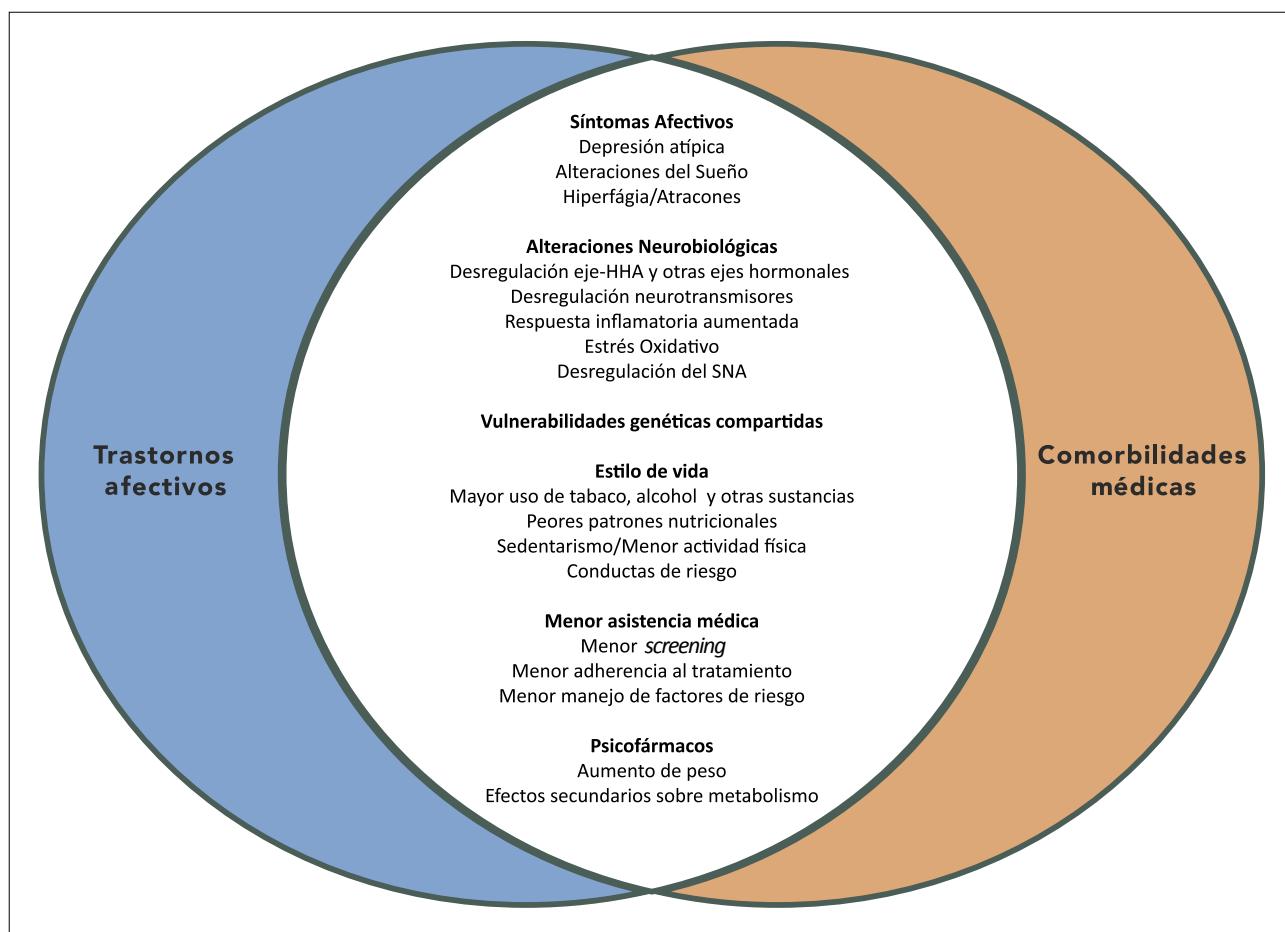
recuperación sintomática, disminución de la respuesta aguda al tratamiento farmacológico y psicosocial, disminución de la calidad de vida, mayor complejidad de presentación del trastorno afectivo, así como menor probabilidad de recuperación funcional⁴⁸. Por ejemplo, se ha observado que en individuos con TAB, la comorbilidad médica expone a una mayor duración de la depresión a lo largo de la vida, a una mayor duración de la hospitalización de un episodio depresivo, mayor severidad de la depresión, mayor utilización de servicios sanitarios durante los episodios depresivos y un aumento del comportamiento suicida⁴⁹.

Globalmente, la presencia de comorbilidad médica en los trastornos afectivos implica la necesidad de una detección precoz para la gestión y el tratamiento de las dos condiciones. De hecho, se ha observado cómo las personas con trastornos afectivos y comorbilidad médica presentan costes aproximadamente un 40% más altos que las personas con TAB sin comorbilidad médica, en gran medida por la mayor utilización de la atención médica y la disminución del funcionamiento (p. ej., discapacidad laboral)⁵⁰. Todas las guías internacionales incluyen consideraciones sobre la

infradetección de comorbilidades como las metabólicas en los trastornos afectivos, remarcando la necesidad de aplicar mejores estrategias de screening y manejo⁵¹⁻⁵³.

En cuanto a la relación etiológica bidireccional que se establece entre enfermedades médicas y los trastornos afectivos, aparte de la presencia de una fisiopatología compartida que incluye aspectos genéticos y neurobiológicos, entran en juego otros factores como el hecho de que las personas con trastornos del estado de ánimo a menudo tienen menos acceso a los sistemas de salud públicos y privados, en comparación con personas sin un trastorno afectivo (Figura 2). Además, una condición comórbida tiene una tasa más baja de detección, tratamiento y manejo en un individuo con un trastorno psiquiátrico crónico en comparación con individuos con una sola condición médica⁵⁴. Asimismo, los trastornos del estado de ánimo están asociados con una serie de comportamientos perjudiciales para la salud que representan factores de riesgo para enfermedades médicas como fumar, una dieta deficiente, comer en exceso o un estilo de vida más sedentario⁵⁴.

Figura 2. Mecanismos que explican la correlación de trastornos afectivos y comorbilidades médicas



Respecto al manejo de comorbilidades médicas con trastornos afectivos, cabe destacar que las enfermedades médicas crónicas que se asocian con los trastornos del estado de ánimo se han identificado como prioridades nacionales de salud. La inclusión rutinaria de todos los componentes del manejo de enfermedades médicas crónicas tendría que recomendarse a todos los pacientes con trastornos afectivos, integrando tratamientos y servicios profesionales multidisciplinarios, aumentando así la probabilidad de recuperación total, fomentando sobre todo la psicoeducación del paciente y la participación familiar en el proceso de atención⁵⁵. La determinación de la secuencia del tratamiento de condiciones comórbidas debería estar basado en una evaluación jerárquica que diera prioridad al nivel de disfunción más nociva, evaluando síntomas, funcionamiento y efectos secundarios en cada condición^{51,56,57}.

CONCLUSIONES

Las personas con trastornos del estado de ánimo se ven afectadas a menudo por comorbilidades médicas crónicas. La presencia de una afección médica concurrente en un individuo con un trastorno del estado de ánimo se asocia a una presentación de la enfermedad más compleja, una

tasa de recuperación más baja y un curso generalmente más desfavorable. En algunos casos, la comorbilidad puede ser anterior a la aparición de los trastornos del estado de ánimo, mientras que en la mayoría de los casos aparece después del diagnóstico. Cuando existe comorbilidad, se recomienda la atención acorde a las guías como parte de un modelo de atención integrada, coordinada y continua tanto para el trastorno del estado de ánimo como para la comorbilidad médica. La finalidad de ello es obtener una mayor funcionalidad y calidad de vida en el día a día de nuestros pacientes diagnosticados de trastornos del estado de ánimo y comorbilidades médicas.

Este artículo pone de manifiesto la importante implicación que tienen las comorbilidades médicas sobre los trastornos afectivos y viceversa, así como la poca información disponible sobre la posible relación bidireccional que se establece entre ellos. Son necesarias futuras líneas de investigación para entender mejor las relaciones causales entre los trastornos afectivos y las distintas comorbilidades médicas que presentan, más específicamente en su relación con el ECV y SM debido a su importante prevalencia, así como sobre su relación etiológica bidireccional.

Declaración de conflicto de interés

Dr. Vieta ha recibido becas y ha sido consultor, asesor o ponente de educación médica continuada para las siguientes entidades: Abbott, Allergan, Angelini, Dainippon Sumitomo Pharma, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Richter, Sage, Sanofi-Aventis y Takeda. Dra. Grande ha recibido becas y ha sido consultora, asesora o ponente de educación médica continuada para las siguientes entidades: Angelini, AstraZeneca, CasenRecordati, Ferrer, Janssen Cilag, and Lundbeck, Lundbeck-Otsuka, SEI Healthcare, Ministerio de Economía y Competitividad de España, Instituto de Salud Carlos III (PI16/00187, PI19/00954). Dr. Anmella recibió honorarios relacionados con educación médica continuada, o honorarios de consultoría de Janssen-Cilag, Lundbeck y Angelini. El resto de autores no presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organization WH. Guidelines for the management of physical health conditions in adults with severe mental disorders. World Health Organization. Geneva; 2018.
- Lomholt LH, Andersen DV, Sejrsgaard-Jacobsen C, Øzdemir CM, Graff C, Schjerning O, et al. Mortality rate trends in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a nationwide study with 20 years of follow-up. *Int J Bipolar Disord.* 2019;7(1).
- GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1260–344.
- Koyanagi A, Köhler-Forsberg O, Benros ME, Munk Laursen T, Haro JM, Nordentoft M, et al. Mortality in unipolar depression preceding and following chronic somatic diseases. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(6):500–8.
- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334.
- Godin O, Bennabi D, Yrondi A, Richier R, D'Amato T, Bellivier F, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Cohort of Individuals With Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(6):11–2.
- Machado MO, Veronese N, Sanches M, Stubbs B, Koyanagi A, Thompson T, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med.* 2018;16(1):112.
- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):18008.
- Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(6):417–25.
- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

- (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):69-81.
11. Young AH, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(442):3-10.
 12. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16065.
 13. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, Nierenberg AA, Thase ME, Reilly-Harrington NA, et al. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(1):24-34.
 14. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):91-109.
 15. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:277-86.
 16. Hamer M, Kivimaki M, Lahiri A, Marmot MG, Steptoe A. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):209-13.
 17. Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, de Groot E, Gort J, Rustemeijer C, et al. Depression, Anxiety, and Arterial Stiffness. *Biol Psychiatry*. 2011;69(8):795-803.
 18. Seldenrijk A, Vogelzangs N, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, Diamant M, Penninx BWJH. Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis. *J Psychosom Res*. 2010;69(2):203-10.
 19. Doyle F, McGee H, Conroy R, Conradi HJ, Meijer A, Steeds R, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Sex Differences in Depression and Prognosis in Persons With Myocardial Infarction. *Psychosom Med*. 2015;77(4):419-28.
 20. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):371.
 21. Westman J, Häggren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Ösby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002373.
 22. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40-7.
 23. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Fourth Edition. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge University Press; 2013. 535 p.
 24. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A, et al. Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(11):1485-9.
 25. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
 26. Vancampfort D, Firth J, Schuch F, Rosenbaum S, De Hert M, Mugisha J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;201:145-52.
 27. McElroy SL, Kemp DE, Friedman ES, Reilly-Harrington NA, Sylvia LG, Calabrese JR, et al. Obesity, but not metabolic syndrome, negatively affects outcome in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(2):144-53.
 28. Taylor VH, McIntyre RS, Remington G, Levitan RD, Stonehocker B, Sharma AM. Beyond Pharmacotherapy: Understanding the Links between Obesity and Chronic Mental Illness. *Can J Psychiatry*. 2012;57(1):5-12.
 29. Petri E, Bacci O, Barbuti M, Pacchiarotti I, Azorin J-M, Angst J, et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord*. 2017;19(6):458-64.
 30. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet Internet*. 2005 Oct;366(9492):1197-209.
 31. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5695-700.
 32. Murru A, Guiso G, Barbuti M, Anmella G, Verdolini N, Samalin L, et al. The implications of hypersomnia in the context of major depression: Results from a large, international, observational study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(4):471-81.
 33. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;52:89-104.
 34. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
 35. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-47.
 36. Woo YS, McIntyre RS, Kim J-B, Lee M-S, Kim J-M, Yim HW, et al. Association of treatment response with obesity and other metabolic risk factors in adults with depressive disorders: Results from a National Depression Cohort study in Korea (the CRESCEND study). *J Affect Disord*. 2016;203:190-8.
 37. McElroy SL, Keck PE. Metabolic Syndrome in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(01):46-61.
 38. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, Cohen-Woods S, Baune BT. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: A systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1007-12.
 39. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):469-80.
 40. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):265-74.
 41. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24(6):412-24.
 42. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: Effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(4):765-72.
 43. Baig MR, Navaira E, Escamilla MA, Raventos H, Walss-Bass C. Clozapine treatment causes oxidation of proteins involved in energy metabolism in lymphoblastoid cells: A possible mechanism for antipsychotic-induced metabolic alterations. *J Psychiatr Pract*. 2010;16(5):325-33.
 44. Kim B, Kim S-J, Son J-I, Joo YH. Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Disord*. 2008;105(1-3):45-52.
 45. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1426-35.
 46. Weinstock LM, Strong D, Uebelacker LA, Miller IW. DSM-IV depressive symptom expression among individuals with a history of hypomania:

- A comparison to those with or without a history of mania. *J Psychiatr Res.* 2010;44(14):979-85.
- 47. Li C, Birmaher B, Rooks B, Gill MK, Hower H, Axelson DA, et al. High Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(4):1-9.
 - 48. Merikangas KR, Kalaydjian A. Magnitude and impact of comorbidity of mental disorders from epidemiologic surveys. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20(4):353-8.
 - 49. Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: Analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(5):783-8.
 - 50. Simon GE, Unützer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv.* 1999;50(10):1303-8.
 - 51. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
 - 52. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(3):154-219.
 - 53. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;pyw109.
 - 54. Kupfer DJ. The Increasing Medical Burden in Bipolar Disorder. *JAMA.* 2005;293(20):2528.
 - 55. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2009;194(3):260-5.
 - 56. Katon. The Effect of Major Depression on Chronic Medical Illness. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1998;3(2):82-6.
 - 57. Von Korff M, Katon W, Unützer J, Wells K, Wagner EH. Improving depression care: barriers, solutions, and research needs. *J Fam Pract.* 2001;50(6):E1.