

Trastorno depresivo mayor: epidemiología, psicopatología y diagnóstico

M. Celleri, M.S. Díaz y M. Ponienman
Año:2023

Datos epidemiológicos: curso y prevalencia.

La depresión es una de las principales causas de enfermedad en todo el mundo y se estima que afecta a un 3,8% de la población mundial (OMS, 2021). La depresión es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. Por eso se caracteriza por el estado de ánimo bajo y/o la pérdida de placer en la mayoría de las actividades y es un problema grave de salud mental. Puede causar gran sufrimiento a la persona afectada y alterar sus actividades laborales, escolares y familiares. En algunos casos puede llevar al suicidio.

Datos de prevalencia

Es de destacar que el término depresión se utilizará especialmente para referirse a los trastornos depresivos clasificados en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, DSM-5. La evaluación diagnóstica actual de la depresión se basa en descripciones de los síntomas, su presencia y magnitud a lo largo del tiempo. Resulta relevante mencionar que del total de los pacientes que sufren depresión sólo la mitad de ellos consulta. De quienes lo hacen, la mitad son diagnosticados, y de estos sólo la mitad recibe algún tipo de tratamiento (Sartorius, 2001).

Por su parte, la depresión es uno de los trastornos psiquiátricos con más alta prevalencia y con un nivel alto de gravedad a nivel mundial en cuanto a enfermedades invalidantes en personas adultas desde hace tiempo (Murray & Lopez, 1996). Según recientes investigaciones (Stagnaro, 2018) la prevalencia de vida de cualquier trastorno mental en la población general de la Argentina en mayores de 18 años de edad fue de 29,1% y el riesgo proyectado de vida hasta los 75 años de edad fue de 37,1%. Asimismo dentro de los trastornos con prevalencia de vida más elevada se ubica al Trastorno depresivo mayor con un 8,7%, seguido del Trastorno por abuso de alcohol con un 8,1% y la Fobia específica con un 6,8%. Los estudios epidemiológicos demuestran que los trastornos depresivos tienen

una alta prevalencia: muestran altas tasas de incidencia a lo largo de la vida, inicio a edad temprana, alta cronicidad y deterioro (Richards, 2011).

Curso y evolución

El curso del trastorno depresivo mayor es bastante variable, ya que algunos pacientes apenas presentan remisiones (períodos de 2 o más meses sin síntomas o con sólo uno o dos síntomas leves), si es que las presentan, mientras que otros permanecen durante muchos años con pocos o ningún síntoma entre los episodios. Puede comenzar por primera vez a cualquier edad, pero la probabilidad de que se inicie se incrementa notablemente en la pubertad.

La duración de un episodio depresivo puede variar desde varias semanas a varios meses o incluso años. La mayoría de las personas suelen estar completamente bien entre 4 y 6 meses. Sin tratamiento puede durar semanas, meses e incluso años. Lo habitual, es la desaparición de todos los síntomas con el tratamiento, aunque existe el riesgo de desarrollar otro episodio depresivo después de la recuperación total. Las recaídas son más frecuentes en personas cuyos síntomas no desaparecen del todo entre episodios. Sin embargo, cuando la persona se encuentra recibiendo tratamiento y realiza un seguimiento adecuado, el riesgo de que los síntomas y el sufrimiento vuelvan a aparecer se reduce notablemente. De ahí el interés en la atención temprana de la enfermedad así como en mantener el tratamiento todo el tiempo necesario (como mínimo varios meses después de la mejoría).

El riesgo de recurrencia se vuelve progresivamente menor con el tiempo conforme se incrementa la duración de la remisión. El riesgo es mayor en los pacientes cuyo episodio anterior fue grave, en los sujetos jóvenes y en las personas que han presentado múltiples episodios. La persistencia de síntomas depresivos durante la remisión, aunque sean leves, es un factor que predice claramente la recurrencia.

Factores de riesgo

La cantidad de profesionales de la salud mental que investigan el riesgo de depresión a temprana edad, según el Mind Child Institute, fue en aumento. Según recientes investigaciones, la depresión a menudo persiste, recurre e incluso continúa durante la vida adulta. Hasta la pubertad el riesgo de padecer una depresión es el mismo para chicos y chicas, pero a partir de los quince años las mujeres duplican este riesgo. Por lo general, la

depresión comienza en la adolescencia y juventud pero puede aparecer en cualquier momento de la vida.

Algunos de los factores que parecen aumentar el riesgo de que se manifieste algún trastorno depresivo son:

- Antecedentes de otros trastornos de salud mental.
- Situaciones estresantes o traumáticas, como maltrato físico o abuso sexual, la muerte o la pérdida de un ser querido, vínculos interpersonales endebles o problemas económicos.
- Familiares consanguíneos que tienen antecedentes de depresión u otro trastorno mental.
- Enfermedad crónica de base.
- Ciertos medicamentos, como los que se indican para la presión arterial alta.
- Abuso de alcohol o de drogas recreativas.

Teorías acerca de la etiología del trastorno depresivo mayor.

Si bien existen distintas hipótesis y teorías acerca de la etiología del Trastorno Depresivo Mayor, hoy en día los investigadores acuerdan que existen distintos factores, tanto biológicos como ambientales que interactúan en su desarrollo y mantenimiento. Si bien no existe un total acuerdo, ya que las causas de los trastornos mentales son sumamente complejas, durante las últimas décadas se han formulado distintas teorías o hipótesis que intentan dar cuenta de la etiología del trastorno y que revisaremos de manera breve a continuación.

Teorías biológicas

Alteraciones en los sistemas de neurotransmisión

El foco de este modelo está puesto en los tres principales sistemas de neurotransmisión: la serotonina, noradrenalina y dopamina. Estudios post-mortem de neuroimagen en personas con depresión han hallado una reducción en los sitios de unión del transportador de serotonina (SERT) y en algunos de los receptores de la serotonina (5HT) en áreas como la amígdala, en el cerebro medio y en el cortex mesial temporal (Saveanu & Nemeroff, 2012). Alteraciones en los sistemas noradrenérgicos (Ressler & Nemeroff, 2001) también son hallados en estudios post-mortem de personas con depresión, por ejemplo, una reducción

en los metabolitos para la noradrenalina así como también en estudios de orina. También se ha hallado un aumento de la actividad de la MAO-A en pacientes con depresión, lo cual impacta en ambos sistemas de neurotransmisión. En cuanto a la dopamina (Dunlop & Nemeroff, 2007), tradicionalmente estudiada en la esquizofrenia, también se han hallado alteraciones relacionadas con la depresión, particularmente ya que la dopamina media los circuitos del placer, y uno de los síntomas principales de la depresión es la anhedonia. Para este neurotransmisor también se han hallado reducciones de metabolitos que eliminan a la dopamina en estudios de orina de pacientes deprimidos, así como una actividad reducida en los transportadores y un aumento de los sitios de unión postsinápticos del receptor D2 y D3, indicadores de una reducción de la actividad dopaminérgica. Estos hallazgos si bien resultan sumamente importantes, han sido criticados por no poder diferenciar si estas alteraciones serían causas o consecuencias de la depresión.

Alteraciones genéticas

Estas teorías enfatizan la compleja interacción entre una predisposición genética y vivencias traumáticas estresantes en momentos tempranos y cruciales del desarrollo. Si bien la mayoría de las personas se encuentran expuestas a eventos vitales estresantes (por ejemplo, abuso o negligencia) durante su infancia, la manera en que cada individuo responde a estos eventos y su relación con el riesgo de desarrollo de depresión podrían ser explicados en parte por variaciones en factores genéticos (Saveanu & Nemeroff, 2012).

Se cree que variaciones (polimorfismos) en distintos genes influyen en la sensibilidad de una persona hacia eventos vitales estresantes (y posterior vulnerabilidad al desarrollo de depresión) (Caspi, et al., 2003). Existe evidencia acerca de una variación en uno de los genes codificadores del transportador de la serotonina (SERT, 5-HTTLPR), donde individuos con el alelo "s" (genotipo) resultan inusualmente vulnerables a los efectos de estresores para los síntomas depresivos, y se ha estudiado también que individuos con dos copias de este alelo (s/s) presentan una mayor vulnerabilidad a los eventos vitales estresantes (Saveanu & Nemeroff, 2012). Por otro lado, polimorfismos en el gen receptor del CRF1 (CRHR 1) han sido estudiados por su rol mediador entre el estrés y los síntomas depresivos. Este gen juega un rol principal en la regulación del eje HPA y en la regulación del estrés y la secreción de cortisol, lo cual impacta en las funciones de la amígdala y en el procesamiento de experiencias cargadas emocionalmente, lo cual frente a experiencias traumáticas jugaría un rol protector o de riesgo (Polanczyk et al., 2009).

Alteraciones neuroanatómicas

Los avances en los estudios por imágenes han permitido identificar distintos circuitos afectados asociados a la sintomatología depresiva (Saveanu & Nemeroff, 2012). Por ejemplo, imágenes por resonancia magnética han encontrado alteraciones en los volúmenes del cerebro en pacientes con depresión, específicamente, reducciones en el hipocampo y aumentos en la glándula pituitaria y se cree que estos cambios son producto del impacto de estresores/traumas en periodos críticos del neurodesarrollo. También se ha estudiado la interconectividad entre las áreas límbicas y corticales en personas con depresión y se ha observado que existe una hiperactivación de las estructuras límbicas y una hipoactividad de las estructuras corticales que usualmente regulan la actividad de la amígdala (Mayberg et al., 1999).

Otras teorías neurobiológicas

Si bien las teorías previamente mencionadas son las que más nos convocan al estudio de la materia de psicofarmacología, no debemos dejar de resaltar que existen otras teorías neurobiológicas relacionadas a la depresión. Las mayormente descritas son la teoría del eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA) la respuesta alterada al estrés, la teoría de la inflamación y la teoría de la neuroplasticidad.

Teoría de la respuesta alterada al estrés: Se sugiere que la exposición crónica al estrés puede activar el eje HHA, lo que lleva a una liberación aumentada de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales. La exposición crónica al cortisol puede dañar las células cerebrales en el hipocampo y otras regiones cerebrales involucradas en la regulación del estado de ánimo y el estrés, lo que puede contribuir a la depresión.

Teoría de la inflamación: esta teoría sugiere que la inflamación crónica sistémica puede desempeñar un papel en el desarrollo de la depresión. Se ha demostrado que la inflamación puede afectar los sistemas neurotransmisores y alterar el funcionamiento cerebral, lo que puede contribuir a la depresión.

Teoría de la neuroplasticidad: La neuroplasticidad se refiere a la capacidad del cerebro para cambiar y adaptarse en respuesta a la experiencia. Se ha demostrado que la depresión está asociada con una disminución en la plasticidad sináptica y la neurogénesis en áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal. Algunos antidepresivos (entre ellos los ISRS) tienen la capacidad de aumentar factores neurotróficos cerebrales (BDNF - Brain Derived neurotrophic Factor).

Teorías conductuales

Entre las teorías conductuales de la depresión se encuentra la teoría de la disminución del refuerzo positivo postulada inicialmente por Lewinsohn (1975) y posteriormente reformulada por Lewinsohn y colaboradores (1985). Para esta teoría, la depresión sería el resultado de la disminución del refuerzo positivo consecuente a las conductas de la persona deprimida. La depresión sería entonces el resultado de cambios iniciados en el ambiente que afectan la conducta, el afecto y las cogniciones. Para esta teoría, las cogniciones características asociadas a la depresión serían el resultado de atribuciones realizadas por las personas deprimidas acerca de su estado de ánimo negativo (Vázquez, Muñoz, & Becoña, 2000). Al realizar la reformulación de la teoría inicial de la depresión los investigadores incluyen lo que se denominó secuenciación de conexiones causales, en el cual a partir de un evento estresante potencialmente generador de depresión, interrumpe los patrones de conductas del sujeto y disminuye la tasa de reforzamiento positivo o aumenta el número de experiencias aversivas. Como consecuencia, aumenta la atención hacia uno mismo, generando una mayor autocrítica y expectativas negativas, las cuales aumentan los sentimientos negativos y la disforia, manteniendo el estado de ánimo negativo.

Otra de las teorías conductuales de la depresión es la teoría que involucra a la resolución de problemas y fue postulada inicialmente por Nezu (1987). A partir de diversas investigaciones, los autores asociaron a los síntomas de depresión con marcados déficits en la resolución de problemas (Vázquez, Muñoz, & Becoña, 2000). Esta teoría plantea que las habilidades de resolución de problemas moderan la relación entre los factores estresantes y la depresión, y que las habilidades para resolver problemas que una persona presenta frente a eventos vitales negativos, funcionaría como un amortiguador del riesgo de desarrollar depresión.

Teorías cognitivas

Si bien existen otras teorías de carácter cognitivo de la depresión, las dos teorías cognitivas más importantes y con mayor apoyo empírico plantean un modelo de diátesis-estrés para el desarrollo de la sintomatología depresiva. Son la teoría de la desesperanza (Abramson, Seligman y Teasdale, 1978) y la teoría cognitiva (Beck, 1967).

La teoría de la desesperanza es una reformulación de la teoría de la indefensión aprendida y fue realizada por Abramson, Seligman y Teasdale (1978). La teoría de la indefensión aprendida (Mineka & Kihlstrom, 1978; Seligman, 1975) surge del estudio de la conducta

animal, los cuales al ser expuestos durante experimentos a eventos aversivos de manera repetida donde no les resultaba posible controlar la ocurrencia o no de los mismos, los animales desarrollaban síntomas compatibles con la depresión en humanos, y dejaban de intentar modificar la ocurrencia del evento aversivo (de allí su nombre, “indefensión aprendida”). Intenta explicar la causa de la depresión a partir de la vivencia de eventos vitales estresantes o aversivos y la falta de predictibilidad de los mismos, pero, esta teoría explicativa no funcionaba del todo bien en modelos humanos (Bebbington, 1985). Frente a este problema, Abramson, Seligman y Teasdale plantearon que no resultaba suficiente la vivencia de eventos estresantes negativos para el desarrollo de la depresión. Ellos plantean la teoría de la desesperanza, que y la formulan como la expectativa de que evento aversivo (evento vital estresante, negativo) altamente probable de ocurrir y que ninguna respuesta en el repertorio conductual de la persona podrá modificar la ocurrencia del mismo, genera una gran percepción de incontrolabilidad sobre los eventos vitales estresantes, sumado, a lo que denominaron un estilo atribucional depresivo: una atribución estable, global e interna de las causas de los eventos negativos. Es así, que las personas desarrollarán depresión frente a los sucesos vitales estresantes, si realizan una atribución estable global e interna sobre los mismos. Los autores plantean a la desesperanza, como un factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de la depresión, ya que sugieren que pueden estar involucrados otros factores en su etiología, y que podría explicar algunos subtipos de depresión (Vázquez, Muñoz, & Becoña, 2000).

Otra de las teorías cognitivas de la depresión es la teoría de Beck (1967). Esta teoría plantea que esquemas negativos disfuncionales, los cuales son desarrollados e incorporados durante la infancia funcionan como diátesis (vulnerabilidad) y que frente a eventos vitales negativos/estresantes (estrés) estos esquemas disfuncionales se activarán dando lugar a un estilo de pensamiento rígido y estable con contenido negativo. Los esquemas para este modelo serían creencias centrales que podrían surgir como resultado de una historia de aprendizaje a eventos estresantes, donde tienen un rol importante las experiencias tempranas y los vínculos significativos con otros. En esta teoría, existen aspectos cognitivos claves que explican la depresión (Vázquez, Muñoz, & Becoña, 2000), la llamada triada cognitiva de Beck: una visión negativa de sí mismo (uno es ineficiente o inadecuado), del mundo, y del futuro (la visión de que las dificultades persistirán en el futuro) 2) los pensamientos automáticos negativos que se activan frente a situaciones específicas y desencadenan una marcada reactividad emocional, característica en la depresión y, 3) los errores en el procesamiento de la información y las distorsiones cognitivas, que según se plantea, son mantenedores de la triada cognitiva y los esquemas (Bebbington, 1985).

Diagnóstico según DSM-5

En la depresión, los síntomas pueden variar mucho de un caso a otro. En ciertos individuos, se puede presentar como enlentecimiento y ganas de llorar, mientras que en otros puede darse con la negación de los síntomas de tristeza, pero una pérdida de placer o interés en actividades usuales, incluso el sexo. También puede haber variaciones en los hábitos de alimentación (comer mucho o poco) y de sueño (dormir mucho o poco).

A continuación se presentarán los criterios diagnósticos del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y las características del mismo según el DSM-5. El TDM se encuentra ubicado dentro del manual en el capítulo de los “Trastornos depresivos”, y dentro del mismo 8 posibles trastornos se van a diferenciar entre sí según distintos criterios, causas, o temporalidades: el “Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo”, el “Trastorno de depresión mayor”, el “Trastorno depresivo persistente” (denominado por el DSM-IV como “Distimia”), el “Trastorno disfórico premenstrual”, el “Trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento”, el “Trastorno depresivo debido a otra afección médica”, “Otro trastorno depresivo especificado” y “Otro trastorno depresivo no especificado”.

Criterios para el trastorno depresivo mayor

Para poder diagnosticar un cuadro según el DSM, se debe observar qué criterios son los que se deben cumplir, cuáles deben estar presentes siempre y cuáles pueden estarlo como no, y por cuánto tiempo se deben presentar. El primer criterio descrito siempre se denomina criterio A, y así sucesivamente. Luego de los mismos, abajo, se presentan los especificadores.

Para el caso del Trastorno depresivo mayor, debemos comenzar entonces por el criterio A. En el mismo se listan 9 síntomas. Pero, ¿en todos los casos se deben ubicar los 9? No, lo que plantea el DSM es que se deben poder identificar 5 síntomas presentes en el individuo (como mínimo) para poder realizar el diagnóstico. Estos síntomas pueden ser:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej. se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej. se le ve lloroso).

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más de un 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Dos cuestiones importantes a destacar sobre este primer criterio:

1) los síntomas deben haber estado presentes durante el mismo período de dos semanas, y representar un cambio del funcionamiento previo. La inclusión de este requisito se da para diferenciar un episodio de una fluctuación del ánimo transitoria que experimentan casi todos los individuos en ocasiones. Además, estos síntomas deben estar presentes casi todos los días para poder ser considerados. Una excepción a esto, sin embargo, es el caso de las ideas de muerte. Estas sólo deben aparecer de ocasionalmente. En el caso de un intento de suicidio o plan específico, aunque haya sido solo una vez, es considerado como un síntoma más.

2) Uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido (síntoma 1), o disminución del interés o del placer (síntoma 2).

El segundo criterio, el B, es un criterio que vamos a encontrar en todos los capítulos del DSM-5. En este se debe cumplir que los síntomas estén causando un malestar clínicamente significativo al individuo, o un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. Algo importante a destacar es que el episodio debe representar un cambio evidente del nivel usual de desempeño de la persona. En algunos casos puede que el paciente identifique este cambio, o que se requiera de familiares o amigos para informar.

El tercer criterio, el C, indica que el episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Si hasta acá se pudo identificar todo lo que el manual solicita para hacer el diagnóstico, se estará frente a un episodio depresivo mayor. Este se va a diferenciar de un Trastorno depresivo mayor. ¿Cuál es la diferencia? Por ejemplo, podemos diagnosticar un episodio depresivo mayor en el contexto de un Trastorno bipolar. En el criterio D se indica que el episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Además, en el criterio E, se describe que nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco. Si se cumplen estos últimos dos criterios, podemos afirmar que estamos hablando de un Trastorno depresivo mayor.

Resumiendo: para poder diagnosticar un Trastorno de depresión mayor, debemos encontrar 5 de los 9 síntomas del criterio A, que se den por un mínimo de dos semanas, que alguno de estos sea la pérdida del interés/placer, o un estado de ánimo deprimido. Todo esto debe generar un malestar clínicamente significativo, y no deberse a los efectos fisiológicos de una sustancia o afección médica. Además, este episodio no debe darse en el contexto de otro trastorno.

Luego de haber ubicado los criterios correspondientes, debemos especificar si es la primera vez que el paciente ha obtenido este diagnóstico o si se trata de un episodio recurrente (con un mínimo de dos meses entre cada episodio), la gravedad del mismo (leve, moderado, grave), si cuenta con características psicóticas, y si se encuentra en remisión parcial o total.

Referencias

Abramson, L. Y., Seligman, M. E. P. & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology* 87, 49–74.

American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

Bebbington, Paul (1985). Three cognitive theories of depression. *Psychological Medicine*, 15(4), 759– doi:10.1017/s0033291700004992

Beck, A. T.(1967). Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects. New York: Hoeber.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.

Dattani, Saloni; Ritchie, Hannah and Roser, Max (2019) Mental Health. Prevalence by mental and substance use disorder. Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/mental-health' [Online Resource] <https://www.psyciencia.com/trastornos-mentales-en-el-mundo-graficos/>

Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*, 64(3), 327-337.

Kessler, R. C., Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. (2003) The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. Jun 18; 289 (23): 3095-105. [https://doi: 10.1001/jama.289.23.3095](https://doi.org/10.1001/jama.289.23.3095). PMID: 12813115.

Lewinsohn, P.M. (1975). The behavioral study and treatment of depression. En M. Hersen, R.M. Eisler y P.M. Miller (dirs.), *Progress in behavior modification*, vol. 1 (pp. 19-65). Nueva York: Academic Press

Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., ... & Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American journal of psychiatry*, 156(5), 675-682.

Mineka, S., & Kihlstrom, J. F. (1978). Unpredictable and uncontrollable events: a new perspective on experimental neurosis. *Journal of abnormal psychology*, 87(2), 256.

Morrison, J. (2015). *DSM-5® Guía para el diagnóstico clínico*. Editorial El Manual Moderno.

Murray, C.J.L. & Lopez, A.D. (1996) The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Harvard School of Public Health, Boston.

National Institute for Health and Care Excellence- NICE (2022) Depression in adults: treatment and management. London: Jun 29. (NICE Guideline, No. 222.) Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583074/>

Polanczyk, G., Caspi, A., Williams, B., Price, T. S., Danese, A., Sugden, K., ... & Moffitt, T. E. (2009). Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Archives of general psychiatry*, 66(9), 978-985.

Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2001). Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS spectrums*, 6(8), 663-670.

Richards, D. (2011) Prevalence and clinical course of depression: A review, *Clinical Psychology Review*, Volume 31, Issue 7, Pages 1117-1125, ISSN 0272-7358, <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.004>.

Sadock, B. & Sadock V. (2009) Sinopsis de Psiquiatría. Barcelona: Wolters Kluwer; p. 528.

Sartorius, N. (2001) The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry*; 62 (suppl 15): 8-11.

Stagnaro, Juan Carlos; Cía, Alfredo; Vázquez, Nestor R; Vommaro, Horacio; Nemirovsky, Martín; et al. (2018) Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina; *Polemos; Vertex*; 29; 142; 275-299

Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric clinics*, 35(1), 51-71.

Seligman, M.E.P. (1975). Helplessness: On depression, development, and death. San Francisco: Freeman

Vázquez, F., Muñoz, R., & Becoña, E. (2000). Depresión: diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX. *Psicología conductual*, 8(3), 417-449.

World Health Organization (2004) Global burden of disease: 2004 update. Geneve: WHO Library.