



FORMACIÓN CONTINUADA - RECOMENDACIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Causas orgánicas y comórbidas de la depresión: el primer paso

D.M. Campagne*

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, España

Recibido el 26 de septiembre de 2011; aceptado el 26 de diciembre de 2011
Disponible en Internet el 16 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Depresión;
Orgánica;
Biológica;
Comórbida;
Protocolo;
Tratamiento

Resumen Los objetivos de este trabajo son: *a)* obtener una orientación clínica en cuanto a las «otras» causas de la sintomatología depresiva, apoyadas por la evidencia actual, y que principalmente son causas médicas; eventos vitales; deficiencias de vitaminas, minerales y relacionadas con la dieta; y hormonas; y *b)* reflejar en un listado de referencia clínica las más frecuentes «otras» causas, así como la preferencia de tratamiento (médico/dietético, antidepresivos o psicológico) que resulta de la evidencia disponible.

Se ejecutó una búsqueda en Medline, Cochrane y otras bases de datos primarias desde el 4 de octubre de 2010 hasta el 27 de abril de 2011, sin límites de idiomas, con las palabras clave: *depression; organic; comorbid; medication; life events; hormones; vitamin; mineral; diet; disease*; además de búsquedas avanzadas en cada asunto aparecido y posiblemente relacionado.

El número total de estudios contemplados: 3.211; el número total revisados: 301, con criterios de relevancia, fecha del estudio o de la revisión, tamaño y tipo del estudio, y estatus de la publicación.

Se abstrajeron los datos sobre la base de su relevancia y uso clínicos probables.

Los resultados principales fueron indicaciones apoyadas por la evidencia en cuanto a estas otras causas de la sintomatología depresiva que justifican un cribado temprano, y atención y tratamiento posiblemente antes del comienzo de la terapia antidepresiva o psicológica.

Conclusión preliminar: Aparece una razón fundamental y clínica para el cribado temprano de un número de causas de síntomas depresivos, basadas en la evidencia, para las que existen formas sencillas de verificación. En varios casos el tratamiento clínico puede ser sencillo con mejoras rápidas de los síntomas. Tanto los pacientes como los sistemas públicos de salud podrían beneficiarse de que se estableciera, por medio de un protocolo pretratamiento y en momento temprano, una posible presencia de causas biológicas o comórbidas de los síntomas depresivos. Una respuesta mejorada gracias a estas medidas de bajo coste podría reducir el riesgo de suicidio.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danplaton@hotmail.com

KEYWORDS

Organic;
Biological;
Comorbid;
Depression;
Protocol;
Treatment

Organic and comorbid causes of depression: a first step

Abstract *The primary objective* of this review is to obtain a clinical orientation as to evidence-supported common «other» causes of depressive symptomatology, which predominantly are: medical issues; life events; vitamin, mineral and diet-related deficiencies; and hormones. A *secondary goal* was to reflect those more frequent “other” causes in a checklist for clinical use, comprising also the preferred treatment (medical/dietary, antidepressants, or psychological) resulting from the available evidence.

Medline, Cochrane and main related databases were searched from 4th October 2010 to 27th April 2011, no language limits, with keywords: depression; organic; comorbid; medication; life events; hormones; vitamin; mineral; diet; disease; as well as further searches into each upcoming possibly related issue.

Total studies contemplated: 3.211; total studies reviewed: 301, with criteria of relevancy; date of study or review; size and type; journal status.

Data were abstracted based upon probable clinical relevancy and use.

The main results obtained were evidence-supported indications as to these other causes of depressive symptomatology, that warrant early screening, attention and treatment, possibly before antidepressant or psychological therapy is started.

Preliminary conclusion: There appears to be a clinical rationale for early checking of a number of evidence-based causes of depressive symptoms for which first-line testing is readily available. In several cases clinical treatment may be simple, and improvements in depressive symptoms rapidly obtainable. Using a pre-treatment protocol, both patients and health systems could benefit from biological and comorbid causes of depressive symptoms being established early. An enhanced response to low-cost corrective measures can decrease the risk of suicide.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción: sintomatología depresiva y factores no médicos ni psicológicos

La revisión profunda que está teniendo el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM)* de la *American Psychiatric Association (APA)* nos llevará en pocos años a un DSM-V que será, en muchos aspectos, diferente a lo que ha sido durante su trayectoria desde 1952. La depresión, sus orígenes, tipos y tratamientos tendrán una revisión profunda también y, previsiblemente, reflejarán más aspectos clínicos actuales y una estructuración más acorde a los conocimientos de hoy día. Una novedad en todo el proceso ha sido y es la implicación de la opinión médica y pública ajena, por medio de la solicitud de sugerencias y señalización de incongruencias o problemas, que ha tenido una respuesta masiva en Estados Unidos.

Uno de los aspectos, hasta ahora poco ahondados, del diagnóstico de la depresión en todas sus manifestaciones, es la identificación de una sintomatología depresiva por causas que no son médicas ni psicológicas, al menos no las que enumeraría el DSM. El presente artículo se centrará en las causas o los factores que contribuyan a estos síntomas.

De cada categoría de factores recogerá aquellos cuya relación con los síntomas depresivos ha sido analizada en estudios recientes, lo cual no implica que exista en todos los casos evidencia suficiente. Sin embargo, existe un nivel de evidencia suficiente como para tomarla en consideración en la práctica clínica. La recopilación aquí presentada se limita a aquellos factores que serían fácilmente comprobables mediante analíticas o pruebas de un coste normal, y para los que existen tratamientos identificados, con un coste comparable al tratamiento habitual farmacológico o psicológico de la depresión.

No se considerarán posibles distinciones entre grados de depresión, ya que los estudios se centran en la efectividad del flujo diagnóstico: Determinación de carencias o excesos → Relevancia clínica para la sintomatología → Compensación/tratamiento de las carencias o excesos → Evolución de la sintomatología.

La depresión como causa o consecuencia

Antes de comentar los factores con más detalle convendría repasar brevemente las razones por las que es relevante su verificación. Con este fin, recordamos estas líneas generales bien sabidas.

El DSM en su actual edición, IV-TR, distingue el trastorno depresivo mayor de la tristeza y del duelo, y para el diagnóstico exige cierta duración y un número de síntomas que causen disfuncionalidad (296.2-296.3). La depresión se considera una condición heterogénea que puede aglutinar diferentes anomalías biológicas para que produzcan problemas con el sueño, el apetito, la energía y las reacciones emocionales. No define, sin embargo, si la depresión sería *consecuencia* de una anormalidad orgánica o condición médica, o si sería la *causa* de estas anormalidades y condiciones. La depresión ha demostrado ser un fenómeno complejo, y los resultados de la investigación aún no han demostrado del todo en qué casos la depresión tiene origen biológico –como una irregularidad hormonal o daños en el ADN– que afectaría a los niveles de neurotransmisores, y en qué casos, en cambio, la disregulación neurotransmisora sería la causa de la inestabilidad hormonal o del daño en el ADN y, por ende, de la depresión.

En la práctica médica y psicológica diaria, la diferencia es importante pero escasamente estudiada. Psiquiatras y

neurólogos posiblemente valoran más los datos que relacionen la depresión con niveles bajos o reducidos de neurotransmisores y actúan en consecuencia con un tratamiento que compense esta desregulación. Los psicólogos puede que presten más atención a la relación causa-efecto de la depresión con eventos vitales y factores personales, dejando de lado posibles «simples» causas biológicas. En general, parece existir consenso en que:

1. La depresión puede estar desencadenada por sucesos «negativos» que la persona no puede afrontar (del todo), y
2. La depresión puede presentarse por deficiencia de ciertos neurotransmisores.

Estos 2 puntos pintan, como indicábamos, un cuadro incompleto. Los síntomas depresivos pueden deberse a causas que no tienen que ver con sucesos negativos. Además, los síntomas pueden presentarse, independientemente de los niveles de los neurotransmisores generalmente considerados relevantes. La depresión no puede considerarse una enfermedad con un origen identificado. Además, los resultados de cualquier tratamiento dependen en gran medida de si trata adecuadamente la *causa*, y no solo la *consecuencia*.

Así, ante la presentación de sintomatología depresiva, la lógica y la eficacia clínica impulsan a incluir, como primer paso antes de otro tratamiento, un intento para determinar si se presentan posibles (co-)causas biológicas u orgánicas, en cuyo caso el tratamiento debería dirigirse a eliminar estas causas. En cualquier diagnóstico, se deben descartar primero las categorías del DSM-IV-TR «Trastornos mentales debidos a una condición general médica no clasificados en otros apartados» (293.9) y «Trastornos relacionados con sustancias» (292.84, 304.80, 304.90, 305.90). Pero aún quedan otros grupos de incidencias que pueden causar síntomas aparentemente indicativos de «depresión», aquí escrito entre comillas porque, si son debidos a una deficiencia vitamínica, el término debería ser otro. En general, las guías de práctica no contemplan (suficientemente) la importancia de las causas orgánicas y comórbidas, por ende tampoco lo hace la Declaración de Consenso Internacional sobre el Trastorno Depresivo Mayor (2010)¹.

Los neurotransmisores tienen un rol no-exclusivo en la depresión

Los sistemas neuronales que trabajan con transmisores como son la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, la colina, la histamina, el ácido gammaaminobutírico (GABA) o el glutamato, se relacionan todos con la depresión, solos o en combinación. Ellos, conjuntamente con otros sistemas neuroquímicos que modulan la transcripción génica y la síntesis de proteínas, desempeñan un papel en la etiología de los síntomas depresivos². No está claro cuánto tiempo necesita un cerebro sano para reponer un déficit, y qué déficit similares llevan a una depresión crónica en ciertos casos, pero solo a episodios distímicos transitorios en otros. Los niveles de neurotransmisores relevantes en plasma no son muy fiables para determinar un déficit, ya que puede que no reflejen adecuadamente los niveles intersinápticos que, hoy por hoy, difícilmente se pueden verificar de forma directa.

Los síntomas depresivos se relacionan con aspectos de la salud, de forma recíproca. Pero se puede llegar,

equivocadamente, a un diagnóstico de depresión por no haberse reconocido otros factores causales verificables relevantes. La práctica clínica tiende a considerar la depresión como un trastorno cuasi autónomo. Sin embargo, causas biológicas/orgánicas subyacentes pueden haber desencadenado, intensificado o prolongado una respuesta inicial depresiva y, si no se descubren, resultarían en un tratamiento sintomático, lo cual subraya la necesidad de un diagnóstico temprano causa-efecto.

Actualmente, muchos profesionales de atención primaria, psiquiátrica y psicológica limitan la búsqueda pretratamiento –si la hacen– a un posible hipotiroidismo en mujeres mayores de 40 años, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico en pacientes geriátricos, o piden una tomografía computarizada (TC) cerebral cuando un primer episodio de depresión mayor aparece en pacientes mayores de 45 años. Estos mismos profesionales revisarían la medicación habitual en cuanto a fármacos que puedan provocar síntomas depresivos, como los antihipertensivos o los antidiabéticos. Pero veremos que es necesaria una mayor verificación.

La siguiente compilación de incidencias o factores verificables y relacionados con síntomas depresivos no pretende ser exhaustiva. Los factores están alfabéticamente organizados y divididos en 4 categorías:

1. Incidencias médicas.
2. Eventos vitales.
3. Deficiencias de vitaminas, minerales y relacionadas con la dieta.
4. Hormonas.

Incidencias médicas que merecen ser verificados y específicamente tratados en caso de una sintomatología depresiva

Cáncer

Tanto la respuesta física como psicológica al diagnóstico de cáncer puede producir síntomas depresivos. No hay datos en cuanto a la prevalencia de trastornos del estado de ánimo en pacientes con cáncer. Un metaanálisis de 2011 (n = 4.007) indica que la depresión u ansiedad definidas por entrevista es menos común en pacientes con cáncer de lo que se pensaba hasta ahora, aunque alguna combinación de trastornos de ánimo ocurre en un 30-40% de pacientes en entorno hospitalario, sin diferencia significativa entre entornos de cuidado paliativo y no paliativo³. En un estudio de seguimiento de 5 años a partir de estar libre de tumores, Werner (2011) (3A) encontró niveles de angustia psicosocial muy elevados en los autoinformes de 2.642 pacientes. Se observó una concordancia baja entre las evaluaciones por parte de pacientes y de médicos, con todos los valores kappa por debajo de 0,1. Solo uno de cada 10 pacientes que informaron de leves a graves problemas con depresión y ansiedad fue identificado como tal por el médico de familia o el especialista. El estudio indica la necesidad de tratamiento psicosocial más allá del tratamiento médico y psicológico agudo en casos de cáncer.

Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular

Se ha documentado extensamente la existencia de asociaciones bidireccionales entre trastornos del estado de ánimo y enfermedades cardiovasculares⁴. Éstas y la diabetes están entre las enfermedades más comunes que afectan a una población que envejece. La depresión en este grupo está asociada a tanto procesos biológicos (eje hipotalámico-hipofisario-adrenal [HHA]) como psicosociales (adherencia al tratamiento, alimentación menos adecuada, falta de ejercicio físico) dando lugar a resultados médicos adversos (5A). Así, el tratamiento debería considerar el estatus psicosocial del paciente. Los antidepresivos tricíclicos deben ser evitados en pacientes con riesgo cardiovascular. Wu et al. (2011), con un estudio de diseño innovador (n=24.214), podían establecer una ratio ajustada de posibilidad de riesgo de accidente cerebrovascular de 1,48 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,37-1,59). Además, el uso de antidepresivos con una alta inhibición del transportador serotoninérgico se asoció con un riesgo de accidente cerebrovascular mayor que con el uso de otros tipos de antidepresivos (5B).

Diabetes

La combinación de depresión y diabetes es común y especialmente dañina porque la depresión tiene un impacto fuerte en los resultados, tanto psicosociales como médicos, en pacientes con diabetes. Tener diabetes puede provocar la depresión: en comparación con controles no diabéticos, un estudio de 2011 (n=338) reciente encargado por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedad Digestiva y de Riñón de Estados Unidos encontró que las personas con diabetes tipo 2 tienen un riesgo de un 52% más alto de desarrollar depresión mayor⁶; un metaanálisis de 2010 (n=48.808) encontró un incremento del riesgo de un 24%⁷. Por otro lado, la depresión parece incrementar el riesgo de desarrollar diabetes en un 23% aproximadamente en adultos más jóvenes⁸ (n=33.257). La depresión en pacientes con diabetes se puede tratar con antidepresivos, psicoterapia o una combinación flexible de ambos. Según una revisión amplia de 2009, los mejores resultados tanto para los aspectos médicos como los psicológicos se observaron con tratamientos psicológicos⁹.

Fibromialgia

Un reciente y amplio estudio canadiense (n=126.805) encontró que las posibilidades de sufrir una depresión se triplicaron para los diagnosticados con síndrome de fibromialgia (FMS) comparados con los sin FMS, también controlando por características sociodemográficas importantes. En la submuestra con FMS, un 22% tenía depresión mayor¹⁰.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La depresión persistente aunque no mayor es común en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y se asocia con resultados desfavorables¹¹. La adherencia al régimen de medicación VIH se mejoró con el uso de antidepresivos, pero también la dehidroepiandrosterona (DHEA) pareció un tratamiento útil que es superior al placebo en

reducir síntomas depresivos en este grupo¹². También fueron efectivas las terapias cognitivas en general y las intervenciones de cuidados colaborativos en centros médicos VIH¹³.

Menopausia

El cambio longitudinal del estatus menopáusico en el tiempo se asocia con un mayor riesgo de síntomas depresivos notables. Sin embargo, los síntomas tienden a ser no específicos y, aunque severos, no siempre reflejan un síndrome depresivo. Aunque comunes, no hay evidencia clara de que la menopausia lleve asociada a trastornos depresivos. Los datos epidemiológicos apuntan a una «ventana de vulnerabilidad» para la depresión durante la transición menopáusica y la menopausia temprana. Se debe estar alerta a la depresión en estos casos¹⁴ (véase el apartado Hormonas).

Trastornos mentales de cualquier naturaleza

Por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). En la clínica se nota una prevalencia de TDAH en pacientes con síntomas de depresión y ansiedad. Aproximadamente un 4,5% de la población adulta padece TDAH, y un tercio de ella tiene un trastorno depresivo, y aproximadamente uno de cada 8 un trastorno de ansiedad generalizada. La depresión y la ansiedad que aparecen en pacientes de TDAH frecuentemente son el resultado directo del TDAH y continuarán existiendo debido a síntomas del TDAH sin tratar¹⁵.

Número de condiciones médicas crónicas

Algunas condiciones crónicas que no son de naturaleza neurológica, como son las condiciones metabólicas (por ejemplo, la deficiencia de vitamina B₁₂), condiciones autoinmunes (por ejemplo, lupus y artritis reumatoide), infecciones virales y otras (hepatitis, mononucleosis, herpes), y ciertos cánceres (por ejemplo, de páncreas) han demostrado ser especialmente susceptibles de provocar la depresión. Pero la prevalencia de una probable depresión subía con el número de condiciones físicas crónicas en general (una condición: 23%; 2 condiciones: 27%; 3 condiciones: 30%; 4 condiciones: 31%; 5 o más condiciones: 41%). Por contraste, solo el 16% de aquellos sin condiciones físicas alguna llegó a puntuaciones de 16 o más en la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). Entre las condiciones físicas marcadas, la prevalencia de «depresión probable» varió desde un 24% para la hipertensión; 35% para enfisema; 35% para la dermatitis hasta 36% para accidente cerebrovascular. Según este estudio de 2010 (n=7.620), los médicos de atención primaria identificarían más casos de depresión si enfocaran sobre el número de problemas crónicos, sin que importe el tipo de problema¹⁶.

Embarazo y parto (no solo en mujeres)

La depresión preparto y posparto en mujeres es muy común, debe ser tomada en serio y se recomienda su cribado^{17,18}. Pero los episodios mixtos también son comunes en padres en el postparto, con un riesgo por suicidio más elevado que

por episodios depresivos y maniaco/hipomaniacos. Un estudio reciente longitudinal ($n = 650$) establece la prevalencia del riesgo de suicidio en padres en posparto al 4,8%. Comparados con los padres sin ningún trastorno del estado de ánimo, los padres con depresión posparto tenían una probabilidad 20,97 veces más alta de presentar riesgo de suicidio y los padres con episodios mixtos 46,50 veces. Para reducir el riesgo de suicidio, los clínicos deberían identificar y tratar adecuadamente los estadios afectivos mixtos en esta concreta población¹⁹.

Uso, abuso y retirada de sustancias

El uso, abuso y la retirada de sustancias se han visto vinculados a síntomas depresivos en un amplio número de estudios, también en 2010 ($n = 710$). Este vínculo incluye determinadas *clases de medicación* (antidepresivos, ansiolíticos, anticonceptivos, antipsicóticos, miorrelajantes, antiinflamatorios tanto esteroideos como no esteroideos, antibióticos y otros), *drogas de consumo, alcohol, fumar poco o moderado, y otras sustancias*²⁰. Los datos en cuanto a la influencia del consumo de cannabis sobre desarrollar una depresión mayor no son concluyentes. El consumo frecuente de cannabis incrementó el riesgo de un número de trastornos psiquiátricos mayores, doblando el riesgo de síntomas psicóticos y esquizofrenia. Sin embargo, recientes estudios en animales encontraron que determinados cannabinoides tienen propiedades antidepresivas²¹.

La dependencia del alcohol es un factor confirmado en la depresión desde hace mucho tiempo, por reducir de forma evidente la actividad de la serotonina (5-HT). El suicidio también se relaciona con concentraciones bajas de plaquetas de 5-HT, por ende se creyó que una actividad serotoninérgica baja estaría en la base del intento de suicidio. Al contrario de este supuesto, un estudio de 2010 ($n = 1.094$) encontró que la concentración de 5-HT no es relevante para el suicidio²².

Enfermedades de las glándulas tiroideas y paratiroides

Hipertiroidismo e hiperparatiroidismo

La depresión se asocia fuertemente con el mal funcionamiento de estas glándulas, pero un porcentaje elevado de casos queda sin diagnosticar durante mucho tiempo. Un estudio de 2011 ($n = 212$), como muchos anteriores, encontró que la paratiroidectomía lleva a una tasa de curación de la enfermedad prácticamente completa, con mejoras marcadas también en los síntomas depresivos y ansiosos²³.

Hipotiroidismo e hipoparatiroidismo

Debe diferenciarse el trastorno de depresión mayor (TDM) sin hipotiroidismo, del TDM con hipotiroidismo, aunque no es sencillo²⁴. Por ello, varios autores sugieren que la función tiroidea y paratiroidea debe verificarse en todos los pacientes con síntomas depresivos. Los niveles séricos de calcio son relevantes para la remisión de la depresión (24A).

Eventos vitales

Estar sin trabajo

El incremento de las tasas de problemas de salud mental en los jóvenes y en el período prolongado de transición escuela-trabajo es una preocupación mayor. En un estudio reciente, estar sin empleo ni recibiendo educación o formación (NEET, de «*not in education, employment, or training*» en inglés; parecido al «i-ni» en castellano) se asociaba con un riesgo incrementado de trastornos mentales severos. El riesgo de ser hospitalizado por depresión era de más del doble en adultos jóvenes económicamente inactivos²⁵. Trabajadores que experimentan la pérdida involuntaria de empleo son más susceptibles de depresión²⁶ ($n = 3555$). Los hombres más mayores sufren más que las mujeres en los asuntos de continuidad en el trabajo, que se relacionan con depresión²⁷ ($n = 4387$). Un estudio español reciente ($n = 3917$) encontró un resultado opuesto para aquellos obreros manuales, forzados a una jubilación temprana: sin cambios para los hombres pero una salud mental significativamente peor para las mujeres²⁸. La jubilación normal mejora la salud mental, según varios estudios.

Insatisfacción corporal

Según un estudio, entre otros, de 2010 ($n = 1.490$), asuntos relacionados con la imagen corporal propia se relacionan con la depresión²⁹, también sin la presencia de trastornos alimentarios, tanto en mujeres como en hombres heterosexuales³⁰ y homosexuales³¹.

Desconsuelo y duelo

El DSM-IV-TR recoge estos estados bajo el denominador «duelo». Existe ya un consenso en cuanto a la inclusión en el DSM-V del trastorno de aflicción prolongada (TAP, *prolonged grief disorder* [PGD] en inglés). El TAP puede desarrollarse después de la pérdida de un ser querido, pero debe distinguirse de la tristeza y pena normales, causadas por una pérdida importante, que tampoco deben confundirse con la depresión. El Yale Bereavement Study ($n = 233$)³² identificaba este síndrome, y aportaba evidencia de que la terapia cognitivo-conductual puede ser eficaz en su tratamiento³³.

Deficiencias vitamínicas, de minerales y relacionadas con la dieta

Desde que se sabe más de la relación entre neurotransmisores y depresión, el tratamiento médico se ha concentrado en los neurotransmisores. Sin embargo, el metabolismo y especialmente las vitaminas y minerales han demostrado afectar al ánimo de forma independiente, y el tratamiento de alguna deficiencia ofrece un posible remedio de los síntomas depresivos. Dietas bajas en almidón, la retirada del café, problemas con el gluten, sensibilidades alimentarias: todas han sido apuntadas como relacionadas con la depresión en casos determinados, con lo cual es prudente contemplar ajustes dietéticos.

Vitamina A (ácido retinoico)

Muy recientemente se ha demostrado la relación entre los retinoides y la depresión³⁴. Se halló que la vitamina A y sus derivados son factores de competencia esenciales para la plasticidad sináptica a largo plazo del cerebro adulto, lo cual sugiere que los genes cruciales para la potenciación a largo plazo y la depresión mantenida dependen de los retinoides. El daño a láminas hipocampales, causado por una deficiencia de vitamina A a largo plazo, se mostró enteramente reversible con el aporte de vitamina A³⁵.

Vitaminas B

El tratamiento a largo plazo con ácido fólico, B₆ y B₁₂ de los que sobreviven a un accidente cerebrovascular se asoció con una reducción en el riesgo de depresión mayor en una población clínica. Sin embargo, el Grupo Cochrane de Demencia y Mejora Cognitiva encontró que ni la vitamina B₁₂ ni la B₆ redujeron la depresión en mayores^{36,37} y halló datos insuficientes para justificar la prescripción de ácido fólico para la depresión crónica o severa o para trastornos del estado de ánimo³⁸. Estudios recientes aportan algo de apoyo para la hipótesis de que reducir la homocisteína en plasma (tHcy) con suplementos de vitaminas B₆ y B₁₂ y de ácido fólico beneficiaría los síntomas depresivos porque, en uno (n = 457), mujeres con una deficiencia combinada de B₁₂/fólico en suero tenían el nivel más alto de homocisteína en sangre, pero también un riesgo de depresión más bajo que mujeres sin carencia de vitaminas³⁹, mientras en otro estudio (n = 732) la incidencia de depresión se asoció con una reducción en vitamina B₁₂ y un incremento en niveles de homocisteína durante el periodo de seguimiento⁴⁰. Estos datos sugieren que sería recomendable compensar la insuficiencia de vitaminas B en los casos de depresión.

Vitamina D

Está bien documentada la relación entre la vitamina D y la depresión. La insuficiencia de vitamina D prevalece entre los adultos mayores, aunque su suplemento no debería exceder los 4.000 UI/día (Institute of Medicine, nuevas recomendaciones 2011). En cuanto a la evidencia, por ejemplo, un metaanálisis de 42 estudios de 2010, señala una asociación entre las concentraciones de 25-hidroxivitamina D y síntomas de depresión⁴¹. Ajustes dietéticos y suplementos con dosis amplias de vitamina D suelen reducir los síntomas en semanas o meses. La posible influencia positiva o negativa de la vitamina D en determinados tipos de cáncer que apareció en el estudio NHANES III (n = 16.819) recomienda prudencia en cuanto a recomendar suplementos de vitamina D en exceso o a largo plazo⁴².

Vitamina E

Algunos estudios relacionan niveles bajos de vitamina E con la depresión; otros no⁴³. Sin embargo, niveles bajos pueden indicar la incapacidad de convertir la vitamina E disponible en plasma alfa-tocoferol. No está claro aún si los suplementos de vitamina E corregirían la deficiencia en este caso⁴⁴.

Calcio

Un estudio reciente (n = 112) sobre la relevancia de la hipocalcemia y la hipomagnesemia para la depresión encontró que los niveles en suero de Mg y el ratio Ca/Mg están involucrados en el mecanismo para la progresión del ánimo depresivo o la percepción de estrés en mujeres adultas relativamente sanas⁴⁵. Un informe de caso indica que los niveles de calcio también son relevantes para la depresión en casos de hipoparatiroidismo crónico patente o latente, en cuyos casos el suplemento con calcio puede mejorar la depresión rápidamente⁴⁶.

Magnesio

La hipomagnesemia es una causa biológica conocida de síntomas depresivos que deben distinguirse del trastorno psiquiátrico⁴⁷ (n = 6.252). El uso, últimamente muy incrementado, de los inhibidores de la bomba de protones (en inglés, *proton pump inhibitors* o PPI), recetados como protectores gástricos con la mayoría de los analgésicos, además de para otros fines, puede llevar a la hipomagnesemia (e hipocalcemia, e hipopotasemia)⁴⁸. Desde 1921, se ha encontrado que la deficiencia de magnesio es especialmente relevante en la depresión de larga duración y resistente al tratamiento⁴⁹.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3LCPUFA)

La evidencia en cuanto a la eficacia de una ingesta incrementada de omega 3 es mixta. El suplemento de n-3LCPUFA (n-3) en pacientes mujeres mayores (n = 46) redujo la presentación de síntomas depresivos⁵⁰. Pero en otro estudio reciente (n = 218), un suplemento sustancial de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) –componentes de los ácidos omega-3– durante 3 meses no afectaba a la depresión menor a moderada. En combinación con un metaanálisis de los resultados de estudios aleatorios y controlados relevantes previos, se encontró que el suplemento con n-3 dio un beneficio total despreciable⁵¹. Por otro lado, un estudio de 8 semanas (n = 120) con el suplemento con n-3 en el tratamiento del distrés psicológico y la sintomatología depresiva en mujeres de mediana edad, resultó en que las mujeres con distrés psicológico sin episodio depresivo mayor en la línea base mejoraron significativamente más (aunque por poco margen) con EPA que las tratadas con placebo⁵². Estudios animales indican que la reducción de DHA cerebral en hembras posparto lleva a varios cambios neurobiológicos asociados a la depresión. En su conjunto, estos datos significan que la reducción en niveles cerebrales de n-3 tiene un papel en la etiología de la depresión, particularmente en el posparto⁵³, así como en la vejez.

Cinc

Revisiones recientes de un número considerable de estudios indican que la deficiencia de cinc es relevante en el desarrollo y tratamiento de trastornos anímicos⁵⁴. En un estudio piloto reciente (n = 30), la depresión y los valores séricos de cinc se mostraron inversamente relacionados, y

el suplemento de cinc mejoró tanto la ira-hostilidad como la depresión-desaliento según las puntuaciones del *Profile of Moods State* (POMS), dentro de 10 semanas⁵⁵.

Hormonas

Las hormonas y las sustancias que afectan a la función hormonal se han utilizado con cierto éxito como agentes terapéuticos en el tratamiento de la depresión, especialmente las hormonas de los ejes suprarrenal, tiroidea y gonadal⁵⁶.

Las hormonas modulan los receptores de los neurotransmisores de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Sin embargo, como se ha dicho antes, la depresión no parece ser el simple resultado de una deficiencia de serotonina o dopamina porque la depresión resistente a los antidepresivos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y noradrenalina (SS(N)RI, en inglés) puede mejorar con el tratamiento hormonal. La testosterona baja, el cortisol alto, la DHEA-S baja, la progesterona alta, la hormona paratiroidea alta o baja y la hormona del crecimiento baja: todas han demostrado una relación verificable con la depresión, tanto en hombres como en mujeres.

Cortisol y hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Es conocido que el síndrome de Cushing, un trastorno hormonal causado por niveles elevados de cortisol, se relaciona con síntomas depresivos. Como consecuencia, la depresión melancólica se caracteriza en general por sistemas centrales CRH hiperactivos con sobreactividad del eje pituitario-adrenal (HPA). Por otro lado, la depresión atípica se caracteriza por sistemas centrales CRH hipoactivos e infraactividad del eje HPA⁵⁷. Por ende, tanto unos niveles altos como bajos de hormonas suprarrenales son importantes para el diagnóstico y tratamiento de la depresión. La hiperactividad HPA ha demostrado ser especialmente relevante para la depresión en adultos mayores.

Dehidroepiandrosterona (sulfato) (DHEA-S) y melatonina

Conjuntamente con la melatonina, la DHEA-S probablemente es la hormona más vendida como suplemento alimentario de venta libre en Estados Unidos. Un conjunto de investigaciones creciente apoya la eficacia y seguridad de los suplementos de DHEA-S, aunque se necesita más investigación¹². Un estudio reciente (n = 699) encontró que de todas las hormonas endógenas esteroideas medidas en mujeres mayores (estradiol, testosterona, estrona, androstenediona, cortisol y DHEA-S), solo los niveles de DHEA-S se asociaron significativamente y de forma inversa con el ánimo depresivo, y esta asociación era independiente de edad, actividad física y cambios de peso ($p = 0,0002$)⁵⁸. En Europa se utiliza esta hormona muy poco, principalmente, por una legislación restrictiva no selectiva.

La hormona de la glándula pineal melatonina tiene un efecto positivo sobre el ánimo, y nuevos antidepresivos como la agomelatina (Valdoxan) apuntan a incrementar la

presencia de melatonina, lo cual también se podría conseguir con el suplemento de melatonina directamente. En varios países europeos, el uso de la melatonina está obstaculizado por una obsoleta y restrictiva legislación.

Estrógenos

La suplementación con estrógenos causó una mejoría rápida en la depresión posparto en un número de estudios preliminares⁵⁹, aunque los niveles de estrógenos deben monitorizarse cuidadosamente, vigilando que no descienda el nivel de la testosterona lo cual, de forma independiente, podría causar síntomas depresivos. Los estrógenos han demostrado ser efectivas para la osteoporosis en mujeres menores de 60 años pero, en la práctica generalizada, aún suelen prescribirse bisfosfonatos, en combinación con inhibidores de la bomba de protones (PPI) a pesar de un número de efectos secundarios de los PPI, entre ellos, el incremento del riesgo de presentar depresión⁶⁰. Aunque disponible, el estradiol transdermal no suele usarse para la depresión posparto, la depresión premenstrual y perimenopáusica, a pesar de los estudios aleatorios que demuestran su eficacia⁶¹. En su lugar y sin suficiente apoyo científico, se suele preferir la terapia con antidepresivos, típicamente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) aunque disminuye la densidad ósea⁶² lo cual –otra vez– lleva al uso de los PPI *ergo* al posible fomento de la sintomatología depresiva. Véanse también los apartados Testosterona; Menopausia.

Terapia sustitutiva hormonal con estrógenos para la menopausia y la depresión

La terapia hormonal en menopausia no se asoció con un efecto protector contra la aparición de síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas mayores. Sin embargo, según el *Three City Study* (n = 4.069) interrumpir este tratamiento sí que incrementó el riesgo de síntomas depresivos⁶³. Véanse también los apartados: Estrógenos; Testosterona.

La progesterona y los progestágenos son conocidos como inductores del estado de ánimo negativo, posiblemente a través de sus metabolitos activos del receptor GABA(A). En mujeres posmenopáusicas tratadas con progesterona se observó una asociación bimodal entre la concentración sérica de la alopregnanolona y el ánimo negativo, con una curva de forma «U» invertida. En humanos, la concentración máxima efectiva de alopregnanolona en cuanto a producir el ánimo negativo está dentro del rango considerado normal de las concentraciones séricas de fase lútea, con lo cual concentraciones aparentemente «normales» pueden, en mujeres con riesgo de sufrir el síndrome premenstrual o el trastorno disfórico premenstrual, ser indicativos de un efecto causal de la alopregnanolona sobre la depresión⁶⁴. Los rangos analíticos usuales, por ende, puede que sean indicativos de problemas ginecológicos u hormonales, pero los trastornos psicológicos se relacionan también con rangos considerados «normales».

Hormona del crecimiento (GH)

Su deficiencia, particularmente la que se inicia en la edad adulta, se ha visto estrechamente relacionada con la depresión. Las puntuaciones en escalas de depresión mejoraron significativamente después de 2 meses de terapia GH en un estudio doble ciego, cruzado, con grupo de control (n = 25)⁶⁵. Estos resultados se repitieron en otros estudios sobre la terapia de remplazo GH, y se mantuvieron durante varios años (66A). La administración individualizada de GH, basada en los niveles de IGF-I, era bien tolerada y efectiva (n = 71)⁶⁶.

Testosterona en hombres y en mujeres

Shores et al. (n = 748), como varios otros estudios, hallaron que en hombres los niveles de testosterona se reducen con la edad, lo cual predice la depresión⁶⁷, pero también puede ser el caso en mujeres, aunque en general no se preste mucha atención a los niveles de andrógenos en ellas. Un «Esquema de clasificación hormonal en cuatro niveles» se desarrolló para tipificar los desequilibrios de los niveles de estradiol (E) y testosterona (T) (68A):

- (1) Bajo nivel E-bajo nivel T se correlacionaron con osteoporosis, depresión y obesidad.
- (2) Alto nivel E-bajo nivel T con obesidad y pérdida de libido.
- (3) Alto nivel T-bajo nivel E con agresión, depresión, ganancia de libido y abuso de sustancias.
- (4) Alto nivel E-alto nivel T con diabetes tipo 2, cáncer de mama y riesgo cardiovascular.

Suplementar la testosterona ha demostrado ser una estrategia antidepresiva efectiva para la depresión masculina, en varios estudios recientes^{68,69} (n = 23, 33).

La suplementación de estrógenos, como en la terapia sustitutiva hormonal, reduce los niveles de testosterona. En un estudio sobre la libido baja en mujeres (n = 60) se encontró que una suplementación de muy baja dosis de testosterona puede producir mejoras rápidas en síntomas depresivos así como una mejora reducida en la libido, independientemente de niveles adecuados de estrógenos⁷⁰. En otro estudio reciente, se administró una baja dosis (300 µg/día) de testosterona transdermal a 9 mujeres con depresión resistente al tratamiento en un protocolo piloto de etiqueta abierta de 8 semanas. El resultado fue una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones medias en la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) a las 2 semanas, mantenida durante el periodo de estudio de 8 semanas. Dos tercios de los sujetos consiguieron una respuesta al tratamiento favorable y el 33% consiguió la remisión después de 8 semanas de tratamiento⁷¹. En la actualidad no existe consenso tanto sobre el protocolo de tratamiento como sobre los pros y los contras de su uso terapéutico.

Protocolo pretratamiento de la depresión

Los estudios recientes resumidos hasta ahora apoyan una primera conclusión que la indicación de una sintomatología depresiva no debería llevar automáticamente a la terapia con antidepresivos o psicoterapia. Una segunda

conclusión sería que se pueden identificar causas (prodrómicas) específicas, y que la identificación y tratamiento tempranos podrían prevenir o resolver la depresión. El protocolo pretratamiento de la depresión PPTD no coincide del todo con las pautas actuales de actuación en casos de depresión, ya que aplaza la confirmación del diagnóstico de depresión hasta que se haya establecido si existen factores orgánicos o comórbidos favorecedores, predisponentes o precipitantes. Con ello se obtienen 3 ventajas. En primer lugar, el cribado propuesto es sencillo y muy rápido. En segundo lugar, si este cribado indica una posibilidad de depresión, puede ser más rápido y definitivo aplicar el PPTD y eliminar las posibilidades orgánicas o comórbidas. En tercer lugar, un diagnóstico de depresión no parece justificado en los casos identificados por el PPTD y se haría un flaco favor al paciente comunicarle tal diagnóstico si la condición es consecuencia de un «efecto secundario biológico».

Causas orgánicas y comórbidas hay muchas y parece justificado un protocolo pretratamiento para su identificación. La ética profesional y las economías sanitarias exigen un paso así. De esta forma, aparecerían opciones primarias de tratamiento.

El «flujo» de decisiones siguiente podría aplicarse en la práctica clínica.

Paso A. En caso de sospecha de depresión, usar el «cribado de 2 preguntas»^{17,18}:

- (1) «En las últimas 2 semanas ¿se ha sentido abatido, deprimido o desesperanzado?»
- (2) «En las últimas 2 semanas, ¿ha tenido poco interés o placer en las cosas?»

Paso B. Si la respuesta es sí a una o ambas preguntas, aplicar un protocolo como el PPTD dirigido a detectar posibles lazos orgánicos y comórbidos con la sintomatología depresiva. El PPTD meramente es una selección de estos lazos actualmente identificados e investigados. Tratar los lazos resultantes.

Paso C. Cribar nuevamente por depresión a las 2-4 semanas y en caso de ausencia de cambios, confirmar su existencia con un test validado, por ejemplo el Inventario de Depresión de Beck autoaplicado, y tratar en consecuencia. Las correcciones dietéticas podrían necesitar más tiempo para dar resultado (tabla 1).

Conclusión

Los profesionales médicos y los psicólogos de salud deben tener presente las posibles causas orgánicas y comórbidas de la depresión. La eficacia del tratamiento farmacológico o psicológico de la depresión podría incrementarse con el uso de protocolos pre-tratamiento o listas de verificación como el Protocolo Pre-Tratamiento de la Depresión (PPTD), con un coste relativamente bajo.

Se necesita más investigación en cuanto a:

1. La incidencia clínica de las causas orgánicas o comórbidas de los síntomas depresivos.
2. Cómo afinar el rango de los límites de las pruebas en laboratorio de las sustancias relevantes, para que refleje *el rango terapéuticamente relevante para la depresión*.

Tabla 1 Secuencia de tratamiento recomendada

SECUENCIA DE TRATAMIENTO RECOMENDADA				
CHEQUEOS:	ACCIONES	ANTIDEPRESIVOS	ORIENTACIÓN	IMPORTANTE CONTROLAR
1. Historia médica 2. Información del paciente 3. Resultados laboratorio	Médico/Suplementos		PSICOTERAPIA	
Cáncer (diagnosticado)	2	3	1	Estatus psicosocial
Cardiovascular, cerebrovascular, (enfermedad)	2	3	1	Estatus psicosocial
Diabetes	1	3	2	Prima la adherencia a la medicación
Fibromialgia	2	3	1	
SIDA/HIV	2	3	1	Psicosocial; adherencia; DHEA
Menopausia	1	3	2	
Trastornos mentales (otros)	2	3	1	¿Efectos adversos medicación? ADHD?
Número de condiciones crónicas	3	2	1	Incluir deficiencias metabólicas
Embarazo, parto	1	3	2	También padres
Sustancias: uso, abuso, retirada	2	3	1	Incluir efectos de la retirada de medicación
Tiroides, paratiroides (hiper e hipo)	1	3	2	Niveles de calcio
<i>Estar sin trabajo (amenaza de)</i>	2	3	1	<i>Psicosocial; resiliencia</i>
<i>Descontento con el físico</i>	2	3	1	<i>Mujeres y hombres</i>
<i>Desconsuelo, Duelo</i>	2	3	1	
Vitamina A	1	-	2	Controlar por hipervitaminosis
Vitaminas B	1	-	2	Controlar por hipervitaminosis
Vitamina D	1	-	2	Controlar por hipervitaminosis
Vitamina E	1	-	2	Controlar por hipervitaminosis
Calcio	1	-	2	Solo de forma temporal
Magnesio	1	-	2	Solo de forma temporal
Omega-3 ácidos	1	-	2	Preventivo y correctivo
Zinc	1	-	2	Solo de forma temporal
Alopregnanolona	1	3	2	Considerar curva en forma de U
Cortisol/CRH	1	3	2	Tanto hiper- como hipocortisolemia
DHEA-S	1	-	2	Ver melatonina
Estradiol	1	3	2	Monitorizar
Hormona del Crecimiento HGH	1	3	2	Monitorizar
Testosterona	1	3	2	En hombres y mujeres

Leyenda de las columnas verticales:

Corrección médico/suplementos: Incluir un reajuste de la rutina de medicación; analizar posibles interacciones; ajustes de la dieta (en general más eficaz que los suplementos); ofrecer información clara y concisa al paciente (sic).

Antidepresivos: Incluir fármacos clasificados como antidepresivos y otros utilizados a este fin o como coadyuvantes a la terapia antidepresiva, como ansiolíticos, antiepilépticos, antipsicóticos, etcétera.

Psicoterapia: Incluir terapias con eficacia establecida para el trastorno específico diagnosticado y aptas para este paciente en concreto. Distinguir eficacia a corto plazo y a largo plazo. Un principal objetivo a corto plazo es mejorar la adherencia al tratamiento, lo cual se puede conseguir con psico-orientación o grupos de apoyo.

Tabla 1 Protocolo Pre-Tratamiento de la Depresión (PPTD) © 2011 De libre uso clínico

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ, Higuchi T, Kanba S, Karamustafaloğlu O, et al. International Consensus Statement on Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 suppl E1:e08.
- Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl 1):24–7.
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011;12:160–74; (a) Werner A, Stenner C, Schüz J. Patient versus clinician symptom reporting: how accurate is the detection of distress in the oncologic after-care? *Psychooncology*. 2011, doi: 10.1002/pon.1975. [Epub ahead of print].
- Grippio AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12:1–21.
- (a) Fenton WS, Stover ES. Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:421–7; (b) Wu C, Wang S, Cheng Y, Shur-Fen Gau S. Association of Cerebrovascular Events With Antidepressant Use: A Case-Crossover Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168:511–21. Epub March 15, 2011; doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10071064.
- Naranjo DM, Fisher L, Areán PA, Hessler D, Mullan J. Patients with type 2 diabetes at risk for major depressive disorder over time. *Ann Fam Med*. 2011;9:115–20.
- Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53:2480–6.
- Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1063–7.
- Petrak F, Herpertz S. Treatment of depression in diabetes: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:211–7.
- Fuller-Thomson, Nimigon-Young, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: Findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatol Int*. 2011 [Epub ahead of print].
- Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Atkinson JH, Kilbourne AM, et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med*. 2011;171:23–31.
- Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, McGrath PJ, Ferrando SJ. Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry*. 2006;163:59–66.
- Safren SA, Reisner SL, Herrick A, Mimiaga MJ, Stall RD. Mental health and HIV risk in men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55 Suppl 2:S74–7.
- Judd FK, Hickey M, Bryant C. Depression and midlife: Are we overpathologising the menopause? *J Affect Disord*. 2011 [Epub ahead of print].
- Feifel D, MacDonald K. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: recognition and diagnosis of this often-overlooked condition. *Postgrad Med*. 2008;120:39–47.
- Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE, et al. The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010 [Epub ahead of print].
- Campagne DM. Screening depressive patients in pregnancy with the pregnancy mood profile. *J Reprod Med*. 2003;48:813–7.
- Campagne DM. The obstetrician and depression during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116:125–30.
- Quevedo L, da Silva RA, Coelho F, Pinheiro KA, Horta BL, Kapczinski F, et al. Risk of suicide and mixed episode in men in the postpartum period. *J Affect Disord*. 2011;132:243–6. Epub 2011 Jan 28.
- Daniulaityte R, Falck R, Wang J, Carlson RG, Leukefeld CG, Booth BM. Predictors of depressive symptomatology among rural stimulant users. *J Psychoactive Drugs*. 2010;42:435–45.
- Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol*. 2008;13:264–75. A.
- Nenadic-Svigliin K, Nedic G, Nikolac M, Kozaric-Kovacic D, Stipcevic T, Muck Seler D, et al. Suicide attempt, smoking, comorbid depression, and platelet serotonin in alcohol dependence. *Alcohol*. 2011;45:209–16, doi:10.1016/j.alcohol.2010.11.004. Epub 2010 Dec 17.
- Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253:131–7.
- Mowla A, Kalantarhormozi MR, Khazraee S. Clinical characteristics of patients with major depressive disorder with and without hypothyroidism: a comparative study. *J Psychiatr Pract*. 2011;17:67–71.
- Sellström E, Bremberg S, O'campo P. Yearly incidence of mental disorders in economically inactive young adults. *Eur J Public Health*. 2011;21:812–4. Epub 2010 Dec 22.
- Gallo WM, Bradley EH, Dubin JA, Jones RN, Falba TA, Teng HT, et al. The persistence of depressive symptoms in older workers who experience involuntary job loss: results from the health and retirement survey. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61:S221–8.
- Falba TA, Sindelar JL, Gallo WT. Work expectations, realizations, and depression in older workers. *J Ment Health Policy Econ*. 2009;12:175–86.
- Artazcoz L, Cortès I, Borrell C, Escrivà-Agüir V, Cascant L. Gender and social class differences in the association between early retirement and health in Spain. *Womens Health Issues*. 2010;20:441–7.
- Goldfield GS, Moore C, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Flament MF. Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. *J Sch Health*. 2010;80:186–92.
- Lavender JM, Anderson DA. Contribution of emotion regulation difficulties to disordered eating and body dissatisfaction in college men. *Int J Eat Disord*. 2010;43:352–7.
- Blashill AJ. Elements of male body image: Prediction of depression, eating pathology and social sensitivity among gay men. *Body Image*. 2010;7:310–6.
- Maciejewski PK, Zhang B, Block SD, Prigerson HG. An empirical examination of the stage theory of grief. *JAMA*. 2007;297:716–23.
- Greer S. Bereavement care: some clinical observations. *Psychooncology*. 2010;19:1156–60.
- Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:315–31.
- Misner DL, Jacobs S, Shimizu Y, de Urquiza AM, Solomin L, Perlmann T, et al. Vitamin A deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11714–9.

36. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4. CD004393.
37. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3. CD004326.
38. Lazarou C, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: an overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16:161–6.
39. Forti P, Rietti E, Pisacane N, Olivelli V, Dalmonte E, Mecocci P, et al. Blood homocysteine and risk of depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51:21–5.
40. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry.* 2008;192:268–74.
41. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskelatal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:4–33.
42. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res.* 2010;70:8587.
43. Tiemeier H, Hofman A, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Vitamin E and depressive symptoms are not related. The Rotterdam Study. *J Affect Disord.* 2002;72:79–83.
44. Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, Grenyer BF, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:304–6.
45. Jung KI, Ock SM, Chung JH, Song CH. Associations of serum Ca and Mg levels with mental health in adult women without psychiatric disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2010;133:153–61.
46. Bohrer T, Krannich JH. Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism. *World J Biol Psychiatry.* 2007;8:56–9.
47. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med.* 1990;29:368–72.
48. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:112–6.
49. Eby 3rd GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010;74:649–60.
50. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G, et al. Long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of elderly depression: effects on depressive symptoms, on phospholipids fatty acids profile and on health-related quality of life. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:37–44.
51. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D, Hayward RC, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2008;99:421–31.
52. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:641–51.
53. Levant B. N-3 (omega-3) Fatty acids in postpartum depression: implications for prevention and treatment. *Depress Res Treat.* 2011;2011:467349.
54. Cope EC, Levenson CW. Role of zinc in the development and treatment of mood disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:685–9.
55. Sawada T, Yokoi K. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:331–3.
56. Howland RH. Use of endocrine hormones for treating depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48:13–6.
57. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti Jr TD. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides.* 2001;22:845–51.
58. Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A. Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:685–91.
59. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:332–6.
60. Studd J. Why are physicians reluctant to use estrogens for anything—or do they prefer 'PROFOX'? *Menopause Int.* 2009;15:52–4.
61. Schmidt PJ. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12B:54–8.
62. Williams LJ, Pasco JA, Jacko FN, Henry MJ, Dodd S, Berk M. Depression and bone metabolism. A review. *Psychother Psychom.* 2009;78:16–25.
63. Scali J, Ryan J, Carrière I, Dartigues JF, Tavernier B, Ritchie K, et al. A prospective study of hormone therapy and depression in community-dwelling elderly women: the three city study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1673–9.
64. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:1121–32.
65. Mahajan T, Crown A, Checkley S, Farmer A, Lightman S. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:325–32; (a) Webb SM. Measurements of quality of life in patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2008;31 Suppl 9:52–5.
66. Chihara K, Kato Y, Kohno H, Takano K, Tanaka T, Teramoto A, et al. Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). *Growth Horm IGF Res.* 2008;18:307–17.
67. Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:7–14; (a) Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas.* 2002;41 Suppl 1:525–46.
68. Seidman SN, Orr G, Raviv G, Levi R, Roose SP, Kravitz E, et al. Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:216–21.
69. Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, Li EJ, Matsumoto AM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1009–16.
70. Turna B, Apaydin E, Semerci B, Altay B, Cikili N, Nazli O. Women with low libido: correlation of decreased androgen levels with female sexual function index. *Int J Impot Res.* 2005;17:148–53.
71. Miller KK, Perlis RH, Papakostas GI, Mischoulon D, Losifescu DV, Brick DJ, et al. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS Spectr.* 2009;14:688–94.