

# La comorbilidad en los trastornos depresivos

Carlos Berlanga\*

## Summary

Mental disorders, as well as other types of medical illnesses, tend to present themselves in association with each other. The study of these associations, known as comorbidity, have gained interest in psychiatry over the last years. Although this interest is only recent, available data have accumulated to indicate that psychiatric disorders often occur together with one another or with other medical pathology. Furthermore, this comorbidity has a stable structure in that particular sets of disorders are positively associated with one another. The comorbidity issue has served as a point of criticism to the current psychiatric classification systems, considering them as theoretical and not in accordance to what is clinically observed.

There is a large number of definitions of comorbidity but perhaps the most clear is the one proposed by Feinstein, who defines it as "any distinct additional clinical entity that has existed or that may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under study". Strictly speaking, the term is restricted to diseases or disorders, not to symptoms. Symptoms can associate or co-occur in a disorder, but they are not comorbid with disorders or with each other. Comorbidity can also be used to signify relative risk, that is, the possibility that one disorder may later be complicated with another one. Comorbidity is clearly important in the management and treatment of patients. For example, there is a tendency in clinical research to exclude patients with associated diseases from therapeutic trials for a given disease. Obviously the findings in such presumably homogeneous samples may not apply to routine clinical practice. Also it has relevance on the prognosis and outcome of many disorders; it has been observed that depressed patients with additional pathology respond partially to treatment modalities and have poorer outcome.

The interest of psychiatry on comorbidity emerged as a result of a paradigm shift after World War II, and consisted in a return to Kraepelin's idea of mental illnesses as unique and specific clinical entities. This approach culminated with the publication of the DSM-III diagnostic system. The new classification systems tend to limit the possibilities of comorbidity by applying exclusion rules, but at the same time stimulate them by the use of, for example, multiaxial organizations or primary-secondary distinctions. In this work the problem of comorbidity is reviewed in regards to the depressive disorders. There are different types of evidence of depressive comorbidity. Epidemiological studies have shown that a certain percentage of depressive individuals detected in community samples have in a substantial proportion association with anxiety disorders and with alcohol dependence. A study of a cohort of patients that were followed for several years, demonstrated that comorbidity between depression and anxiety resulted three times higher than expected by chance. Patients initially diagnosed with anxiety disorders complicated over time with depression, while the opposite, depression complicated with anxiety, was rare. As expected, comorbidity reported in clinical studies is

greater. This difference is explained by the fact that depressed patients that seek treatment have more complications than those patients detected in epidemiological samples. When comparing patients with and without comorbidity, the former have a tendency to have an earlier age of onset, prolonged episodes and limitations in their treatment response. Studies in genetics have also demonstrated the comorbidity phenomenon. In this approach, comorbidity is also considered as an association of disorders among relatives. For example, first-degree relatives of depressive patients have a higher risk of having anxiety or other depressive disorders, than the general population. Genetics propose two plausible explanations: the first is a causal association explaining that one disorder facilitates or produces the development of another; the second explanation proposes that two disorders are different manifestations of the same underlying etiology. The genetic approach is perhaps the most promising area of future research in comorbidity. From a biological point of view, the main problem to be solved is to elucidate if the co-existence of two clinical entities is the product of the same underlying cause that expresses itself in different manners, or whether it is the conjunction of two separate entities that are simultaneously present.

The most common types of depressive comorbidity are also reviewed. Comorbidity with somatization disorders is frequent. Somatizers have more depressive complications than non-somatizers, and depressive patients have a higher tendency to somatization than other types of patients. Another frequent association is with eating disorders. One limitation here is that both disorders share common symptoms. The main explanations for this association are: 1) anorexia nervosa and depression are two manifestations along a continuum; 2) the depressive disorders may predispose for the presence of anorexia nervosa; 3) the eating disorders co-exist and interact with depression; 4) depressive symptoms occur and are present in eating disorders, but not necessarily reflect clinic depression. The most frequent association is the one with anxiety disorders. In this respect, there are two main explanations: 1) depression and anxiety disorders are two forms of presentation of a same underlying cause; 2) both are different types of pathology with high possibilities of co-occurrence. Finally, the association of depressive disorders with alcoholism is reviewed; in this area, comorbidity may be explained by a bi-directional causal interrelation: depression leads to alcoholism in some patients and chronic alcohol consumption may lead to depression.

There is no doubt that the recent attention given to comorbidity has challenged the utility of the diagnostic and classification systems; clinical research has also been influenced by the same situation. For instance, the clinical utility of therapeutic trials that include only homogeneous samples and exclude patients with comorbid pathology, has been questioned; e.g., the efficacy of antidepressants in the treatment of obsessive compulsive disorder depends on the presence or absence of associated depressive symptoms. Comorbidity also influences prognosis: hospitalized patients for diverse medical reasons have longer hospital stays if depressive symptoms are present. Thus comorbidity must be considered when designing research trials. For example, it may not be advisable to group panic patients who develop depression with patients who initially presented depression and subsequently compli-

\* Instituto Mexicano de Psiquiatría, División de Investigaciones Clínicas, Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, D.F.

cate with panic attacks, and give them the same treatment. Research in comorbidity must also be stimulated in order to determine how much it reflects a real relationship and to differentiate real comorbidity conditions from those only artificially related.

## Resumen

Los trastornos mentales, al igual que otros tipos de patología médica, no se presentan en la clínica de manera aislada, sino que tienden a asociarse unos con otros. Esta asociación, conocida con el nombre de comorbilidad, se ha encontrado que no ocurre al azar, sino que se presenta en patrones definidos altamente predecibles.

Su influencia es notoria en la clínica, incluyendo las áreas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento, así como en la que concierne a la administración de los servicios de salud.

En el presente trabajo se revisan las características del fenómeno de la comorbilidad en relación con los trastornos afectivos, definiéndola como cualquier entidad clínica distinta y adicional que ha existido o que puede existir en el curso de un determinado padecimiento en estudio. El interés que surge en la psiquiatría por el estudio de los fenómenos de comorbilidad es producto del impacto que ha tenido el cambio de paradigma en psicopatología en la clínica de los trastornos mentales. Este cambio, que surgió después de la segunda Guerra Mundial, consiste en retomar la idea original de Kraepelin en el sentido de que las enfermedades psiquiátricas son entidades clínicas específicas y distinguibles pero que no poseen características únicas. Este enfoque culmina con la aparición del sistema de clasificación DSM-III. Los actuales sistemas de clasificación diagnóstica limitan las posibilidades de comorbilidad por medio de reglas de exclusión y de esquemas jerárquicos, pero al mismo tiempo las consideran como posibilidades factibles por medio del uso de sistemas multiaxiales o de distinciones primaria-secundaria, entre otros. La comorbilidad, entonces, es un fenómeno que influye en la reconceptualización del diagnóstico y en la clasificación de la psicopatología.

Con respecto a la comorbilidad de los trastornos afectivos, ésta se pone en evidencia por medio de distintos procedimientos: los estudios epidemiológicos, por ejemplo, encuentran índices importantes de comorbilidad de la depresión con entidades tales como ansiedad, y uso y abuso de alcohol y sustancias psicoactivas. Desde luego, estos índices son más elevados en la clínica, considerando que la presencia de trastornos depresivos puros es más la excepción que la regla. La genética también ha aportado datos interesantes al estudio del fenómeno, considerando en este aspecto tanto la comorbilidad individual como la familiar. Desde un punto de vista biológico, los estudios en esta área están dirigidos a determinar si la coexistencia de dos o más entidades es producto de una sola alteración que se expresa de diferente manera y en diferentes tiempos, o bien, en la conjunción de dos fenómenos patogénicos que aparecen en forma simultánea.

Se revisan los tipos de comorbilidad más frecuentes con la depresión, que incluyen los trastornos de somatización, los trastornos de la alimentación, los trastornos de ansiedad y el alcoholismo. Finalmente, se analizan en forma resumida las implicaciones que tiene la comorbilidad en la psiquiatría, y las tendencias futuras de la investigación en esta área.

## Introducción

La existencia simultánea de más de un padecimiento en un mismo individuo es un fenómeno reconocido en el campo de la nosología médica, cuyo interés por estudiarlo y conocer sus causas y consecuencias ha adquirido renovado interés en el curso de las últimas décadas. Es indudable que este proceso, conocido con el nombre de comorbilidad, influye notoriamente

en la clínica, tanto en las áreas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento, como en el área concerniente a la administración de los servicios de salud.

La psiquiatría, como especialidad médica, no ha escapado a la necesidad de estudiarla. En épocas recientes se ha generado un interés cada vez más creciente por definir la influencia de la comorbilidad sobre los diversos tipos de psicopatología (23). De hecho, esto ha servido para hacer una crítica a los actuales sistemas de clasificación y diagnóstico, considerándolos como excesivamente teóricos y poco representativos de lo que habitualmente sucede en la práctica cotidiana. Desde luego que las limitaciones en la aplicación de los sistemas de clasificación, que la comorbilidad pone en evidencia, no significan forzosa-mente que éstos sean inválidos o poco aplicables, sino que implican la necesidad de examinar, a la luz de los fenómenos de comorbilidad, la situación de la nomenclatura actual, con el fin de mejorarla y adaptarla a las necesidades en una forma más adecuada.(4)

Hay evidencia debidamente documentada de que la comorbilidad psiquiátrica observada no ocurre al azar ni en forma artificial, sino que tiende a presentarse en patrones definidos con elevadas posibilidades de predicción.(18) Por ejemplo, es muy común observar que los pacientes con trastornos de ansiedad, después de varios años de evolución tiendan a manifestar episodios depresivos, mientras que, por el contrario, es excepcional que los pacientes con depresión crónica desarrollen trastornos de ansiedad (18). Se pueden citar varios ejemplos como el anterior que comprueban que las entidades psicopatológicas, al igual que otras formas de patología médica, por lo general no aparecen en la naturaleza como entidades discretas o mutuamente excluyentes, sino que se presentan en síndromes de comorbilidad que mantienen una estructura estable a lo largo del tiempo.(7)

A pesar de que el término es en sí explícito, es conveniente establecer una definición clara de él para evitar confusiones y, sobre todo, aplicaciones equivocadas. Existen varias definiciones, sin embargo, una de las más útiles es la que propone Feinstein (12), quien la define como "cualquier entidad clínica distinta y adicional que ha existido o que puede ocurrir durante el curso de un determinado padecimiento en estudio". En esta definición es importante resaltar que la comorbilidad puede encontrarse en el presente, o bien, tiene posibilidades de presentarse en el futuro; también es necesario señalar que esta definición se aplica exclusivamente cuando haya coexistencia de enfermedades y no sólo de síntomas.

En otro sentido, la comorbilidad también puede corresponder a lo que se denomina como "riesgo relativo" de un padecimiento, es decir a la posibilidad de asociación que dos entidades clínicas tienen en un momento dado; así, por ejemplo, está bien establecido que un sujeto deprimido tiene un riesgo 15 veces mayor de presentar agorafobia, cuando se le compara con un sujeto no deprimido, o bien, con un individuo con otro tipo de patología (5). El conocimiento de los patrones de comorbilidad también puede tener una utilidad diagnóstica: M. Roth hace notar en un estudio, que los pacientes deprimidos pueden distinguirse de

los pacientes ansiosos, entre otras cosas, en que éstos últimos tienen una mayor incidencia de trastornos de personalidad asociados si se les comparara con los primeros (32).

De acuerdo con Kaplan y Feinstein (19), hay por lo menos tres tipos distintos de comorbilidad (cuadro 1):

1) *Comorbilidad patogénica*. Esta asociación se presenta cuando una determinada enfermedad "facilita" el desarrollo de otra. Por ejemplo, la diabetes *mellitus* facilita el desarrollo de enfermedades renales o cardiovasculares. En psicopatología, por ejemplo, es más común encontrar un trastorno de agorafobia posterior a la instalación de crisis de pánico, que encontrarlo en forma aislada; en este sentido puede decirse, entonces, que estas dos entidades tienen una asociación patogénica.

2) *Comorbilidad diagnóstica*. Esta sucede cuando los diagnósticos de dos o más entidades clínicas se sustentan en síntomas individuales y no específicos. Por ejemplo, la poliuria se presenta tanto en la diabetes *mellitus* como en otras enfermedades renales; o bien, la dificultad en la concentración se puede encontrar tanto en la ansiedad generalizada como en la depresión. Desde luego que en un sentido estricto este tipo de comorbilidad es artificial, ya que se basa en el grado en que las enfermedades comparten síntomas similares y no en su asociación.

3) *Comorbilidad pronóstica*. Lo que sucede en este tipo de comorbilidad es que la presencia simultánea de dos enfermedades puede predecir el desarrollo de una tercera: acudiendo otra vez al ejemplo de la diabetes *mellitus*, cuando esta enfermedad está asociada con la hipertensión arterial hay muchas posibilidades de que se desarrolle una retinopatía, siendo mayores estas posibilidades que las existentes en cada uno de estos padecimientos en forma individual. En psicopatología, se ha comprobado que el riesgo de desarrollar alcoholismo es más elevado en un sujeto que tiene simultáneamente depresión y crisis de pánico, que en otro que sólo presenta alguno de los dos. Desde luego que esta clasificación en ocasiones se traslapa, por lo que es poco aplicable. Mientras no se conozca lo sufi-

ciente sobre la patogénesis de los diversos padecimientos para poder hacer una distinción sobre una base real, este tipo de divisiones tendrá solamente un valor heurístico.(27)

De acuerdo con Klerman (23), el interés de la psiquiatría en la comorbilidad es producto del impacto que ha tenido en los últimos tiempos el cambio de paradigma en psicopatología, entendiéndose como paradigma el sentido que le da Kuhn, como un enfoque novedoso y revolucionario, que viene a resolver problemas antiguos.(24) Este nuevo paradigma, según propone Klerman, aparece después de la Segunda Guerra Mundial, principalmente en los Estados Unidos e Inglaterra, y consiste en retomar la idea de Kraepelin en el sentido de que las enfermedades mentales son entidades clínicas específicas, distinguibles, pero que no poseen elementos únicos. Este enfoque, que es la reafirmación y al mismo tiempo la modificación del concepto europeo de psicopatología del siglo XIX y que se conoce como el modelo médico, tiene su culminación con la aparición de la tercera versión del Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM III).(1) Este sistema de clasificación, aunque sea criticable y no sea perfecto, ha influido de manera notable en los sistemas de clasificación de todo el mundo. Para Klerman, este cambio llamado "neokraepeliniano" se caracteriza por los siguientes aspectos (cuadro 2): 1) la aceptación de que los trastornos mentales son entidades clínicas discretas, múltiples y no excluyentes entre sí; 2) la aparición de criterios diagnósticos operacionales que permiten unificar los conceptos patológicos y así hacerlos repetibles; 3) la aparición de entrevistas clínicas estructuradas, como el *Present State Examination* (PSE) (37), la *Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) (11) o el *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) (30), que funcionan como procedimientos organizados para obtener la información clínica necesaria para la elaboración de los diagnósticos; 4) la utilización de procedimientos estadísticos que permitan cuantificar la concordancia diagnóstica intra e interentrevistador que hacen confiable al diagnóstico; 5) la aplicación de pro-

CUADRO 1  
Clasificación de la comorbilidad

Tipo	Ejemplos	
	Patología general	Patología psiquiátrica
Patogénica	Diabetes <i>mellitus</i> ↓ Enfermedad renal o Enfermedad cardiovascular	Crisis de angustia ↓ Agorafobia
Diagnóstica	Poliuria en diabetes <i>mellitus</i> o Enfermedad renal	Dificultad en la concentración en depresión o Ansiedad generalizada
Pronóstica	Diabetes + hipertensión arterial ↓ Retinopatía	Depresión + crisis de angustia ↓ Alcoholismo

cedimientos de validación diagnóstica que permiten comprobar que las manifestaciones que conforman a un cuadro clínico no son constructos teóricos sino que existen en la realidad.

Una de las características del DSM-III, que está presente también en otras clasificaciones, es que se sigue un sistema de jerarquización en el cual, cuando están presentes síntomas de dos padecimientos, se le da más importancia al que se considera de mayor jerarquía. Sin embargo, para muchas de estas decisiones no existe una fundamentación comprobada científicamente que las sostenga por lo que este es uno de los aspectos más débiles de la clasificación (38). Otros tipos de clasificaciones, como la de los Criterios Diagnósticos de Investigación (RDC), también poseen esta característica (34). Por otra parte, las clasificaciones mencionadas, aunque útiles para la investigación, han resultado ser demasiado rígidas y estrictas para la elaboración de diagnósticos y, por lo tanto, su aplicación en la práctica clínica cotidiana resulta, en ocasiones, artificial. Por lo general, el encontrar sujetos con diagnósticos "puros" es más bien la excepción que la regla.

Desde luego que los sistemas de clasificación también han intentado resolver el problema de la comorbilidad de diversas maneras (cuadro 3). Por ejemplo, el DSM-III proporciona un sistema multiaxial de diagnóstico con el que se puede diagnosticar la comorbilidad con trastornos de la personalidad (eje II) y con enfermedades orgánicas (eje III). Por otra parte, la versión revisada del DSM-III que apareció en 1987 (DSM-III-R), favorece el diagnóstico simultáneo de dos padecimientos al quitar ciertas reglas de jerarquización, lo que permite así la presencia de dos entidades que antes eran excluyentes. El RDC aborda el problema de la comorbilidad con la aplicación de la distinción primaria-secundaria, la cual se utiliza, bien sea de acuerdo con el orden cronológico de aparición, o en relación con una inferencia causal (debido a), o bien, de acuerdo con el predominio sintomático según se aplique el juicio clínico. La distinción de tipo causal también se utiliza en el DSM-III-R, como en el caso de los trastornos afectivos orgánicos, que se clasifican dentro de un rubro diferente al resto de los trastornos afectivos.

Finalmente, hay otras formas de elaborar sistemas de clasificación más apegados a la clínica, aunque aún no se han aplicado a los sistemas actuales. Este sería el caso del concepto de "espectro de trastornos". Este concepto se entiende a veces como dimensión y otras veces como variación, sin embargo, el concepto

**CUADRO 2**  
Características del cambio de paradigma en psicopatología

- Concepto de los trastornos mentales como entidades discretas y múltiples.
- Aplicación de criterios diagnósticos operacionales.
- Uso de entrevistas estructuradas (PSE, SADS, DIS).
- Confiabilidad diagnóstica (Estadístico Kappa).
- Validez diagnóstica (interna-externa).

**CUADRO 3**  
Modelos para resolver el problema de la comorbilidad de acuerdo con diversos sistemas de clasificación

- |   |
|---|
| <p>Sistema multiaxial<br/>Distinción primaria-secundaria<br/>Espectro de trastorno<br/>Supresión de toda jerarquía (empírico)</p> |
|---|

real es similar al concepto de espectro de luz utilizado en la óptica, es decir, a las distintas manifestaciones originadas por una causa básica común. De esta forma se clasifican distintas enfermedades dentro de un mismo espectro, como sería el caso de la depresión mayor, la distimia, la personalidad evitativa y la agorafobia. Otra forma, también empírica, de resolver el problema, es por medio de la suspensión radical de toda jerarquía, fundamentándose en que todavía no existe suficiente evidencia para jerarquizar los cuadros clínicos de acuerdo con su importancia. Desde luego que estos abordajes teóricos requieren de estudios de campo debidamente controlados para que sean comprobables y, eventualmente, incorporados a los sistemas de diagnóstico y clasificación.

La asociación de diversas entidades se presenta prácticamente en todos los padecimientos psiquiátricos. Esta revisión se concretará exclusivamente al área de los trastornos depresivos. Se revisarán los distintos enfoques con los que se pone en evidencia la comorbilidad en estos trastornos, y se analizarán los principales padecimientos con los que se asocian siendo, desde luego, una revisión no exhaustiva.

### La evidencia de comorbilidad en la depresión

Hay diversas formas de estudiar al fenómeno de la comorbilidad, que han permitido tener una idea más clara de elementos tales como su forma de presentación, los tipos de comorbilidad y la permanencia a lo largo del tiempo. A continuación se resumen algunos de los principales hallazgos en relación con la depresión.

#### 1) Estudios epidemiológicos

Diversos estudios, cuyo objetivo ha sido conocer la prevalencia e incidencia de los trastornos mentales en la población general, se han percatado de que algunos de los padecimientos afectivos tienden a asociarse entre sí o con otros trastornos. Por ejemplo, el estudio epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, que fue desarrollado en la década pasada y que incluyó la evaluación de cerca de 20 000 sujetos en comunidades tanto rurales como urbanas, reportó una prevalencia de depresión mayor del 3.0 en el período de los 6 meses anteriores a la entrevista, y de 5.8 tomando en cuenta toda la vida del sujeto. (29) Este mismo estudio encontró, además, que el 1.9 y el 3.6 de la muestra, presentaba depresión asociada con diversos tipos de ansiedad, en los dos períodos respectivos. Esto significa que alrededor del 33% de los sujetos que presentaban o habían presen-

tado trastornos depresivos, habían tenido trastornos de ansiedad.(36) Por lo que respecta a la comorbilidad de depresión mayor con el abuso o dependencia al alcohol o drogas, ésta se presentó en el 1.2 de la muestra en el período de toda la vida. Otro ejemplo es el Estudio Longitudinal de Cohorte de Zurich, desarrollado por el profesor J. Angst, en 1979, con revaloraciones de la muestra en años posteriores.(3) La comorbilidad entre depresión y ansiedad, reportada por este estudio, fue 3 veces mayor de la esperada si se hubiera hecho al azar, en el corte transversal. Al efectuar el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo, se encontró que el 36% de los pacientes que fueron diagnosticados inicialmente con un trastorno de ansiedad, desarrollaron en el curso de los siguientes 7 años un trastorno depresivo, mientras que la muestra de sujetos diagnosticados en la primera entrevista, con trastornos depresivos, tendieron a no complicarse con otro trastorno. Los estudios epidemiológicos, por lo tanto, muestran información que hace evidente que los trastornos depresivos se presentan simultáneamente con trastornos de ansiedad, en un porcentaje considerable, y por otra parte corroboran el fenómeno de comorbilidad patogénica existente entre los trastornos depresivos y ansiosos.(31)

## 2) Estudios clínicos

La comorbilidad reportada en los estudios clínicos de sujetos deprimidos es, desde luego, más elevada en comparación con lo reportado en los estudios epidemiológicos.(39) Esta diferencia se explica por el hecho de que es de esperarse que los sujetos que acuden a buscar ayuda médica por sus alteraciones, tengan necesariamente cuadros más complicados en comparación con los sujetos de la población general que son detectados en los estudios epidemiológicos y que no buscan por sí mismos tratamiento. Contamos con varios reportes clínicos en los que se encontró que casi la mitad de los sujetos hospitalizados por tener depresión mayor, tenían junto con este padecimiento, otro trastorno psiquiátrico no afectivo.(2, 26) Al comparar a los pacientes deprimidos con y sin comorbilidad, se han encontrado varias similitudes y también varias diferencias: son parecidos en cuanto al tipo de síntomas, severidad del cuadro y tipo de tratamientos recibidos, son distintos en que los que presentan comorbilidad tienen una edad de inicio más temprana de su padecimiento, sus episodios son más duraderos y tienen con mayor frecuencia antecedentes familiares de alcoholismo y de trastornos de la personalidad. También la comorbilidad se asocia con un mayor número de intentos de suicidio y a más ideación suicida (21), y su nivel de recuperación y respuesta al tratamiento es limitado tanto en el momento de su alta como en el seguimiento a los 6 meses de la hospitalización. Por lo tanto, también hay evidencia clínica de comorbilidad en la depresión, demostrándose que con ello se generan dificultades por ser cuadros más complicados, con menos posibilidades de mejoría, tanto en el tratamiento agudo como a largo plazo.

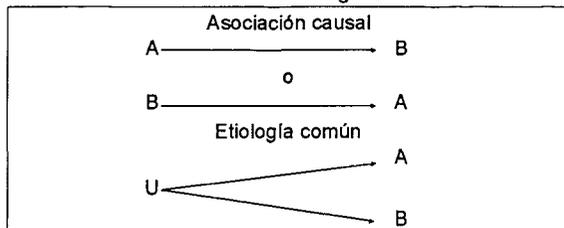
## 3) Estudios genéticos

La genética ha aportado también datos importantes para el estudio del fenómeno de la comorbilidad, sobre todo en lo que respecta a la asociación de la depresión y la ansiedad. Las estrategias de investigación en este campo han sido múltiples, y entre ellas podemos citar a: 1) los estudios de casos y controles, 2) los estudios descendentes, 3) los estudios ascendentes, y 4) los estudios de alto riesgo. En el caso de la genética, sus resultados están encaminados a demostrar la comorbilidad no tanto intrasujeto sino intrafamiliar, es decir, la asociación de padecimientos que se encuentra en los parientes de primer grado de los sujetos con trastornos depresivos (10). En conjunto, los resultados de estos estudios generan amplia evidencia de que los familiares en primer grado, de los pacientes deprimidos, tienen un riesgo elevado de presentar trastornos de ansiedad o depresión, en un rango que va del 41 al 75% (14), siendo la frecuencia de transmisión muy similar para los dos tipos de trastornos. La evidencia genética ha propuesto, por lo tanto, dos hipótesis explicativas del fenómeno de comorbilidad: la primera propone una asociación causal, es decir, un determinado padecimiento produce o facilita el desarrollo de otro. En este sentido, la presencia de la primera enfermedad es requisito indispensable para que aparezca la segunda. La otra explicación propone que dos o más enfermedades distintas son manifestaciones de una misma causa etiológica subyacente (cuadro 4). Por ejemplo, el efecto pleiotrópico de los genes puede llevar al desarrollo de la ansiedad, de la depresión o al de una combinación de ambos, dependiendo del ambiente intrínseco o extrínseco en el cual sean expresados. Es muy factible que el campo de la genética sea una de las líneas de investigación más promisorias para el estudio de la comorbilidad.(22)

## 4) Estudios biológicos

Lo que interesa de la comorbilidad, desde el punto de vista biológico, es el determinar si la coexistencia de dos enfermedades es producto de una sola alteración que se expresa de diferente manera en diversos tiempos, o bien es simplemente la conjunción de dos fenómenos patogénicos que aparecen en forma simultánea en un sujeto. Es decir, en el proceso de enfermedad, el factor tiempo es una variable que es necesario tomar en cuenta, por lo que es importante estudiar si la secuencia temporal de interacciones entre dos padecimientos coexistentes, explica las diferencias en las consecuencias finales del estado patológico global. En la práctica médica hay múltiples ejemplos de comorbilidad temporal, incluso se puede decir que todo médico está acostumbrado a resolver problemas clínicos de comorbilidad en forma cotidiana. Tal vez un ejemplo claro en este sentido sea la comorbilidad temporal que se da entre la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la presencia de infecciones secundarias con *Pneumocystis Carinii*, que llevan finalmente al estado patológico conocido como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): la infección con el VIH ocurre después de la

**CUADRO 4**  
**Hipótesis explicativa del fenómeno de la comorbilidad de acuerdo con la genética**



transmisión del virus a través de las membranas mucosas, o directamente a través de la sangre; una vez establecida la infección, pasa un período de tiempo variable antes de que se observen los primeros indicios de inmunodeficiencia; la comorbilidad aparece en etapas más tardías en las que la alteración de la función inmunológica, producida por el virus, hace al sujeto vulnerable a infecciones oportunistas, tales como la del *Pneumocysti Carinii*, que de otra forma no se hubieran establecido por sí solas. Un ejemplo similar en psicopatología es la comorbilidad que se presenta entre el trastorno de pánico y la depresión mayor. Un individuo expuesto a estímulos ansiogénicos desarrolla un trastorno de pánico sólo si tiene una falla en algunos sistemas de neuroregulación en ciertas estructuras cerebrales (aspecto que aún no es del todo comprobable) (16). Una vez establecido el trastorno, éste se puede complicar con el desarrollo de agorafobia, la cual, a su vez, limita el funcionamiento social del individuo; después de un período variable de tiempo, estas condiciones pueden llevar al paciente a desarrollar un cuadro depresivo, el cual es posible que no se hubiera presentado sin el antecedente del trastorno de pánico. En este ejemplo, el desarrollo secuencial de los fenómenos patogénicos es fundamental para explicar la comorbilidad de las dos enfermedades. Aquí la pregunta que debe resolverse es si la asociación temporal de las enfermedades es producto de dos alteraciones biológicas independientes en donde la presencia de una alteración facilita o promueve a la otra (lo cual se consideraría, entonces, como comorbilidad real), o bien el sustrato biológico es común para las dos entidades, siendo variable el orden de presentación. La dificultad radica en que aún no se conoce bien la fisiopatología de estos trastornos, además de que los marcadores biológicos no poseen la sensibilidad y especificidad suficientes como para poder distinguirlos (28).

## Tipos de comorbilidad frecuente con depresión

### 1) Depresión y trastornos de somatización

La literatura sobre la asociación de depresión y síntomas somáticos es tan abundante como la de la primera con la ansiedad. Esta asociación ha sido congruente a lo largo de múltiples estudios clínicos. Los pacientes somatizadores se deprimen más frecuentemente que los no somatizadores, y a la inversa, los pacientes deprimidos tienen más síntomas somáticos

que los no deprimidos. Desde luego, hay que tomar en cuenta que las manifestaciones somáticas (sobre todo los síntomas neurovegetativos) forman parte de la constelación de síntomas depresivos. Sin embargo, hay evidencias de que un número importante de pacientes que reúnen criterios de depresión mayor también tienen criterios suficientes como para llenar el diagnóstico del trastorno de somatización (8, 20). Por otra parte, los pacientes con trastornos de somatización tienen una mayor incidencia de depresión cuando se les compara con pacientes no psiquiátricos que tienen el mismo tipo de manifestaciones somáticas. Una asociación que también se ha encontrado con relativa frecuencia es la de los trastornos denominados psicofisiológicos con la depresión. Trastornos tales como el síndrome de colon irritable, el trastorno en la motilidad esofágica, o el síndrome de miofibrositis fueron más frecuentes en los sujetos en quienes previamente se había instalado un trastorno depresivo (9, 25).

### 2) Depresión y trastornos de la alimentación

Esta asociación es difícil de estudiar debido a que ambos grupos de trastornos comparten ciertos síntomas claves y, además, se han encontrado hallazgos similares en diversos estudios neurobiológicos, como la prueba de supresión de dexametasona y la prueba de estimulación con TRH (6).

Inicialmente, los criterios diagnósticos del RDC no permitían el diagnóstico concurrente de un trastorno afectivo o de esquizofrenia con algún trastorno de la alimentación. Los estudios de seguimiento han corroborado esta incompatibilidad en cuanto a la esquizofrenia, pero no con respecto a los trastornos afectivos; es decir, es posible que ocurran simultáneamente. Existen varias hipótesis para explicar cómo pueden relacionarse entre sí las depresiones y los trastornos de la alimentación: 1) la anorexia nervosa desplaza a la depresión dentro de un continuum; 2) los trastornos depresivos pueden predisponer tanto fisiológica como psicológicamente a la anorexia nervosa; 3) los trastornos de la alimentación coexisten e interactúan con la depresión; 4) los síntomas depresivos ocurren y son comunes en los trastornos de la alimentación pero no necesariamente reflejan un trastorno depresivo concurrente. Si se toma en cuenta el número de publicaciones, la primera hipótesis ha sido la más popular y la que ha dado más frutos (15). La mayoría de los estudios ha reunido datos para intentar demostrar que los trastornos de la alimentación o bien son variantes de los trastornos afectivos o bien representan el fenotipo de una diátesis de los trastornos afectivos. Dentro de estos estudios se incluyen: a) estudios genéticos y de la familia, b) estudios epidemiológicos y c) estudios de correlatos biológicos y neuroendócrinos. Uno de los problemas más difíciles de resolver es que ambos grupos de trastornos comparten varios síntomas en forma similar, como la pérdida del apetito o el insomnio temprano.

### 3) Depresión y trastornos de ansiedad

Es posible que la comorbilidad más frecuente de la depresión sea con los trastornos de ansiedad. Para

muchos, el hacer un diagnóstico diferencial en la interfase de los trastornos ansiosos y depresivos tiene más valor teórico que clínico. Esta actitud escéptica se fundamenta en que muchas formas de los trastornos responden a tratamiento con antidepressivos, y que ciertas benzodiazepinas pueden ser benéficas para ambas condiciones. Hay dos conceptualizaciones fundamentales: 1) La depresión y la ansiedad son dos formas de presentación de una misma causa común, que en un momento dado pueden coexistir. Esta conceptualización sería similar al trastorno maniaco-depresivo, en el que las manifestaciones se pueden presentar en forma alterna o bien, en algunos casos, en forma mixta (comorbilidad aparente). 2) Los trastornos ansiosos y los depresivos son dos grupos diferentes de patología que en un momento dado pueden coexistir (comorbilidad real).

Hay evidencias que sostienen que ambos grupos de padecimientos son dos entidades diferentes. Clínicamente se pueden encontrar diferencias: transversalmente, los trastornos de ansiedad puros (es decir, sin síntomas depresivos) se observan con más frecuencia que lo contrario (depresiones puras, sin síntomas ansiosos). Longitudinalmente, es más frecuente que los trastornos ansiosos crónicos se compliquen con depresión, que lo contrario (que los trastornos depresivos crónicos se compliquen con ansiedad). 3) Cognoscitivamente, los dos trastornos son diferentes: en los trastornos ansiosos el futuro se ve con temor, el paciente se atormenta por la incertidumbre, el miedo a la muerte, la inseguridad y la desesperación; en el deprimido, por contraste, el tema cognoscitivo central es de pérdida, autodepreciación, desesperanza y deseos de morir. 4) A nivel de funcionamiento psicomotor, la hiperactividad se observa en los dos tipos de trastornos, mientras que el retardo psicomotor es exclusivo de la depresión. Lo mismo sucede en la actividad autonómica, que aumenta en los dos padecimientos y disminuye sólo en la depresión. 5) También hay diferencias en cuanto al funcionamiento social; los deprimidos tienen un desajuste mayor en el área sexual, laboral, interpersonal y de recreación, que aún en las formas más severas de ansiedad. Esto se explica por el hecho de que la depresión, una vez que se establece, sigue un curso autónomo, independiente de los fenómenos ambientales, mientras que lo inverso sucede en la ansiedad, la cual muestra a lo largo del tiempo muchas variaciones (35). Otra forma de distinguir los trastornos depresivos de los ansiosos, es por medio de su respuesta a los tratamientos "somáticos". Aunque aparentemente los dos trastornos responden a estos tratamientos, el perfil de respuesta es más acentuado en la depresión. Por otra parte, algunos tipos de tratamientos somáticos, como la privación del sueño y la terapia electroconvulsiva, que son efectivos en la depresión, pueden tener un efecto negativo (la exacerbación de síntomas) en los trastornos de ansiedad. (Cuadro 5).

#### 4) Depresión y alcoholismo

Un área de interés en la comorbilidad de la depresión, es su asociación con el abuso y la dependencia al alcohol. Empíricamente, es bien conocido que una

gran parte de los pacientes alcohólicos acuden a consulta con sintomatología depresiva, y también es frecuente observar que un buen número de pacientes deprimidos presentan, a lo largo de su evolución, períodos de abuso o dependencia al alcohol. En este contexto es difícil hacer una clara separación en la relación causa-efecto en cualquiera de los dos sentidos. Por lo tanto, hay dos posiciones al respecto; una de ellas postula que el alcoholismo es explicable como una consecuencia de cierta psicopatología subyacente; la otra postula que la psicopatología presente en el alcohólico es consecuencia de la intoxicación crónica con alcohol.(33) Debido a la frecuencia con que los clínicos han observado la asociación entre depresión y alcoholismo, desde hace mucho tiempo ha habido un interés en estudiar esta comorbilidad. Los estudios epidemiológicos han encontrado cifras bajas de asociación; por ejemplo, el estudio de prevalencia de trastornos mentales del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos reportó que el riesgo relativo de presentar depresión en aquellos pacientes diagnosticados con abuso y/o dependencia al alcohol fue de 2.5 para los hombres y 2.9 para las mujeres. De los que fueron diagnosticados como alcohólicos, sólo el 2% de los hombres y el 13% de las mujeres tuvieron un diagnóstico concurrente de depresión mayor o de distimia.(31) Estas cifras son bajas en relación con lo observado en la práctica clínica. La razón es que es más factible que acudan a buscar ayuda quienes tienen un cuadro más complicado o con mayor número de síntomas. En general, las mujeres alcohólicas suelen deprimirse más que los hombres y suelen tener con más frecuencia depresión mayor y un alcoholismo asociado. En este sentido, se piensa que las mujeres deprimidas buscan el alcohol como una ayuda para disminuir los síntomas depresivos. También parece ser que en las mujeres está más claro que el trastorno depresivo antecede al problema de alcoholismo. Tanto los hombres como las mujeres pueden desarrollar manifestaciones depresivas en el contexto de un cuadro de abuso y/o dependencia al alcohol.(17)

En general, la comorbilidad depresión-alcoholismo debe de analizarse en dos sentidos: 1) la influencia del alcoholismo en el curso clínico de una depresión mayor y 2) la influencia de la depresión en el curso clínico

**CUADRO 5**  
**Respuesta a los tratamientos somáticos. Diferencias entre ansiedad y depresión**

	<i>Ansiedad</i>	<i>Depresión</i>
Alprazolam	+++	+
Fenelcina	+++	+
Imipramina	+	+++
Clorimipramina	+	+++
Trazodona	+	+
Fluoxetina	+	+
Privación de sueño	-	+
Fototerapia	?	+
Litio	O	+
Tratamiento electroconvulsivo	-	+++

+ = Efecto positivo  
 - = Efecto negativo  
 O = Sin efecto  
 ? = Efecto desconocido

de un problema de alcoholismo. En relación con el primer sentido, se ha estudiado el problema ampliamente pero aún hay áreas de controversia e indefinición. Por ejemplo, hay estudios que encierran que los deprimidos que también presentan alcoholismo tienen una recuperación más lenta del cuadro depresivo y una tasa mayor de recaídas cuando se comparan con los deprimidos sin alcoholismo. Sin embargo, otros estudios no corroboran estos hallazgos. Este tipo de comorbilidad es un área de gran interés y de desarrollo potencial en el futuro. Al estudiarla hay que tomar en consideración los siguientes factores que afectan a esta relación:

- 1) Los trastornos depresivos pueden servir como factor de riesgo para el desarrollo del alcoholismo.
- 2) La coexistencia de un trastorno depresivo puede alterar el curso, pronóstico y respuesta al tratamiento de un problema de alcoholismo.
- 3) Los síntomas depresivos, ansiosos y de irritabilidad, que se presentan con el consumo crónico de alcohol, no deben considerarse como suficientes para la elaboración de un diagnóstico afectivo independiente.

### Implicaciones de la comorbilidad

La ocurrencia simultánea de dos o más padecimientos en los trastornos afectivos, bien sea en un sólo episodio o bien a lo largo de la vida, es un fenómeno al que cada vez se le está prestando más atención. (22) No se puede negar que este aspecto ha tenido una gran influencia en la modificación de los sistemas de clasificación, así como en el manejo y tratamiento de los pacientes. Recientemente empieza a tomarse en cuenta en los estudios de investigación clínica que abordan problemas tales como la respuesta terapéutica, la evolución y el pronóstico, entre otros, así como las implicaciones que tienen en los estudios biológicos y psicosociales. Feinstein ha hecho notar que las investigaciones tienden a excluir de los ensayos terapéuticos a aquellos pacientes con trastornos asociados al padecimiento en estudio. (12) Es evidente que los hallazgos de estos estudios, provenientes de muestras muy homogéneas, no puedan aplicarse en la práctica clínica rutinaria; por ejemplo, la eficacia de los antidepressivos en el trastorno obsesivo compulsivo

está en relación directa con la presencia o ausencia de comorbilidad depresiva. La comorbilidad tiene un impacto notorio en cuanto al pronóstico de las enfermedades. Esto es evidente en un estudio que reporta que aquellos pacientes médicos o quirúrgicos evaluados en un hospital, que tenían comorbilidad afectiva, pasaban más tiempo en el hospital en comparación con aquellos pacientes sin comorbilidad. (13) Es necesario, entonces, considerar a la comorbilidad como un elemento que debe tomarse en cuenta en el momento de diseñar protocolos de investigación. Por ejemplo, en un estudio sobre las crisis de angustia, se encontró que es posible que a los pacientes deprimidos que posteriormente desarrollen crisis, se les deba agrupar aparte de aquellos pacientes con crisis, que posteriormente se compliquen con depresión, y a ambos diferenciarlos de aquéllos que presenten exclusivamente las crisis.

También es necesario alentar la investigación sobre los mismos procesos de comorbilidad. Determinar el grado en el que la comorbilidad refleja una verdadera interrelación subyacente y determinar la naturaleza de esa interrelación. Este conocimiento ayudaría a separar a la comorbilidad debida a una interrelación esencial, de aquélla resultante de una relación artificial producto de las propias definiciones. También ayudaría a sugerir nuevos métodos para organizar las clasificaciones psiquiátricas, agrupando las distintas entidades no sólo de acuerdo con sus manifestaciones comunes, sino también de acuerdo con sus interrelaciones.

Es importante recordar que los sistemas de clasificación actualmente en uso, no son otra cosa sino agrupaciones convencionales para definir trastornos, lo que ha permitido aumentar la confiabilidad diagnóstica, mejorar la comunicación clínica y permitir la generalización de los hallazgos de la investigación. Sin embargo, estos sistemas no están fundamentados en la patogénesis, por lo que no podemos considerar que definan realmente a distintas enfermedades. De esta forma, los pequeños cambios en las decisiones de clasificación pueden generar grandes cambios en las tasas de prevalencia y en los tipos de comorbilidad. Se logrará conocer el significado subyacente de esta comorbilidad y el desarrollo de mejores métodos de clasificación en la medida en que avance el conocimiento de la patogénesis de las enfermedades mentales.

### REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Tercera edición, American Psychiatric Association, Washington D.C., 1980.
2. ANDREASEN NC, WINOKUR G: Secondary depression: familial, clinical and research perspectives. *Am J Psychiatry* 136:62-66, 1979.
3. ANGST J, DOBLER-MIKOLA A, BINDER J: The Zurich study: a continuum from depression to anxiety disorders? *Eur Arch Psychiat and Neurol Sciences*, 235:179-186, 1985.
4. BARLOW DH, DINARDO PA, VERMILYEA BB, VERMILYEA J, BLANCHARD EB: Co-morbidity and depression among the anxiety disorders: issues in diagnosis and classification. *J Nerv Ment Dis*, 174:63-72, 1986.
5. BOYD JH, BURKE JD, GRUENBERG E, HOLZER CE: Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndroms. *Arch Gen Psychiatry*, 41:983-989, 1984.
6. BRAMBILLA F, CAVAGNINI F, INVITTI C, POTTERZIO C, LAMPERICO M: Neuroendocrine and psychopathological measures in anorexia nervosa: Resemblances to primary affective disorders. *Psychiatry Res*, 16:165-176, 1985.
7. BREIER A, CHARNEY DS, HENINGER GR: Major depression in patients with agoraphobia and panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41:1129-1135, 1984.
8. CADORET RJ, WIDMER RB, TROUGHTON EP: Somatic complaints: harbinger of depression in primary care. *J Affect Disord*, 2:61-70, 1980.
9. CLOUSE RE, LUSTMAN PJ: Psychiatric illness and contraction abnormalities of the esophagus. *N Engl J Med*, 309:1337-1339, 1983.

10. CORYELL W, ENDICOTT J, ANDREASEN NC, KELER MB, CLAYTON PJ, WINOKUR G: Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. *Am J Psychiatry*, 145:293-300, 1988.
11. ENDICOTT J, STIPZER RL: A diagnostic interview: The schedule of affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 35:837-844, 1978.
12. FEINSTEIN AR: The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Dis*, 23:455-468, 1970.
13. FULOP G, STRAIN JJ, VITA J, LYONS TS, HAMMER JS: Impact of psychiatry comorbidity on length of hospital stay for medical/surgical patients: a preliminary report. *Am J Psychiatry*, 144:878-882, 1987.
14. GERSHON E: The genetics of affective disorders. En: *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. Vol. 2 Grinspoon L (Ed.) *American Psychiatric Press*, pp 434-457, Washington DC, 1983.
15. GOLD PW, GWIRSTMANN H, AVEGERINOS PC, NIEMAN L, GALLUCI WT: Abnormal hypothalamic-pituitary adrenal function in anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 314:1335-1342, 1986.
16. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J: A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*, 124:352-356, 1974.
17. HESSELBROCK MN, MEYER RE, KEENER JJ: Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 42:1050-1055, 1985.
18. KANDELL RE: The stability of psychiatric diagnosis. *Br J Psychiatry*, 124:352-356, 1974.
19. KAPLAN MH, FEINSTEIN AR: The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis*, 27:387-404, 1974.
20. KATON W, KLEINMAN A, ROSEN G: Depression and somatization: a review part I *Am J Med*, 72:127-135, 1982.
21. KEITNER GI, RYAN CE, MILLER IW, KOHN R, EPSTEIN NB: 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry*, 148:345-350, 1991.
22. KENDLER KS, NEALE MC, KESSLER RC, HEATH AC, EARNES LJ: Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes (partly) different environments? *Arch Gen Psychiatry*, 47:716-722, 1992.
23. KLERMAN GL: Approaches to the phenomena of comorbidity. En: *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Maser JD, Cloninger RC (eds.). *American Psychiatric Press*, pp 13-27, Washington DC, 1990.
24. KUHN TS: *La Estructura de las Revoluciones Científicas*. Fondo de Cultura Económica. México, 1971.
25. LATIMER PR: Irritable bowel syndrome. *Psychosomatics*, 24:205-208, 1983.
26. LECKMAN J, MERIKANGAS K, PAULS D, PRUSOFF B, WEISSMAN M: Anxiety disorders and depression: contradictions between family study data and DSM III conventions. *Am J Psychiatry*, 140:880-882, 1983.
27. MASER JD, CLONINGER RC: Comorbidity of anxiety and mood disorders: introduction and overview. En: *Comorbidity of Anxiety and Mood Disorders*. Maser JD, Cloninger RC (eds.). *American Psychiatric Press*, pp 3-12, Washington DC, 1990.
28. POLLAND RE: Interpretative aspects of biological markers in psychiatry in relation to issues of comorbidity. En: *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Maser JD, Cloninger RC, (eds.). *American Psychiatric Press*, pp 403-411, Washington DC, 1990.
29. REGIER DA, BOYD JMH, BURKE JD, RAE DS, MYERS JK: One-month prevalence of mental disorders in the U.S. based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry*, 45:977-986, 1988.
30. ROBINS LN, HELZER JE, CROUGHAN LE, RATCLIFF KS: National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry*, 38:381-389, 1981.
31. ROBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN MM, ORVASCHEL H: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*, 41:949-958, 1984.
32. ROTH M, MOUNJOY CQ: The distinction between anxiety states and depressive disorders. En: *Handbook of Affective Disorders*. Paykel ES (Ed.) Guilford, Nueva York, 1982.
33. ROUANSAVILLE BJ, DOLINSKY JB, BABOR TF, MEYER RE: Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*, 43:739-745, 1986.
34. SPITZER RL, ENDICOTT J, ROBINS E: Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35:773-782, 1978.
35. STAVRAKAKI C, VARGO B: The relationship of anxiety and depression: a review of the literature. *Br J Psychiatry*, 149:7-16, 1986.
36. WEISSMAN MN, MERIKANGAS KR: The epidemiology of anxiety and panic disorders: an update. *J Clin Psychiatry*, 47(suppl):11-17, 1986.
37. WING JK, NIXON JM, MANN SA, LEFF JP: Reliability of the PSE used in a population study. *Psychol Med*, 7:505-516, 1977.
38. WINOKUR G, ZIMMERMAN M, CADORET R: Cause the bible tells me so. *Arch Gen Psychiatry*, 45:683-684, 1988.
39. WINOKUR G, BLACK DW, NASRALLAH A: Depressions secondary to other psychiatric disorders and medical illnesses. *Am J Psychiatry*, 145:233-237, 1988.

**Respuestas de la sección  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

- 1.D
- 2.F
- 3.B
- 4.A
- 5.D
- 6.D
- 7.B
- 8.C
- 9.E
- 10.A
- 11.E
- 12.D
- 13.B y D
- 14.B
- 15.C