

11262



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
"RAMON DE LA FUENTE"**

**"DIFERENCIAS EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
ANTIDEPRESIVO, SEGUN EL SEXO"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

P R E S E N T A:

DRA. MONICA FLORES RAMOS

TUTOR: DR. CARLOS BERLANGA CISNEROS

MEXICO, D. F.

2005

m 345861



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

A Benjamín y Dalia

Con amor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Monica Flores Ramos

FECHA: 6/30/2005

FIRMA: 

*Un agradecimiento especial al
Ing. José Cortés Sotres
Por su asesoría*

y

*A todos los pacientes
que aceptaron participar en este estudio.*

INDICE

1.- INTRODUCCION	2
1.1 Epidemiología de la depresión	2
1.2 Etiología de la depresión	4
1.3 Diferencias de género en el curso y sintomatología de la depresión	11
1.4 Ciclo reproductivo y depresión en la mujer	14
1.5 Hormonas y depresión	17
1.6 Comorbilidad	19
1.7 Diferencias de género en la farmacocinética y farmacodinamia	20
1.8 Diferencias de género en depresión e implicación en el tratamiento	21
1.9 Reboxetina y Citalopram	25
2.- JUSTIFICACIÓN	27
3.- OBJETIVOS e HIPÓTEIS	29
4.- METODOLOGÍA	30
4.1 Diseño del estudio	30
4.2 Población	30
4.3 Instrumentos de medición.	32
4.4 Procedimiento.	35
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
6.- RESULTADOS	40
7.- DISCUSIÓN	49
8.- CONCLUSIONES	53
9.- BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUCCIÓN.

Epidemiología de la depresión.

La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, la prevalencia reportada de dicho trastorno en un estudio internacional fue de 3.8 a 9.9% en la población general (69). Otro estudio (106), reporta una prevalencia en el rango de 4.6 a 8.8%. Las cifras encontradas en nuestro país son concordantes con los estudios internacionales, en 1999 la prevalencia se estimó en un 12% en la Ciudad de México, en adultos de 18 a 65 años de edad (16). En la mayoría de los casos la depresión es recurrente y se caracteriza por frecuentes remisiones y exacerbaciones (38); aproximadamente un 50% de los pacientes que se recuperan de un primer episodio presentaran un nuevo episodio en un período de un año. La depresión ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud como una entidad altamente incapacitante (78) y contribuye a la mortalidad de pacientes por enfermedad médica, tabaquismo o suicidio. En este último aspecto, se sabe que de los pacientes que no reciben tratamiento, un 15% puede consumir el suicidio.

Las diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia y presentación de diversos trastornos psiquiátricos han sido descritas en diversas publicaciones (97). Sin embargo, el trastorno más estudiado al respecto es el trastorno depresivo mayor (29, 59, 60). Es bien conocida la preponderancia del trastorno depresivo mayor en el sexo femenino, las mujeres tienen un riesgo de presentar el trastorno a lo largo de la vida alrededor del 20%, mientras que este porcentaje disminuye hasta el 10% en el caso de los hombres (94). Los estudios epidemiológicos demuestran rangos mayores en la prevalencia de la depresión en mujeres, sobre todo en la edad reproductiva, en

comparación con los hombres. De acuerdo a la *National Comorbidity Survey* (57), la prevalencia de depresión en las mujeres estadounidenses es de 21.3% en comparación con 12.7% de prevalencia en hombres. Así mismo, el estudio del *Epidemiologic Catchment Area* (ECA) del *National Institute of Mental Health* (NIMH), encontró que la tasa de depresión en mujeres de 18 a 24 años, 25 a 44 años y 45 a 64 años fue de 3%, 4% y 3%, respectivamente; mientras que la tasa en hombres de las mismas edades fue de 1.5%, 2% y 1%, respectivamente (93). Esta proporción mujer: hombre de alrededor de 2 a 1, se mantiene en diversas series de poblaciones estudiadas (30, 81, 111). Por ejemplo, en un estudio conducido por Weissman y colaboradores (110), compararon las tasas/100 de trastornos afectivos en los Estados Unidos, Canadá, Alemania y Nueva Zelanda con entrevistas estructuradas, según el sexo, encontrándose una proporción mujer:hombre fluctuando desde 1.7:1 hasta 3.4:1. Los datos en México son concordantes con los encontrados en publicaciones de otros países, Caraveo-Anduaga y colaboradores (16) reportaron en 1999 que los trastornos afectivos afectan con mayor frecuencia a las mujeres, siendo la razón de morbilidad específica para depresión de 2.5 mujeres por cada hombre.

En cuanto a la edad de presentación, se observa un incremento de los cuadros depresivos en mujeres durante la pubertad, y es a partir de esta etapa en que se establece la proporción mujer:hombre de 2:1, manteniéndose así hasta el fin de la etapa reproductiva femenina (5). La tasa de depresión en mujeres aumenta entre los 11 y 13 años de edad, siendo este incremento mucho más importante que el observado en los varones de la misma edad (21, 73). Fava y colaboradores (34) encontraron en un estudio en el que participaron 135 hombres y 261 mujeres que la edad de inicio de los episodios depresivos en las mujeres fue 22.0 ± 11.9 años y en los hombres fue $25.1 \pm$

12.0 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La mayor tasa de depresión mayor se sitúa entre los 25 y 45 años de edad.

Los datos encontrados en los estudios epidemiológicos podrían estar influidos por la duración de los episodios depresivos y la expectativa de vida mayor en la mujer, así como por aspectos sociales y culturales (29). Sin embargo, en una muestra no clínica de 965 sujetos bajo seguimiento durante seis años (24) se observó que en individuos sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica, los sujetos menores de 40 años desarrollaban un episodio depresivo en una frecuencia tres veces mayor que los sujetos de más de 40 años, y que las mujeres tenían aproximadamente el doble de probabilidad de desarrollar depresión, independientemente de la edad. En esta muestra se observó que los problemas de pareja, el ambiente rural y el nivel educativo elevado incrementaban la posibilidad de sufrir depresión en el sexo femenino. Los autores concluyen que podemos considerar a la edad menor de 40 años y al sexo femenino como los predictores de riesgo más importantes para el desarrollo de depresión.

Etiología de la depresión.

Es conocido el hecho de que la depresión es una entidad con etiología multifactorial, en donde se incluyen factores psicológicos, sociales y biológicos. Akiskal y McKinney (2) proponen que *“una multitud de factores predisponentes confluyen en el cerebro, ó una vía final común psicobiológica, resultando en un desarreglo funcional, reversible, de los mecanismos neurofisiológicos de refuerzo, que se manifiestan en una conducta depresiva”*. Podemos considerar que este modelo es el más satisfactorio en la actualidad, debido a que logra integrar las diferentes hipótesis de la etiología de la depresión.

Dentro de los factores psicológicos y sociales relacionados con depresión se encuentran el nivel socioeconómico, el estado civil, las formas de afrontamiento, entre otros. Dichos factores serán abordados posteriormente con una perspectiva de género. Las teorías biológicas de la etiopatogenia de la depresión son variadas y serán comentadas brevemente a continuación ya que tienen importancia para la comprensión de los efectos del tratamiento farmacológico. Así mismo, se abordará el enfoque con relación al sexo femenino y a la interrelación entre hormonas sexuales y depresión.

Teorías neurobiológicas de la depresión.

De acuerdo a Nemeroff (79) la patofisiología de la depresión consiste en cambios funcionales de los sistemas neuroendócrinos y de neurotransmisión, tales como las monoaminas y el eje hipotálamo hipófisis adrenal.

En la actualidad se sabe que la depresión esta relacionada con alteraciones en las monoaminas, principalmente la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. De estas, las dos primeras se han estudiado con mayor amplitud. Se piensa que cada una de estas aminas participa en la etiología de la depresión (42).

Algunos estudios que apoyan la teoría monoaminérgica son los que se enfocan en el estudio del impacto de la disminución abrupta de los niveles plasmáticos de triptófano en el ánimo. Delgado y Moreno (28), realizaron un estudio que demostró que en sujetos sanos no existe un cambio importante en el ánimo después de la depleción de triptófano; mientras que en pacientes con cuadros depresivos en remisión la depleción de triptófano ocasiona una exacerbación de la sintomatología depresiva. Al parecer este efecto es más evidente en las mujeres que en los hombres.

En cuanto a la serotonina, algunos estudios han observado que en pacientes deprimidos los transportadores de serotonina se encuentran disminuidos, los estudios de imágenes y post mortem confirman este hallazgo. Así mismo, Lesch y colaboradores (70), han encontrado que existen variantes alélicas en el gen del transportador de serotonina en pacientes con ansiedad y depresión unipolar. Un hallazgo importante con respecto a diferencias de género es el de Nishizawa (80), quien reportó que la síntesis de indolamina es 52% mayor en mujeres que en hombres. Así mismo en los estudios de reto con D-fenfluramina se observa una liberación de prolactina mayor en las mujeres que en los hombres después de una dieta libre de triptófano (108). Por otro lado, un estudio (75) de imágenes cerebrales que examinó la disponibilidad de los receptores serotoninérgicos 1A, encontró que existe una disminución a mayor edad de la disponibilidad de dichos receptores, siendo esto más importante en el sexo masculino.

El papel de la noradrenalina en la depresión ha sido estudiado desde diversas perspectivas, existen teorías que se enfocan en este neurotransmisor tales como: una disminución en su liberación o producción, un incremento en la actividad de los receptores α_2 adrenérgicos y una disregulación en el sistema noradrenérgico, con sensibilidad disminuida del receptor post sináptico (19). Los estudios de depleción de catecolaminas, realizados con α metil paratiroxina (AMPT), muestran que en sujetos sanos existen cambios mínimos en el estado de ánimo al aplicárseles esta sustancia. Sin embargo; en pacientes con cuadro depresivo en remisión la aplicación de AMPT produce una recaída en el cuadro depresivo (28).

En mujeres que presentaron tristeza post parto (también llamada *maternity blues* o tristeza de la maternidad), se encontraron niveles séricos de epinefrina y norepinefrina significativamente más bajos en los días sintomáticos que en los días previos o posteriores a la presentación del cuadro

depresivo. Así mismo, en mujeres que presentaron dicho cuadro, se observó que tenían una capacidad significativamente mayor de adrenorreceptores α - 2 plaquetarios que en mujeres que nunca presentaron tristeza post parto. En general, el número de adrenorreceptores α -2 disminuye después del parto acorde con la caída de los niveles circulantes de estrógenos y progesterona (74).

Los factores endocrinos relacionados con la depresión han sido motivo también de múltiples estudios, sobre todo en cuanto se refiere a la hiperactividad del eje pituitario adrenocortical y la respuesta disminuida de la tirotrópina (TSH) después de la infusión de hormona liberadora de tirotrópina, que al parecer ambos sistemas se encuentran bajo un control común (45).

Factores involucrados en la etiología de la depresión en la mujer.

Existen diversas teorías para explicar las diferencias de género en la prevalencia de la depresión, que incluyen tanto aspectos biológicos como psicosociales, así como la presencia de algunos factores que podrían ocasionar un sesgo en la detección que se han llamado “artefactos” (57). Dentro de los aspectos que se han considerado como **artefactos** encontramos el hecho de que las mujeres buscan ayuda con mayor frecuencia y que manifiestan más sintomatología depresiva que los varones, además, se ha observado que los médicos realizan el diagnóstico de depresión en las mujeres con más frecuencia, por lo que podría existir un sesgo de diagnóstico (59). Otros factores considerados artefactos son los procedimientos de medición, el efecto del recuerdo y el hecho de que las mujeres suelen reportar más síntomas depresivos cumpliendo más fácilmente con los criterios diagnósticos de depresión (89) Sin embargo, la consistencia de los hallazgos en las diferentes clases sociales y culturas, y en las muestras comunitarias y estudios clínicos, nos hacen pensar que la diferencia en la prevalencia de la depresión no es

debida a “artefactos” (63). Las **explicaciones psicosociales** están fundamentadas en dos componentes principales: el primero es que la mujer es más dependiente y tiende a internalizar más el sufrimiento. El segundo es que en la mayoría de las estructuras sociales el papel de la mujer no es tan valorado como el papel de los hombres (86). Las **explicaciones biológicas** se basan en diferencias en la estructura y función cerebral entre hombres y mujeres, lo que incluye al sistema neuroendocrino y los neurotransmisores (60), factores genéticos y el ciclo reproductivo de la mujer (31). Se sabe que los cambios en los niveles hormonales en determinadas etapas de la vida reproductiva de la mujer, influyen en la presentación de cuadros afectivos. Podemos citar como ejemplo, que la deficiencia de estrógenos durante la menopausia puede llevar a un incremento en el riesgo de depresión en la mujer (49). De acuerdo a Parker y colaboradores (88), existe un efecto primario de las hormonas gonadales que originan hiperactividad sobre el sistema límbico, que predispone a las mujeres a presentar más cuadros de trastornos afectivos y ansiosos que los hombres.

Numerosos factores de riesgo se han estudiado para explicar las diferencias de género en la prevalencia de la depresión (23), pero como se mencionó previamente los estudios epidemiológicos indican que la edad y el sexo son dos factores de riesgo independientes para el desarrollo de depresión mayor. El nivel socioeconómico es un factor de riesgo que predice la prevalencia de depresión a lo largo de la vida y a los 12 meses (29), usualmente la prevalencia de la depresión es menor a mayor nivel socioeconómico. Sin embargo, en una muestra de pacientes amplia (109), se observó que la diferencia de género en la prevalencia de los trastornos emocionales persiste después de controlar para nivel socioeconómico, “*rol social*” y ocupación.

En un estudio en el que participaron pacientes con depresión doble o crónica (61) se observó que las mujeres con dichos diagnósticos eran más jóvenes que los hombres y con menor frecuencia se encontraban casadas. Por otro lado, la historia familiar de trastornos afectivos era más frecuente en las mujeres con depresión doble o crónica que en los hombres con los mismos diagnósticos. En cuanto al estado civil, otro investigador (23) sugiere que el hecho de estar casadas puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de depresión, debido al incremento en las demandas sociales para la mujer. Así mismo, se ha visto que la presencia de un hijo pequeño es también un riesgo para depresión en las mujeres, particularmente cuando la madre tiene dificultad para cubrir todas las necesidades del niño (63).

Se ha puesto especial atención a los efectos ocasionados por la separación de los padres en la infancia, el abuso físico y sexual. Sin embargo, las diferencias de acuerdo al sexo en la asociación entre experiencias adversas en la infancia y la depresión han sido poco estudiadas. Las evidencias disponibles sugieren que las experiencias traumáticas tempranas pueden ser en parte responsables de la preponderancia femenina en las tasas de depresión, ya que las mujeres se encuentran en mayor riesgo de sufrir algunos eventos (por ejemplo, abuso sexual) y parecen ser más sensibles a los efectos depresogénicos de estas experiencias (107). Incluso, se ha propuesto que podría existir un efecto “*Kindling*” de los eventos estresantes para el desarrollo de un episodio depresivo; de acuerdo a Kendler y colaboradores (54) después de nueve episodios depresivos, la exposición a eventos estresantes y el riesgo de depresión mayor declina progresivamente, por lo que sugiere que efectivamente existe un efecto *kindling*, pero con un umbral de respuesta.

Un estudio reciente (56) procura integrar los factores que llevan al desarrollo de un cuadro depresivo en las mujeres, a través de un análisis de

diferentes factores causales. Los autores incluyeron 18 variables para examinar, que fueron agrupadas en cinco grupos y encontraron que el modelo que contempla las siguientes cinco variables es el que mejor explica el desarrollo de un cuadro depresivo: Ambiente familiar alterado, neuroticismo, autoestima, apoyo social y abuso de sustancias ($\chi^2 = 5,074.4$ gl = 1.6). Los resultados sugieren tres trayectorias principales que conducen a la depresión mayor: la internalización, la externalización y las adversidades.

Factores genéticos.

A pesar de las diferencias en la prevalencia de los trastornos afectivos entre hombres y mujeres, no se ha demostrado una contribución genética al incremento en el riesgo de sufrir depresión. En un estudio de agregación familiar, Merikangas y colaboradores (76) observaron que a pesar de la existencia de una prevalencia mayor de depresión en los familiares de las mujeres que en los familiares de los hombres con depresión, no se podía atribuir este hallazgo a la presencia de una mayor carga genética para depresión en las mujeres. Kendler y Prescott (53) encontraron que a pesar de que la correlación en depresión mayor en pares de gemelas mujeres era ligeramente mayor que esta correlación en pares de gemelos hombres, el modelo con mejor ajuste sugería un grado de labilidad genética igual en hombres y en mujeres para sufrir depresión. Los mismos autores (53) reexaminan a sus pacientes y utilizan un modelo diferente para ganar poder estadístico, llegando a la conclusión de que los genes que tienen influencia en el riesgo para sufrir depresión en los dos sexos, están correlacionados pero no necesariamente son los mismos. Además, en el mismo estudio los autores encuentran que sí utilizamos una definición amplia de la enfermedad, más que criterios estrechos, los factores genéticos juegan un papel mayor en la

etiología de la depresión. Otro estudio (9), concuerda con el hallazgo de que la labilidad genética para sufrir depresión es igual entre hombres y mujeres.

Diferencias de género en el curso y la sintomatología de la depresión.

En cuanto al curso longitudinal y la gravedad de la depresión, existen hallazgos contradictorios con respecto a las diferencias entre hombres y mujeres, algunos estudios demuestran diferencias en cuanto a la edad de inicio, la gravedad de la sintomatología y la aparición de recurrencias mientras que otros no apoyan dichos hallazgos. Se ha observado que durante la infancia la prevalencia de depresión es similar entre hombres y mujeres; sin embargo, en la adolescencia ocurre un dramático cambio llevando a las mujeres a tener rangos de depresión del doble al de los hombres. Este efecto podría deberse a una mayor necesidad de afiliación en las mujeres, combinada con los cambios de la adolescencia que hacen que los eventos negativos de la vida disparen los cuadros depresivos (26). De acuerdo a algunos estudios (14) las mujeres tienden a presentar su primer episodio depresivo más jóvenes que los hombres, por lo general durante la adolescencia. Ernst y colaboradores (33) sugieren que el promedio de duración de los episodios depresivos es mayor en las mujeres y los períodos de remisión son más cortos. Sin embargo, en un estudio prospectivo, naturalístico, con entrevistas estructuradas del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, estos hallazgos no fueron confirmados. En este estudio, dirigido por Simpson y colaboradores (99), se observó que no existían diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de recuperación y de recurrencia o en la severidad de los episodios depresivos de acuerdo al género. Kuehner (64), estudió a una cohorte de 179 pacientes, seguidos durante 7 meses después de ser dados de alta, y observó que el género femenino es un predictor significativo de recaída; mientras que

Coryell (23) reporta lo contrario. Por su parte, Kornstein (61) concluye en un estudio realizado con 235 varones y 400 mujeres con depresión doble o crónica, que la cronicidad de la depresión parece afectar más seriamente a las mujeres que a los hombres, lo que se manifiesta con una edad de inicio menor, más historia familiar de trastornos afectivos, más síntomas reportados y peor calidad de vida. Otros autores (95) reportan que no existen diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la gravedad de la sintomatología y la discapacidad funcional; esto es apoyado por otro estudio (116) de 18 meses en que se investigó si el género de los pacientes deprimidos era una variable determinante en las actitudes disfuncionales, eventos de vida y soporte social, llegando los autores a la conclusión de que no existen diferencias significativas en estos aspectos entre hombres y mujeres.

Carter (18) realizó en 1999 un trabajo con el objetivo de analizar las diferencias de género en las manifestaciones clínicas de la depresión y encontró que las mujeres deprimidas reportan con mayor frecuencia aumento en el apetito, aumento de peso, apetencia por carbohidratos y mayor expresión de la sintomatología emocional que los hombres. Otro estudio (62) llevado a cabo en pacientes con depresión crónica, reportó que las mujeres presentan con mayor frecuencia ansiedad, aumento de apetito y de peso. Otros síntomas que se han observado con mayor frecuencia en las mujeres son retardo psicomotor (61), ideas de culpa y desesperanza (3) y múltiples quejas somáticas. En el sexo masculino, en cambio, se reportan con mayor frecuencia síntomas como disminución de peso, incapacidad para llorar, sensación de fracaso, auto crítica, auto desaprobación y enfoque hacia el trabajo y la actividad. En cuanto a la conducta no verbal, también se han encontrado diferencias de género, siendo las mujeres quienes muestran más conductas socialmente interactivas, y dentro de estas conductas, se manifiestan principalmente hostilidad no verbal y conductas sumisas y dependientes (105).

Respecto a los tipos de depresión, algunos resultados sugieren que la depresión atípica y el trastorno afectivo estacional son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, en una proporción de 3 a 1 (68). Silverstein (98), investigó la diferencia en la prevalencia de depresión somática y depresión pura entre hombres y mujeres. La depresión somática se caracteriza por fatiga y alteraciones del sueño y del apetito, mientras que en la depresión pura se cumplen los criterios diagnósticos, pero no están presentes dichos síntomas somáticos. Las mujeres presentaron una prevalencia mayor de depresión somática que los hombres, pero no de depresión pura. Por otro lado, el tipo de sintomatología depresiva que se observa con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres puede corresponder a los síntomas más observados en la depresión post parto, el período perimenopáusico y la fase lútea en pacientes con trastorno disfórico premenstrual, por lo que se supone que podría estar mediada por algunos factores hormonales y corresponde a la llamada “depresión atípica”. Benazzi (7) encontró en una muestra de 511 pacientes con depresión bipolar y unipolar, que las mujeres con depresión de inicio después de los 40 años tenían significativamente menor duración de los episodios, menos recurrencias, menos síntomas atípicos y más depresión unipolar que bipolar, en comparación con las mujeres que tenían episodios depresivos antes de dicha edad.

La diferencia entre hombres y mujeres en las tasas de suicidio en pacientes deprimidos ha sido bien identificada. Aunque las mujeres intentan el suicidio con mayor frecuencia, la tasa de suicidios consumados es mayor en los hombres (47), probablemente porque éstos tienden a usar métodos más letales y con menor frecuencia buscan ayuda para la depresión. Se ha visto que los factores de riesgo para suicidio difieren significativamente en cuanto al sexo y que las diferencias de género no pueden ser explicadas porque exista una exposición diferente a los factores de riesgo conocidos (90).

Otra diferencia que se ha observado entre hombres y mujeres en cuanto a la depresión, se relaciona con la forma de evaluación clinimétrica. Se ha observado que las mujeres tienen puntuaciones significativamente mayores en las escalas de medición de la depresión, tanto en las aplicadas por el clínico (60, 102) como en las autoaplicables (36, 112). Aunque también se ha reportado que no existen diferencias en cuanto al Inventario de depresión de Beck (BDI)(102) o en cuanto a la escala de Hamilton de depresión de 17 reactivos (HAM-D 17) (36).

Ciclo reproductivo y depresión en la mujer.

Un factor que apoya con fuerza el papel de las hormonas sexuales en la depresión de la mujer es la relación que existe entre las funciones reproductivas y la sintomatología afectiva. Los cambios hormonales que se producen durante el período premenstrual, el embarazo, el post parto y la perimenopausia son un factor desencadenante de trastornos afectivos. Estos cambios también pueden producirse con la administración hormonal exógena o con la supresión hormonal inducida por ooforectomía bilateral.

Es importante considerar la influencia del ciclo menstrual en el curso de la depresión en la mujer. En la fase premenstrual se incrementa el riesgo de iniciar un episodio depresivo o de agravarse alguno ya presente (83). Además, la exacerbación premenstrual de la depresión puede resultar en mayor severidad de los síntomas depresivos ya presentes, aparición de nuevos síntomas (como ansiedad o irritabilidad) y pérdida del control de los impulsos agresivos y suicidas. Las admisiones a hospitales psiquiátricos y los intentos suicidas, de las pacientes mujeres, se producen con mayor frecuencia en el período premenstrual (1).

Pese a la creencia que anteriormente existía de que el embarazo era “protector” para el desarrollo de episodios depresivos, en la actualidad se sabe que aproximadamente un 20% de las mujeres presentan síntomas depresivos durante este período y cerca del 10% cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor (83).

El período post parto es otra etapa de vulnerabilidad a la presencia de síntomas afectivos en la mujer. Durante los días posteriores al nacimiento de sus hijos, aproximadamente el 50% de las mujeres, experimentan una emotividad especial caracterizada por episodios de llanto y labilidad emocional, así como ansiedad, confusión leve y tristeza. Este cuadro se ha denominado “tristeza de la maternidad” o “tristeza post parto” y suele comenzar dos o tres días después del parto, su duración generalmente no es mayor a 15 días y suele resolverse de forma espontánea. Aunque en la mayoría de los casos se trata de un trastorno leve y autolimitado, en algunas ocasiones puede suponer el inicio de un trastorno depresivo (84).

El primer episodio depresivo en muchas mujeres se presenta en el período post parto, mientras que en aquellas mujeres con antecedente de episodios depresivos existe un incremento notable en el riesgo de sufrir un nuevo episodio depresivo durante esta etapa. Frank y colaboradores (36) reportaron que el 33% de un grupo de mujeres con depresión recurrente que tenían niños habían experimentado por lo menos un episodio depresivo post parto. La incidencia de la depresión post parto se reporta desde un 8 a un 28%, tanta variabilidad podría explicarse por las diferentes metodologías usadas en los estudios de investigación (67). A pesar de que algunos autores refieren que la incidencia de la depresión en el post parto es igual a la incidencia a lo largo de la vida, existen estudios (25) que avalan que el riesgo de padecer depresión en este período es del doble que en cualquier otro período de la vida. El principal predictor de la depresión post parto es la historia de episodios

depresivos previos, se ha observado que la depresión postparto afecta a un 10 a 15% de las mujeres que son madres por primera vez y el riesgo incrementa a 25 a 35% en mujeres con antecedentes de episodios depresivos, y a 50% en mujeres que han sufrido un episodio depresivo de inicio en el post parto (82). El hecho de que la prevalencia de este trastorno sea similar en todos los grupos sociales (115), apoya la teoría de que existen factores biológicos, probablemente hormonales, que desencadenen la sintomatología depresiva.

Otro período en el cual puede presentarse sintomatología afectiva en las mujeres es la perimenopausia. Este período se caracteriza por la disminución gradual de las concentraciones estrogénicas que se correlaciona clínicamente con un rango elevado de depresión. Se ha observado que la terapia de sustitución hormonal en pacientes con este problema disminuye los síntomas depresivos por sí misma o puede ser un coadyuvante útil en el tratamiento antidepresivo (7, 20). Campbell (15), estudió el efecto de los estrógenos en los síntomas somáticos y psicosociales en 124 mujeres que se encontraban en la perimenopausia y observaron que el tratamiento con 1.25 mg diarios de estrógenos mejoró significativamente el humor en 4 meses de tratamiento. Sin embargo, Iatrakis (46) no pudo replicar estos hallazgos en un período de 6 meses. Quizá la contradicción se deba a la metodología de los estudios ya que un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo llevado a cabo por Soares y col (100), reportó que el uso de 17- β Estradiol (a dosis de 100 μ diarios) es significativamente más efectivo que el placebo en el tratamiento de los síntomas afectivos y somáticos de mujeres deprimidas en la perimenopausia. Este estudio tiene la gran ventaja de que definió claramente el estado hormonal de las pacientes participantes. Algunas revisiones con respecto a este tema (13, 96) concluyen que el uso de estrógenos como terapia

sustitutiva parece mejorar los síntomas depresivos en pacientes perimenopáusicas que no cumplen todos los criterios para depresión mayor.

Hormonas y depresión.

El hecho de que las hormonas gonadales juegan un papel importante en el ánimo y los trastornos afectivos se conocen desde hace muchos años, sin embargo no es fácil probar esto de forma científica (85) y determinar la vía a través de la cual las hormonas actúan sobre la afectividad. Sin embargo, se sabe que en la serotonina esta involucrada en la patofisiología de la depresión, y el hecho de que los estrógenos regulan una serie de componentes del sistema serotoninérgico tanto en ratas como en humanos, nos hace pensar que este podría ser el mecanismo involucrado en los trastornos afectivos.

En el cerebro de la rata se han observado algunos efectos de la administración de estrógenos tales como disminución en la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT1 e incremento en la densidad de los receptores 5-HT2 en la corteza frontal, núcleo accumbens, corteza cingulada y corteza olfatoria; también se ha observado que en las células del rafé, los estrógenos incrementan la serotonina (101). Biegon y McEwen (9, 72) proponen que los estrógenos tienen un efecto bifásico sobre los receptores serotoninérgicos 1: actúan de forma inmediata modificando la disponibilidad de los receptores serotoninérgicos y ejercen un efecto lento sobre los mismos, interactuando con los receptores estrogénicos intracelulares. A la inversa, los neurotransmisores catecolaminérgicos modulan la captación y unión del estradiol en áreas cerebrales específicas (104), incluso los estudios bioquímicos muestran que los receptores esteroides están inervados por neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas (32). Por lo tanto, podemos

suponer que la relación entre los neurotransmisores y las hormonas sexuales se da en ambos sentidos.

Los estudios en animales con dimorfismo sexual, sugieren que existe un aumento en la actividad serotoninérgica en el cerebro de la rata hembra, lo que se infiere por el incremento en los niveles de serotonina y sus metabolitos, aumento en la sensibilidad al síndrome serotoninérgico e incremento en la síntesis de serotonina (96). Por otro lado, los estudios realizados en animales castrados, han demostrado que la imipramina induce una disminución en la unión a los receptores 5-HT₂ en ratas hembras, que es dependiente de la presencia de esteroides sexuales (51). De la misma manera, la unión a receptores β -adrenérgicos también se ve afectada por la presencia de hormonas sexuales. La administración de testosterona o estradiol, puede revertir los efectos ocasionados por la castración de los animales; sin embargo, la administración de dehidrotestosterona (DHT) no lo hace (52). Esto sugiere que son los receptores estrogénicos más que los androgénicos los que median esta respuesta, ya que una cantidad significativa de testosterona es aromatizada a estrógenos, mientras que una cantidad muy pobre de DHT se metaboliza a estrógenos.

Los estudios clínicos sugieren que algunos cambios afectivos están relacionados con el ciclo reproductivo en la mujer, pero no existe consistencia en los resultados de los estudios que tratan de relacionar los cambios en las concentraciones de hormonas sexuales y diagnóstico de trastorno psiquiátrico. En mujeres jóvenes a las que se les realiza ooforectomía se observa que los efectos antidepresivos de los estrógenos son más pronunciados que en mujeres que llegan a la postmenopausia de forma natural. Halbreich y col (41), realizaron un estudio para investigar la influencia de los estrógenos en la actividad serotoninérgica de mujeres postmenopáusicas, mediante la medición

de la respuesta de cortisol y prolactina a la administración de met-clorofenilpiperacina (m-CPP). Observaron que en las mujeres postmenopáusicas dicha respuesta se encuentra disminuida en comparación con la respuesta de mujeres en edad fértil, y que el reemplazo estrogénico incrementa la respuesta hormonal. Podríamos entonces asumir que la terapia de reemplazo estrogénico disminuye la vulnerabilidad a la depresión aumentando la actividad serotoninérgica en mujeres postmenopáusicas y probablemente, potencie la eficacia de los antidepresivos serotoninérgicos.

Los hallazgos con respecto a la terapia estrogénica para la depresión en mujeres postmenopáusicas, muestran resultados diferentes quizá debido a las diferencias metodológicas. Un estudio abierto, realizado en pacientes postoperadas de ooforectomía bilateral, encontró que las pacientes que recibieron terapia con estrógenos conjugados tuvieron una puntuación significativamente menor en la escala de Hamilton de depresión, al compararse con pacientes sin tratamiento, después de seis meses de seguimiento (17).

Comorbilidad.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con trastorno depresivo tienen al menos un diagnóstico adicional en eje I. Las mujeres deprimidas tienen mayores tasas de comorbilidad que los hombres deprimidos, así como diferentes trastornos comorbidos (10). En relación a estas diferencias, Fava y colaboradores (34), investigaron los trastornos del eje I que se presentaban con mayor frecuencia en comorbilidad con depresión tanto en hombres como en mujeres, encontraron que las mujeres presentan bulimia nervosa y fobia simple con más frecuencia, mientras que los hombres tienen mayor comorbilidad con abuso o dependencia a alcohol y otras sustancias.

Los datos de la Encuesta nacional de comorbilidad y el área de captación epidemiológica (ECA) sugieren que las mujeres tienen mayores rangos de comorbilidad que los hombres, lo que puede complicar la evaluación y el tratamiento. Estos datos muestran que un 51% de las mujeres que presentaban depresión mayor tenían un trastorno comorbido, principalmente trastornos de ansiedad y fobias (58, 93). Simpson (99), concuerda con estos hallazgos y reporta una diferencia significativa entre hombres y mujeres en el reporte de ansiedad somática y fobias, siendo más frecuente en el sexo femenino.

Pocos son los datos con respecto a la comorbilidad en el eje II. Un estudio reportó mayor prevalencia de trastornos de personalidad narcisista, antisocial y obsesivo-compulsiva en hombres deprimidos al compararse con mujeres. Otro estudio encontró mayor frecuencia de trastornos de la personalidad en mujeres, especialmente de tipo dependiente y límite.

Diferencias de género en la farmacocinética y farmacodinamia.

Al momento de considerar un tratamiento farmacológico de un trastorno psiquiátrico siempre es importante considerar las diferencias que existen en la farmacocinética y farmacodinamia, de acuerdo al grupo de edad, género y condiciones médicas concomitantes en los pacientes. Existen razones teóricas para sugerir que los efectos de los medicamentos se relacionan con el género y hay algunos datos clínicos que soportan esta hipótesis para diferentes fármacos psiquiátricos (114).

La absorción de los medicamentos puede estar influida por el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal que, al parecer, en la mujer puede cambiar por efecto de la progesterona. Se ha observado que el vaciamiento gástrico tanto para sólidos como para líquidos era más lento en las mujeres que en los hombres y propuso que esto podía deberse a los efectos

de la progesterona y el estradiol en el tracto gastrointestinal. Se ha visto que el tránsito gastrointestinal es más lento durante la fase lútea, lo que coincide con aumento de los niveles de la progesterona. Por otra parte, la secreción ácida y enzimática del estómago también difiere con respecto al sexo. Grossman (40), encontró que las mujeres secretan menos ácido que los hombres. Como consecuencia, se absorben mejor las sustancias alcalinas como los antidepresivos tricíclicos, las benzodiazepinas y las fenotiacinas, mientras que la absorción de las sustancias ácidas como la fenitoína o los barbitúricos se encuentra disminuida (67).

La distribución de los medicamentos también puede variar de acuerdo a los cambios en el volumen vascular y la distribución del tejido graso que también puede diferir según el género. No existe una información consistente con respecto a las diferencias en el metabolismo de los fármacos.

Se piensa que la fase del ciclo menstrual también puede influir en la biodisponibilidad de los medicamentos a través de otras vías. Por ejemplo, la actividad de la monoamino oxidasa puede estar disminuida por los estrógenos y aumentada por la progesterona. La administración de este tipo de hormonas, por lo tanto podría alterar la actividad de la MAO de la misma manera.

Se ha observado además que las mujeres que toman anticonceptivos orales y una dosis constante de diazepam, presentan mayores efectos sedantes durante la menstruación, por lo que pareciera que la farmacodinamia de las benzodiazepinas cambia de acuerdo a la fase del ciclo menstrual.

Diferencias de género en depresión y su implicación en el tratamiento.

Pese a las diferencias observadas en la prevalencia y presentación del trastorno depresivo entre hombres y mujeres realmente son pocos los trabajos enfocados al estudio de la implicación que dichos factores podrían tener al

momento de la elección de un fármaco antidepresivo. Un meta análisis de 118 estudios (48) examinó la diferencia entre hombres y mujeres en la respuesta a imipramina; en un 53% de los estudios relevantes, los hombres presentaban mayor beneficio con el uso de dicho fármaco que las mujeres, mientras que solamente en el 19% de los estudios ocurría lo contrario; y en un 28% de estos estudios no se encontraban diferencias de género significativas. La tasa promedio de respuesta a imipramina encontrada en este estudio fue de 62% para los hombres y 51% para las mujeres ($\chi^2 = 128$, $df = 60$, $p < .001$).

Otro estudio (27) comparó la eficacia de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO's) según el género, en tres tipos de depresión atípica. Encontró que las mujeres deprimidas con crisis de angustia tenían una respuesta mejor a los IMAO's que a los antidepresivos tricíclicos (ADT). Previamente se había observado que la depresión atípica respondía mejor a este tipo de fármacos, lo que concuerda con la sintomatología depresiva predominante en la mujer. Con anterioridad, Raskin (92) había observado una mejor respuesta en mujeres jóvenes (menores de 40 años) al tratamiento con imipramina que los hombres de la misma edad y las mujeres mayores.

Martényi (71) realizó un estudio doble ciego de 6 semanas de duración, que comparó la eficacia de la fluoxetina y la maprotilina (antidepresivo con efecto inhibitor de la recaptura de noradrenalina) en 106 pacientes con depresión moderada a severa. Observó que ambos fármacos tenían una potencia similar. Sin embargo, al analizar la diferencia en la respuesta según el género, observó una diferencia significativa entre grupos de tratamiento en las mujeres (fluoxetina -17.8; maprotilina -13.9; $p = 0.017$), pero no en los hombres. La diferencia observada en las mujeres se encontró en aquellas menores de 44 años de edad, pero no en mujeres de 44 años o más.

Kornstein (62) examinó las diferencias de género en la respuesta al tratamiento con sertralina e imipramina en pacientes con depresión crónica en un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Incluyó a 235 hombres y 400 mujeres con este diagnóstico, y los siguió durante 12 semanas de tratamiento con alguno de los dos fármacos. Observó que las mujeres respondían mejor a la sertralina que a la imipramina (147 (57%) de 260 vs 61 (46%) de 133) y los hombres presentaban una respuesta más favorable a imipramina que a sertralina (43 (62%) de 69 vs 73 (45%) de 161; $\chi^2 = 4.82$, $df=1$, $p=0.03$). Además, las mujeres que recibieron imipramina respondieron más lentamente a este fármaco y abandonaron con mayor frecuencia el tratamiento. Al separar en el análisis a las mujeres pre menopáusicas de las mujeres post menopáusicas, observó que las mujeres premenopáusicas respondían mejor a la sertralina, mientras que las mujeres post menopáusicas respondían de manera similar a ambos fármacos. Sin embargo, otros estudios han reportado resultados contrarios; el grupo de Quitkin (91), realizó un estudio amplio retrospectivo, con una muestra de 1, 746 pacientes entre 18 y 65 años de edad, y observó que la respuesta entre hombres y mujeres de cualquier edad a tricíclicos o fluoxetina no difería significativamente, únicamente se encontraba una diferencia significativa en la respuesta a IMAOS, siendo las mujeres quienes respondían mejor a dichos fármacos. Al comparar la respuesta entre pacientes menores de 50 años y mayores de esta edad encontró tasas de respuesta similares; la respuesta a placebo tampoco difirió en cuanto al sexo. Wohlfarth y colaboradores (113). realizaron un estudio de 30 ensayos controlados con placebo, que incluían un total de 3 886 pacientes tratados con un compuesto experimental, un antidepresivo tricíclico o placebo, concluyen que no existen diferencias de acuerdo al sexo en la respuesta al tratamiento con tricíclicos, independientemente de la edad. Así mismo, otro estudio reciente (44) que incluyó 292 pacientes de 19 a 65 años

de edad, comparó la respuesta al tratamiento antidepresivo según el sexo en pacientes con depresión predominantemente melancólica. Dicho estudio utilizó clorimipramina como tratamiento de referencia comparada con citalopram, paroxetina o moclobemida. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres en la respuesta a dichos fármacos; los autores atribuyen sus resultados al hecho de que el grupo de pacientes estudiado fue mas homogéneo, contando predominantemente con pacientes que sufrían depresión melancólica, en quienes se ha observado una mayor eficacia de los antidepresivos tricíclicos en comparación con el resto de antidepresivos. Sin embargo, Parker (87) reportó que la eficacia de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina es similar en pacientes menores de 46 años de edad, mientras que a mayor edad existe un aumento en la superioridad de los triciclitos. Esto sugiere que también existe un efecto de la edad en la diferencia de respuesta a fármacos. Joyce y colaboradores (50) encontraron en un estudio comparativo de nortriptilina contra fluoxetina, que los pacientes con depresión melancólica de 40 años o mayores, especialmente los hombres, presentaban una respuesta marcadamente mejor a la nortriptilina que a la fluoxetina. Opuestamente, los pacientes con depresión melancólica en edades de 18 a 24 años, especialmente mujeres, respondían mucho mejor a la fluoxetina.

Debido a lo sugerido por algunos de los estudios previamente mencionados, de que las mujeres responden mejor a los fármacos serotoninérgicos que a los antidepresivos tricíclicos, se ha propuesto que los niveles estrogénicos pueden estar relacionados con la respuesta a fármacos antidepresivos. De hecho, en algunos estudios se ha observado que la adición de estrógenos al tratamiento antidepresivo en mujeres post menopáusicas

incrementa la respuesta. Algunos autores proponen que la ovulación cíclica normal y la liberación estrogénica pueden tener una relevante interacción farmacológica con los antidepresivos serotoninérgicos (71).

Reboxetina.

Es un inhibidor de la recaptura de noradrenalina, cuya efectividad ha sido observada en diversos estudios con pacientes con depresión y /o distimia. Una mejoría clínica significativa, demostrada con una reducción del 50% en la puntuación total de Hamilton, se ha observado con dosis de 6 a 10 mg. Las dosis de 8 a 10 mg nos ofrecen el mayor margen de seguridad, con máxima respuesta y mínimos efectos colaterales (12). Los efectos colaterales que se producen con mayor frecuencia (en más del 15% de los pacientes) son sudoración, visión borrosa, insomnio y sequedad de boca. Se considera que la reboxetina es un fármaco con un perfil reducido de efectos colaterales (81) y los estudios in vitro muestran que no interactúa significativamente con el citocromo P450.

Citalopram.

El citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, que tiene gran afinidad por los receptores 5HT, una afinidad moderada por receptores histamínicos y efecto casi nulo en el resto de receptores. Es absorbido rápidamente por vía oral y su metabolismo es hepático. Tiene una biodisponibilidad del 80 % y su principal metabolito es el desmetil citalopram, que tiene el mismo efecto que el citalopram en el organismo. Su eficacia clínica se ha corroborado en diversos estudios y se recomienda una dosis inicial de 20 mg, aunque algunos pacientes llegan a requerir hasta 60 mg.

Dentro de los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia con la administración de este fármaco encontramos la sudoración, temblor, somnolencia, boca seca, náusea, disfunciones sexuales y aumento de peso. En general es un fármaco bien tolerado (66).

JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia elevada del trastorno depresivo en la mujer, así como algunas teorías que apoyan la interacción entre hormonas y neurotransmisores justifican el estudio de las intervenciones psicológicas y farmacológicas que podrían ser útiles en el tratamiento de esta entidad en el sexo femenino. Recientemente, se ha popularizado el estudio de las diferencias entre hombres y mujeres en prevalencia, curso y presentación del trastorno depresivo y de otros cuadros psiquiátricos. Sin embargo, las implicaciones que esto pueda tener en el tratamiento se han estudiado poco. Las interacciones entre hormonas sexuales femeninas y serotonina, han llevado a estudiar la respuesta a fármacos serotoninérgicos en mujeres. Se ha visto que en algunos tipos de depresión propios del sexo femenino, como la depresión post parto y el trastorno disfórico premenstrual, existe una mejor respuesta a los fármacos serotoninérgicos y mayor tolerancia a este tipo de fármacos en comparación con otros tipos de antidepresivos. Algunos estudios también dan sustento a la teoría de que la respuesta a fármacos serotoninérgicos puede ser mejor en mujeres comparada con la respuesta en el sexo masculino, independientemente del tipo de depresión. Sin embargo, otra gran vertiente en el tratamiento de la depresión son los fármacos noradrenérgicos, pero éstos han sido estudiado poco con respecto a las probables diferencias en eficacia de acuerdo al sexo. Los estudios en animales han mostrado menor susceptibilidad del sistema noradrenérgico a la manipulación hormonal en comparación con el sistema serotoninérgico; pero aún no se conoce cual es la traducción clínica de éste hallazgo y en qué podría afectar al tratamiento antidepresivo. No podemos dejar de tomar en cuenta que los fármacos no son selectivos a un solo tipo de neurotransmisores, en mayor o menor grado pueden tener afinidad

a diversos tipos de receptores; es por esto que en este trabajo, se eligen los fármacos que hasta el momento se sabe que tienen mayor afinidad tanto por receptores serotoninérgicos como por receptores noradrenérgicos.

Las diferencias que se han observado en los estudios previos entre mujeres y hombres en cuanto a la eficacia de los fármacos antidepresivos son predominantes durante el periodo fértil de las mujeres; en la postmenopausia la respuesta en ambos sexos es similar, así como la presentación del cuadro clínico. En este trabajo se incluyen solamente a pacientes entre 18 y 40 años de edad, con el fin de incluir a mujeres en edad fértil.

OBJETIVOS:

Objetivo general: Comparar la respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo entre hombres y mujeres, con un Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) ó un Inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina (ISRA).

Objetivos secundarios:

- Comparar la presencia y tipo de efectos colaterales entre hombres y mujeres con el uso de dos fármacos antidepresivos: serotoninérgicos y noradrenérgicos.
- Compara el tiempo de respuesta al tratamiento antidepresivo entre hombres y mujeres, con un antidepresivo serotoninérgico ó un antidepresivo noradrenérgico.
-

HIPÓTESIS:

- Las mujeres que sean tratadas con fármacos serotoninérgicos presentarán mejor respuesta al tratamiento antidepresivo que las mujeres tratadas con fármacos noradrenérgicos.
- Los hombres presentarán una respuesta similar al tratamiento antidepresivo con fármacos serotoninérgicos y fármacos noradrenérgicos.

METODOLOGÍA.

Diseño del estudio.

Se diseñó un estudio prospectivo, de 8 semanas de duración, doble ciego. De acuerdo a la clasificación propuesta por Feinstein (35) podemos considerar el presente estudio como de escrutinio, longitudinal, de impacto y homodémico.

Población.

Los pacientes fueron reclutados en el servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, que es un hospital de tercer nivel. Todos los pacientes acudieron en el periodo comprendido entre los meses de marzo a diciembre del año de 2002. Dichos pacientes asistieron por voluntad propia en búsqueda de ayuda para los síntomas psiquiátricos que presentaban. Así mismo todos consintieron por escrito participar en el presente estudio después de haberseles informado ampliamente el procedimiento. Los pacientes no recibieron compensación económica por su participación.

El diagnóstico se realizó en el servicio de preconsulta por el médico residente de Psiquiatría de cuarto año, de acuerdo a los criterios clínicos del Manual diagnóstico y estadístico de los trastorno mentales, cuarta edición (DSM-IV) y por medio de la aplicación de una entrevista estructurada (MINI). Todos los pacientes que tenían el diagnóstico de Trastorno depresivo mayor de acuerdo dicha entrevista y a los criterios diagnósticos del DSM-IV, fueron enviados al médico responsable de este proyecto. Dentro de las especificaciones del trastorno depresivo mayor según el DSM-IV, únicamente se excluyó la presencia de síntomas psicóticos y episodio actual en remisión

parcial. Posteriormente, se verificó que los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión al estudio y no tuviesen algún criterio de exclusión, de acuerdo a las especificaciones que a continuación se presentan.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de 18 a 45 años de edad.
- Con criterios diagnósticos de Trastorno depresivo mayor sin síntomas psicóticos, según el DSM-IV.
- Con una calificación inicial de 18 o más puntos en la escala de Hamilton de depresión de 21 reactivos.
- Mujeres con ciclos menstruales regulares (24 a 35 días).
- Que sepan leer y escribir.
- Que den su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que han tenido más de 2 episodios depresivos tratados farmacológicamente o con depresión crónica resistente a farmacoterapia.
- Pacientes con antecedentes de cuadros maníacos, hipomaníacos o mixtos.
- Pacientes con abuso o dependencia de tabaco, alcohol u otras sustancias psicoactivas, en los últimos seis meses previos al inicio del estudio.
- Pacientes con insomnio primario.
- Pacientes que tengan como diagnóstico principal un trastorno de personalidad según los criterios clínicos del DSM-IV.
- Pacientes con enfermedad médica grave concomitante.

- Pacientes con padecimientos endocrinológicos.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al citalopram o reboxetina.
- Mujeres embarazadas o que pretendan embarazarse durante el tiempo del estudio o que se encuentren lactando.
- En el caso de las mujeres, pacientes que presenten menopausia (biológica o quirúrgica) o tomen tratamientos hormonales.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no deseen continuar en el estudio.
- Pacientes que presenten efectos colaterales severos al medicamento.
- Mujeres que se embaracen.
- Pacientes que falten a dos citas consecutivas.
- Pacientes que tengan una puntuación de 5 o menos en la escala de Hamilton de depresión desde la segunda semana de tratamiento.

Instrumentos de medición.

Los instrumentos utilizados para valorar la intensidad de los síntomas depresivos fueron la escala de Hamilton para depresión y la escala de Beck para depresión. Como índice de cambio se utilizó el Cuestionario de impresión global clínica y para valoración de los efectos colaterales se utilizó un listado de síntomas.

- La **Escala de Hamilton** es una escala ampliamente utilizada en el estudio de la depresión, que consta de 17 ó 21 reactivos dependiendo de la versión y que es calificada de acuerdo a severidad con puntuaciones de 0-4. En este trabajo se utilizó la versión de 17 reactivos debido a que es la versión más estudiada y más utilizada en la investigación clínica (4). Las calificaciones menores de 7 pueden ser consideradas normales, 8 a 13 leve, 14 a 18 moderado, 19 a 22 severo, 23 ó mas muy severo.

No puede utilizarse como instrumento diagnóstico, pero nos ayuda a establecer la severidad de los síntomas depresivos. La escala fue desarrollada en 1960 y ha sido evaluada en diversos estudios (43) en cuanto a confiabilidad inter- evaluador entre .80 y .94. El rango de correlaciones de los ítems individuales se encuentra entre .45 - .94, como una medida de consistencia interna. En cuanto a la validez del instrumento, se ha reportado una alta correlación (.84) entre las puntuaciones del Hamilton e índices de evaluación global (6). Los valores de correlación con escalas autoaplicables (43), específicamente con el Inventario de Beck para depresión fue reportado con un amplio rango desde .21 hasta .82, con una media de .58; el resultado fue similar con el cuestionario de depresión de Zung (.38 a .62, media .45). La escala proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y existen diversos puntos de corte para la interpretación de las puntuaciones obtenidas. De la misma forma, existen criterios para definir la mejoría de los pacientes de acuerdo a este instrumento. En este estudio utilizamos los criterios contenidos en la tabla 1, referentes a la respuesta al tratamiento.

TABLA 1: Criterios de respuesta, según el HAMD

SIN RESPUESTA	Menos del 20% de disminución en la escala de HAMD.
RESPUESTA PARCIAL	Disminución entre 21 y 50% de la puntuación en la escala de HAM D.
RESPUESTA TOTAL	Disminución del 50% o más en la puntuación de HAM D o puntuación total menor a 10.

- **Inventario de depresión de Beck:** es un cuestionario autoaplicable que consta de 21 reactivos con puntuaciones de 0-4 (de menor a mayor severidad). Se enfoca fundamentalmente a los aspectos cognitivos, pero también permite apreciar el nivel global de depresión y los cambios emocionales a lo largo del tiempo (94). Fue validada al español por Bonicatto y colaboradores en 1998 y la consistencia interna fue elevada (alfa de Cronbach = 0.87). En México, el estudio de validez y reproducibilidad fue realizado por Torres Castillo y colaboradores encontrándose una sensibilidad de 0.86 y una especificidad de 0.86. Proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems y en base a esta se puede considerar que una puntuación media de 10.9 corresponde a depresión ausente o mínima, puntuación media de 18.7 corresponde a depresión leve, puntuación media de 25.4 depresión moderada y puntuación media de 30 puntos corresponde a depresión grave (11).
- **Cuestionario de impresión global clínica (CGI):** Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal. Consta de dos subescalas que evalúan la gravedad del cuadro clínico y la mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas. Es calificada de acuerdo a la experiencia clínica del médico con puntuaciones del 0 al 6; la validez y confiabilidad de la escala está dada por la experiencia del clínico que la aplica (11). El CGI fue aplicado por el médico responsable de este estudio en todos los casos.
- Listado de síntomas de **efectos colaterales farmacológicos:** es un instrumento que se utiliza con frecuencia en el INPRF creado para monitorear efectos colaterales de todo tipo de psicotrópicos y que

incluye 48 reactivos que evalúan síntomas conductuales, vasculares, gastrointestinales, urogenitales, dermatológicos y generales. Se califica de acuerdo a severidad en una escala de 0 a 3, en donde 0 = ninguna, 1= ligera, 2 = moderada, 3 = grave.

Procedimiento.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio se les realizó Historia clínica completa y exploración física general. Se les solicitaron perfil básico de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina), pruebas de función tiroidea, electrocardiograma y prueba inmunológica de embarazo a todas las mujeres. Posteriormente, el médico responsable del estudio informó a los candidatos de qué se trataba el presente estudio y les solicitó su colaboración, en el caso de que aceptaran participar en el estudio se les pidió que firmaran la hoja de consentimiento creada para este estudio (apéndice A). El presente trabajo fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría.

En la entrevista inicial se aplicaron las escalas iniciales que incluyeron Escala de Hamilton para depresión, Inventario de depresión de Beck y el Cuestionario de impresión global clínica. En el caso de las mujeres se consignó en el expediente clínico la fase del ciclo menstrual en la cual se realizó la entrevista. Una vez aplicados los instrumentos, se le proporcionó al paciente el frasco de medicamento que le correspondió, de acuerdo a una tabla de números aleatorios generada en la computadora con el programa excell.

El tratamiento fue administrado en frascos debidamente rotulados con el número 1 ó 2 que contenían cápsulas idénticas con 20mg de citalopram ó 4 mg de reboxetina. Tanto el medico responsable como los pacientes desconocían a qué fármaco correspondía el número 1 y a qué fármaco correspondía el

número dos, es decir existió un doble ciego para la administración del fármaco. En cada frasco se colocaron siete cápsulas debido a que las citas eran semanales. A todos los pacientes se les indicó tomar una cápsula en las mañanas con el desayuno, en el caso de que algún paciente presentara somnolencia importante podía cambiar la hora de la toma del medicamento para la noche. Para corroborar el apego farmacológico, se pidió a los pacientes que entregaran el frasco de medicamento y se contaron las cápsulas que devolvían si así ocurría. En el caso de que algún paciente olvidara tomar su medicamento en su horario habitual se le indicaba que podía hacerlo a cualquier otra hora del mismo día, en el caso de que un día completo no tomará el medicamento tenía que devolver la cápsula al medico responsable.

A los pacientes se les advirtió que podían presentar efectos colaterales, se les citaron algunos ejemplos de éstos, pero no se les especificó cuáles eran los más frecuentes para evitar un sesgo al momento de evaluar dichos síntomas. Así mismo se les indicó que en el caso de que alguno de los efectos fuera intolerable debían comunicarlo inmediatamente al medico responsable del estudio. Todos los pacientes tenían la opción de acudir al servicio de Urgencias en el momento que lo decidieran y además contaban con los datos del médico responsable para comunicarse en cualquier momento del día en el supuesto caso de que tuviesen alguna duda.

Los pacientes se citaron semanalmente para evaluación y en cada cita se les proporcionaba el medicamento que requerían durante el tiempo correspondiente hasta el día de la siguiente cita. Los instrumentos fueron aplicados de acuerdo al cronograma mostrado en la tabla 2.

TABLA 2: Seguimiento de los pacientes

Cita	1	2	3	4	5	6	7
Semana	0	1	2	3	4	6	8
Impresión Clínica Global	+	+	+	+	+	+	+
Hamilton de Depresión	+	+	+	+	+	+	+
Inventario de depresión de Beck	+	+	+	+	+	+	+
Listado de Efectos Colaterales	-	+	-	-	-	-	-

(+) Aplicada, (-) No Aplicada.

La entrevista inicial tuvo una duración de una hora, para poder explicar con detalle el procedimiento de este estudio y aplicar los instrumentos basales, incluso en algunos casos esta entrevista podía extenderse hasta 90 minutos. En el resto de citas, las entrevistas tuvieron una duración de media hora y no se realizaron ningún tipo de intervenciones psicoterapéuticas.

Los pacientes no debían estar tomando algún otro tipo de tratamiento psicoterapéutico o psicofarmacológico durante el estudio, exceptuando benzodicepinas (Clonacepam 0.5 a 2 mg/día) en caso de insomnio severo, indicadas específicamente por el medico responsable del estudio. El insomnio severo es definido como un sueño que resulta en quejas diarias de sueño insuficiente o sensación de no haber descansado.

El aumento de la dosis en el medicamento antidepressivo se llevó a cabo hasta la semana cuatro en el caso de que el paciente no presentara respuesta o tuvieran una respuesta parcial (de acuerdo a los criterios abajo mencionados). La indicación para el aumento de dosis fue tomar dos cápsulas diarias del medicamento correspondiente y en ningún caso se excedió esa dosis.

Los criterios para considerar mejoría en los pacientes fueron determinados antes de iniciar el estudio. Con respecto al CGI se consideró como respuesta total una puntuación menor o igual a 3 (moderadamente enfermos), en el apartado de gravedad del cuadro. Para considerar mejoría en relación a la escala de Beck de depresión, los pacientes debían tener una puntuación menor a 18. Con respecto al Hamilton de depresión se requirió de una disminución del 50% o más en la puntuación ó una puntuación total menor a 10, de acuerdo a los criterios mencionados previamente en la descripción de los instrumentos (ver tabla 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los pacientes que permanecieron en el estudio menos de cuatro semanas no fueron incluidos en el análisis estadístico. Los datos incluidos fueron los de los pacientes que completaron al menos cinco evaluaciones (incluyendo la evaluación inicial). Después de la semana cuatro, en el caso de que existieran datos faltantes, se procedió al arrastre de datos, repitiendo el último valor, con base en el principio del acarreo de la última observación (Last observation carry forward = LOCF). En el caso de que los datos faltantes fueran intermedios, se estimaron los valores perdidos por interpolación lineal, en base a los valores adyacentes. El manejo de datos faltantes se llevo a cabo por el principio de intención al tratamiento (65).

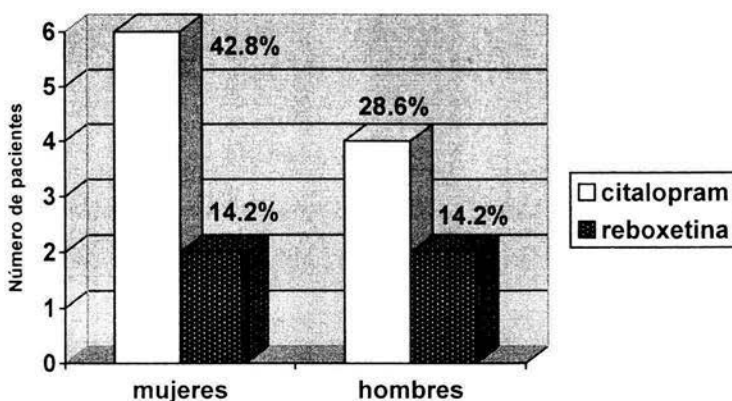
Las características basales de hombres y mujeres fueron analizadas usando la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas y análisis de varianza para variables continuas.

Se realizó un análisis de medidas repetidas (ANOVA) con diseño factorial de 2X2 para evaluar la interacción género y tratamiento. El tamaño de la muestra fue calculado en base a este modelo, para una magnitud del efecto de 0.5 con un grado de libertad del contraste de la interacción y con potencia del 90%, según lo propuesto por Cohen (22). Se realizó un análisis bivariado de la varianza para valorar la interacción entre tratamiento y sexo, de acuerdo al cambio en la puntuación de Hamilton desde el nivel basal hasta el final. El mismo análisis se realizó tomando como covariable la puntuación basal de Hamilton de depresión. Se realizó este mismo modelo para valorar las puntuaciones de Beck y CGI. La frecuencia de efectos colaterales en hombres y mujeres fue comparada utilizando la prueba de chi cuadrada.

RESULTADOS

Un total de 109 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; sin embargo, 8 pacientes fueron excluidos por las siguientes causas: 2 pacientes habían tenido más de dos episodios depresivos tratados farmacológicamente sin respuesta, 3 presentaban criterios de abuso de alcohol, 2 tenían como diagnóstico principal un trastorno de la personalidad y una paciente que expresó su deseo de embarazarse. Por lo tanto, 101 pacientes (56 mujeres y 45 hombres) fueron aceptados para participar en el estudio; de éstos, 14 pacientes (13.8%) abandonaron el estudio antes de completar las primeras cinco evaluaciones. Diez de los pacientes que abandonaron el estudio se encontraban tomando citalopram (71.4%) y 4 pertenecían al grupo de reboxetina (28.6%), todos ellos tomaban solamente una cápsula del tratamiento correspondiente. De los pacientes que abandonaron el estudio, 8 (57.14%) eran del sexo femenino y 6 (42.85%) del sexo masculino. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos sexos en cuanto a número de abandonos ($\chi^2 = .019$, gl 1, $p=.890$). Tampoco fue estadísticamente significativa la diferencia en el número de pacientes que abandonaron el estudio en relación al tratamiento que tomaban ($\chi^2 = 2.1$, gl 1, $p=.147$) Las causas de abandono solamente pudieron ser determinadas en tres casos de pacientes (2 mujeres y un hombre) que tomaban citalopram, en los cuáles los efectos colaterales fueron referidos como intolerables. Dos pacientes fueron hospitalizados por falta de respuesta al tratamiento. En el resto de casos no se pudo determinar la causa de abandono ya que los pacientes se perdieron en el seguimiento.

Gráfica 1: Pacientes que abandonaron el estudio



Ochenta y siete pacientes (86.14%) completaron el estudio, pero uno de ellos fue excluido del análisis de datos por presentar desde la segunda semana puntuaciones de Hamilton menores a cinco puntos. De los 86 pacientes restantes se formaron cuatro grupos: un grupo de mujeres que tomaban citalopram constituido por 25 pacientes (29.06%), un grupo de mujeres tomando reboxetina constituida por 23 pacientes (26.7%), un grupo de hombres tomando citalopram constituido por 19 pacientes (22.09%) y un grupo de hombres tomando reboxetina constituido por 19 pacientes (22.09%). De estos pacientes, la mayoría completaron las 8 semanas de tratamiento, exceptuando un 10.4% (n = 9) que cumplió con el tratamiento solamente hasta la semana cuatro; en el caso de éstos pacientes se realizó el arrastre de datos de acuerdo a la puntuación final.

En el grupo de las mujeres con reboxetina el promedio de edad fue 31.6 con un rango de 20 a 40 años. Mientras que en el grupo de mujeres con

citalopram el promedio de edad fue 29.6 años con un rango de 18 a 42 años. En el grupo de hombres que tomaban citalopram la edad promedio fue 29.4 con un rango de 18 a 43 años, y en el grupo de hombres que tomaban reboxetina fue 26.8 años con un rango de 20 a 45 años; no existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes, en los cuatro grupos ($F(3, 83) = 1.56, p = 0.2$). Las características sociodemográficas de los pacientes se observan en la tabla 3; no existieron diferencias significativas en estas variables en los cuatro grupos de tratamiento. A pesar de que las puntuaciones iniciales de las escalas de Hamilton, Beck y CGI fueron mayores en mujeres que en hombres, la diferencia no es estadísticamente significativa (tabla 4). El promedio de dosis en que fue empleada la reboxetina fue de 5.8 mg/día, mientras que para el citalopram fue de 25.8 mg al día.

TABLA 3: Características sociodemográficas de los pacientes

	MUJERES		HOMBRES	
	Citalopram n = 25	Reboxetina n = 23	Citalopram n = 19	Reboxetina n = 19
Edad en años (de)	29.6 (7.0)	31.6 (5.6)	29.4 (7.5)	26.8 (7.0)
Años de estudio (de)	11.4 (4.3)	11.8 (4.2)	12.3 (3.7)	12.4 (3.7)
Estado civil:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Soltero	13 (52)	12 (52.1)	13 (68.4)	12 (63.1)
Casado	10 (40)	7 (30.4)	5 (26.3)	3 (15.7)
Divorciado	0 (0)	2 (8.6)	1 (5.2)	3 (15.7)
Unión libre	2 (8)	2 (8.6)	0 (0)	1 (5.2)

TABLA 4: Puntuaciones de los instrumentos de medición en la evaluación basal.

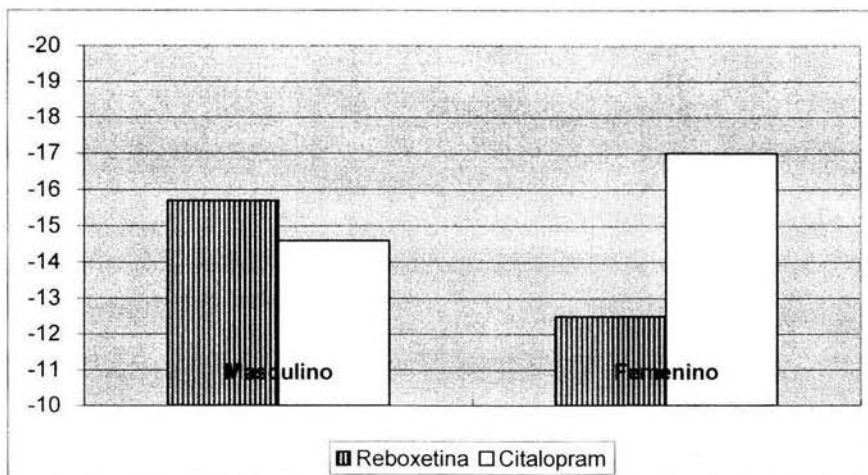
Instrumento	Mujeres (n = 48)		Hombres (n = 38)		Análisis		
	media	ds	media	ds	F	gl	p
HAM D	27.85	4.67	26.29	6.08	1.025	1, 84	.314
Beck	30.67	7.79	25.42	6.81	1.93	1, 84	.168
CGI	4.92	.79	4.76	.79	.799	1, 84	.374

Al realizar los contrastes multivariados para las puntuaciones de HAM-D se encontró significancia estadística para el efecto del tiempo; la interacción entre tiempo x grupo de tratamiento y tiempo x sexo no fueron significativas. Se observó una tendencia a la significancia al analizar la interacción sexo por grupo de tratamiento ($F = 1.91$, $p = 0.07$). La media de cambio en la puntuación de Hamilton en el sexo femenino fue de 12.7 puntos al ser tratadas con reboxetina, comparada con 17.2 puntos al ser tratadas con citalopram. En el sexo masculino el promedio de cambio en esta misma escala fue de 15.6 puntos en el grupo de reboxetina, comparado con 14.0 puntos en el grupo de citalopram, lo que no arroja una diferencia significativa (tabla 5).

Tabla 5: Promedio de cambio entre la puntuación inicial y final del HAMD.

TX	SEXO	media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Reboxetina	Masculino	15.684	1.483	12.734	18.635
	Femenino	12.739	1.348	10.057	15.421
Citalopram	Masculino	14.000	1.483	11.049	16.951
	Femenino	17.280	1.293	14.708	19.852

Gráfica 2: Cambio en las puntuaciones de HAM D, corregido por la puntuación basal

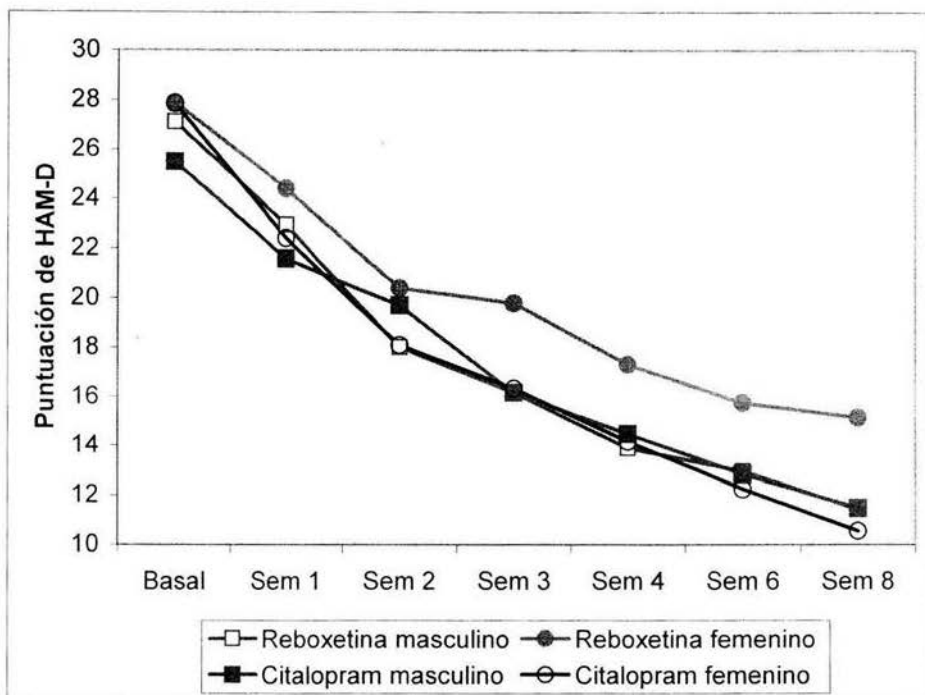


Interacción entre grupo de tratamiento y sexo ($F = 4.36$, $p = 0.04$)

La prueba de ANOVA para dos factores considerando como variable dependiente el cambio en la puntuación de Hamilton de depresión desde el punto inicial hasta el final, mostró una interacción significativa entre grupo de tratamiento y sexo ($F = 4.91$, $gl = 1$, $85 p = 0.029$). El mismo análisis después de corregir para la puntuación basal de HAM-D permanece mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($F = 4.36$, $gl = 1$, $85 p = 0.04$), lo que se representa en la gráfica 2. Así mismo, como se puede apreciar en la gráfica. 3, el grupo disímil en la respuesta al tratamiento antidepresivo, fue el grupo de mujeres tratadas con reboxetina, en quienes el cambio en las puntuaciones del HAMD no es similar al cambio observado en el resto de los grupos. El comportamiento de ambos grupos del sexo masculino y del grupo de mujeres

tratadas con citalopram fue similar con respecto a la disminución en puntuación de HAM-D.

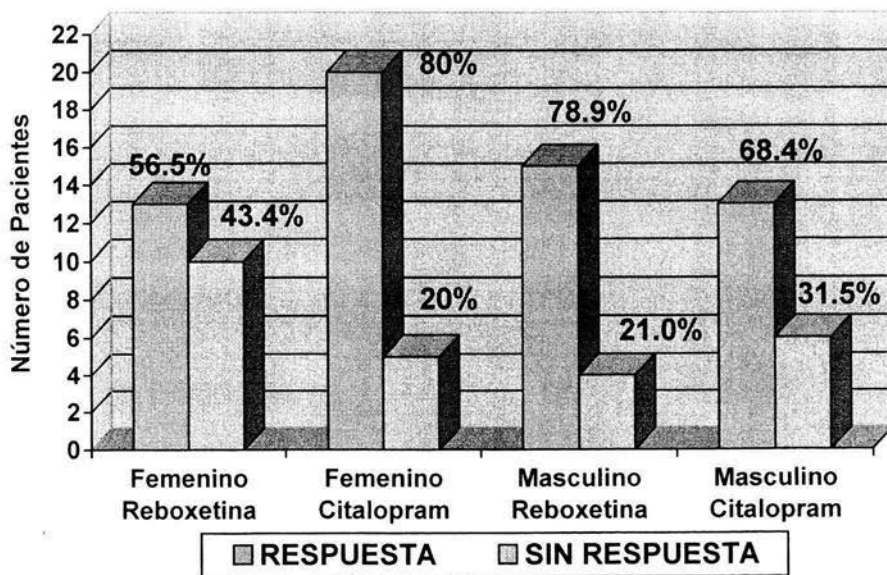
Gráfica 3: Puntuaciones de HAM-D en los cuatro grupos de tratamiento.



Al analizar el cambio en las puntuaciones del inventario de Beck para depresión no se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque el grupo que mostró tener un mayor promedio de cambio fue el grupo de las mujeres tratadas con citalopram. En cuanto al CGI tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la variable dicotomizada respuesta vs no respuesta, considerando los criterios mencionados con respecto a HAM-D y CGI, se observó que las mujeres tratadas con citalopram responden con mayor frecuencia que las mujeres tratadas con reboxetina; mientras que en el grupo de varones el porcentaje de respuesta fue similar en ambos grupos. No existe una diferencia estadísticamente significativa en relación a la variable respuesta contra no respuesta cuando se analiza solamente por sexo o cuando se analiza solamente por tipo de tratamiento. Sin embargo, cuando se analiza la interacción sexo x tratamiento se observa una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta ($F = 5.06$, $gl = 3$, $85 p = .02$).

Gráfica 4: Respuesta al tratamiento.



En relación al tiempo de respuesta, se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa desde la semana 6 de tratamiento en cuanto a las puntuaciones de Hamilton entre los grupos de tratamiento y el sexo ($F = 2.62$, $gl = 3$, $85 p = 0.03$), y una tendencia a la significancia estadística desde la cuarta semana ($F = 3.29$, $gl = 3$, $85 p = 0.07$). Así mismo, en la semana cuatro se observa que el 68% (17/25) de las mujeres tratadas con citalopram ya cumplen el criterio de respuesta según el HAM-D, mientras que solamente el 32% (8/25) no han respondido. En esta misma semana el 43.4% (10/23) de las mujeres tratadas con reboxetina cumplen criterios de respuesta, según el HAM-D. En el grupo de los hombres no se observa una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta observada a la semana cuatro.

La frecuencia de los efectos colaterales de acuerdo a sexo y tratamiento no difirió de forma significativa en la mayoría de los síntomas evaluados. Las únicas diferencias encontradas fueron mayor frecuencia de sequedad oral en el tratamiento con reboxetina frente a citalopram independientemente del sexo ($\text{Chi cuadrada} = 13.02$, $gl = 4$, $p = 0.11$); mayor frecuencia de pérdida del apetito en el sexo femenino independientemente del grupo de tratamiento ($\text{Chi cuadrada} = 11.24$, $gl = 4$, $p = 0.023$); mayor frecuencia de diaforesis en el tratamiento con reboxetina independientemente del sexo; y menor frecuencia de insomnio en el tratamiento con citalopram independientemente del sexo ($\text{Chi cuadrada} = 10.86$, $gl = 4$, $p = 0.02$). En el resto de efectos colaterales la frecuencia de presentación fue similar en ambos sexos y en ambos tratamientos, no se reportaron efectos colaterales serios durante el uso de ambos medicamentos.

DISCUSIÓN.

Al comparar el grupo de hombres con el de mujeres observamos que los pacientes incluidos en el presente estudio comparten características sociodemográficas básicamente iguales. Las diferencias de género en relación a la presencia de síntomas depresivos se han atribuido a ciertas variables sociodemográficas como el estado civil o los años de estudio; sin embargo en la muestra incluida en este trabajo no se observan diferencias de importancia en relación a dichas variables. Así mismo, aunque las calificaciones basales en las escalas de depresión muestran una puntuación ligeramente superior en las mujeres, la diferencia con las puntuaciones del sexo masculino no son estadísticamente significativas. Se ha reportado previamente (37), en relación a la escala de Hamilton de depresión, que las mujeres alcanzan puntuaciones significativamente mayores que los hombres en el HAM-D revisado (cuando se incluyen los síntomas vegetativos reversos) y en dos escalas autoaplicadas, el Beck y el SCL-90, pero no en la versión original de la escala de Hamilton de depresión (HAM-D 17).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que las mujeres responden mejor a los antidepresivos serotoninérgicos, en este caso citalopram, en comparación con los antidepresivos noradrenérgicos. Los diversos estudios enfocados a la búsqueda de diferencias de género en la respuesta a los antidepresivos no encuentran resultados consistentes, algunos de estos apoyan el hecho de que las mujeres responden mejor a los fármacos serotoninérgicos, mientras que otros no encuentran diferencias en la respuesta a los antidepresivos según el sexo. Esta discordancia en cuanto a resultados podría deberse a las diferencias en la metodología de los estudios. El meta análisis llevado a cabo por Hamilton y colaboradores (48), apoya la hipótesis de que los hombres responden de mejor manera a la imipramina que las

mujeres, sin embargo, este meta análisis incluye estudios con diferente metodología y diferentes criterios de inclusión. Esto podría sugerir que la aparente diferencia de género en la respuesta a la imipramina es el resultado de la inclusión de una población relativamente heterogénea en ensayos clínicos tempranos. Se ha sugerido, que las diferencias de género observadas en algunos estudios están en relación con la sintomatología observada en los pacientes, siendo los síntomas atípicos más frecuentes en las mujeres que la depresión melancólica. En el estudio llevado a cabo por Hildebrandt (44), se seleccionaron pacientes con depresión predominantemente melancólica y no se encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento antidepresivo de acuerdo al género; sin embargo, en esta muestra se incluyen pacientes entre 19 y 65 años de edad y no se hace una diferencia en relación al estado hormonal de las pacientes. Mientras que en el estudio realizado por Joyce y colaboradores (50) se observa que entre pacientes con depresión melancólica de 18 a 24 años de edad, especialmente mujeres la respuesta es mejor a fluoxetina que a nortriptilina. A la inversa, los hombres mayores de 40 años responden mejor a la nortriptilina. En este sentido, se ha observado que las diferencias de género en la respuesta al tratamiento farmacológico se encuentran durante la edad reproductiva, como lo demuestra Kornstein en el estudio comparativo de Imipramina contra Sertralina. En dicho estudio, las diferencias se hacen más evidentes cuando se consideran por separado a las mujeres premenopáusicas de las mujeres post menopáusicas, siendo la respuesta de las primeras mejor con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. De la misma manera, Grigoriadis y colaboradores (39) encontraron que las mujeres jóvenes (menores de 44 años) responden mejor a los antidepresivos serotoninérgicos, al comparar su respuesta a la respuesta de mujeres mayores de 55 años. Dichos hallazgos no fueron reproducidos en la

población masculina. Los autores tampoco observaron diferencias importantes en cuanto a efectos colaterales.

Debido a los hallazgos relativos a la edad, en este estudio se incluyen a pacientes en edad fértil y se excluyen a todas esas pacientes que tengan algún tratamiento de tipo hormonal que pudiera interferir con el tratamiento.

Por otro lado debe considerarse el tipo de fármacos que se emplea ya que los estudios que han comparado fármacos predominantemente noradrenérgicos de fármacos serotoninérgicos, arrojan resultados similares a los nuestros. En estudios en animales (51, 52), se observa que el sistema serotoninérgico es más susceptible a los cambios en las concentraciones hormonales que los sistemas noradrenérgicos.

Se piensa también que la presencia de efectos colaterales de importancia impide observar una respuesta adecuada al tratamiento. Se ha sugerido que la menor respuesta a tricíclicos que se ha visto en las mujeres es debida a que las mujeres toleran menos los efectos colaterales de dichos fármacos. En este estudio, los efectos colaterales a ambos fármacos fueron mínimos y tolerados adecuadamente por los pacientes; no se observaron diferencias de importancia en cuanto a la tolerancia a los fármacos.

Una limitación en nuestro estudio es el hecho de no haber realizado un análisis en cuanto al tipo de sintomatología de los pacientes, se incluyeron pacientes tanto con síntomas atípicos como pacientes predominantemente melancólicos. Además, tampoco se realizó una comparación entre los sexos en relación al tipo de depresión que predominaba en las mujeres y en los hombres; esto, podría ser un factor que determinase la respuesta a los fármacos.

Es pertinente realizar más estudios controlados que definan cuáles son las variables de mayor importancia en cuanto a la respuesta de los fármacos antidepressivos. Más investigaciones nos podrán ayudar a determinar si es el

sexo lo que está marcando la diferencia, la edad u otras variables, como las características de personalidad y de forma más importante el neuroticismo, el tipo de sintomatología presentada por los pacientes como los síntomas melancólicos o atípicos o el tipo de fármaco empleado. Así mismo, futuras investigaciones deberán realizarse con una estricta evaluación del estado hormonal de los pacientes. La investigación en el área básica puede también ayudarnos a definir cuáles son los mecanismos de interacción entre las hormonas y los neurotransmisores y cuál es la traducción clínica de estas interacciones.

En el campo clínico de la Psiquiatría el encontrar puntos que nos ayuden a la mejor elección de un antidepresivo es de gran importancia, siendo la depresión un padecimiento tan frecuente y que ocasiona deterioro en los pacientes que la padecen.

CONCLUSIONES.

En este estudio se observó que las mujeres en edad fértil responden mejor a fármacos serotoninérgicos, en este caso citalopram, que a fármacos noradrenérgicos. La respuesta de las mujeres a citalopram fue muy similar a la respuesta que mostraron los hombres tanto a reboxetina como a citalopram. Sin embargo, las mujeres que fueron tratadas con un fármaco predominantemente noradrenérgico no mostraron una buena respuesta. Además, el tiempo de respuesta fue menor en las mujeres que tomaron citalopram y en los hombres, en comparación a las mujeres que tomaron reboxetina.

En el caso de los hombres, se observó una eficacia similar de la reboxetina y el citalopram; así mismo, el tiempo de respuesta fue muy similar para ambos fármacos.

Estos resultados no parecen deberse al perfil de tolerancia que los pacientes tengan al fármaco pues no se encontraron diferencias de importancia en relación a los efectos colaterales.

Al parecer, el tratamiento farmacológico antidepresivo en mujeres en edad fértil debe enfocarse al espectro serotoninérgico. En el caso de los hombres, tanto un fármaco noradrenérgico como un fármaco serotoninérgico son adecuados. Para ambos sexos, el citalopram y la reboxetina son fármacos seguros, con pocos efectos colaterales y bien tolerados por los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Abramowitz ES, Baker AH, Fleischer SF: Onset of depressive psychiatric crises and the menstrual cycle. *Am J Psychiatry*, 1982; 139: 475-478.
- 2) Akiskal H, McKinney WT: Depressive disorders: Toward a unifying hypothesis. *Science*, 1973; 182: 20-29.
- 3) Angst J, Dobler-Mikola A: Do the diagnostic criteria determine the sex ratio in depression? *J Affect Disord*, 1984; 7: 189-198.
- 4) Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR y cols: The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *Am J Psychiatry*, 2004; 161(12): 2163-2177.
- 5) Bebbington PE: Sex and depression. *Psychological Med*, 1998; 28:1-8.
- 6) Bech P, Gram LF, Dein E y cols: Quantitative rating of depressive states: Correlation between clinical assessments, Beck's self-rating scale and Hamilton's scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1975; 51:161-170.
- 7) Benazzi: Female depression before and after menopause. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2000; 69:280-283.
- 8) Biegon A, McEwen B: Modulation by estradiol of serotonin 1 receptors in brain. *J Neuroscience*, 1982; 2: 199-205.
- 9) Bierut LJ, Heath AC, Bucholz KK y col: Major depression disorder in community-based twin sample. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 557-563.
- 10) Blazer DG, Kessler RC, Mc Gonagle y col: The prevalence and distribution of major depression in a national community sample. The National comorbidity survey. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 979-986.
- 11) Bobes J,G. Portilla MP, Bascarán MT y cols: Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3era. Edición, Editorial Ars Medica, 2004.
- 12) Burrows GD y cols: Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor Reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry*, 1988; 59 (suppl 14).
- 13) Burt VK, Altshuler LL, Rasgon N: Depressive symptoms in the perimenopause: Prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*, 1998; 6: 121-132.
- 14) Burt VK, Stein K: Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63(7): 9-15.
- 15) Campbell S, Whitehead M: Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol*, 1977; 4:31-47.
- 16) Caraveo-Anduaga J, Colmenares E, Saldívar G: Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*, 1999; 22:62-67.

- 17) Carranza-Lira S, Valentino-Figueroa ML: Estrogen therapy for depression in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet*, 1999; 65:35-38.
- 18) Carter JD, Joyce P, Mulder R y col: Gender differences in the presentation of depressed outpatients: a comparison of descriptive variables. *J Affect disord*, 2000; 61: 59-67.
- 19) Charney DS: Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59(suppl 14): 11-14.
- 20) Cohen: Estrogen, serotonin and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry*, 1998; 44: 798-811.
- 21) Cohen P, Cohen J, Kasen S y col: An epidemiological study of disorders in late childhood and adolescence, I: age and gender specific prevalence. *J Child Psychol Psychiatry*, 1993; 34: 851-867.
- 22) Cohen Jacob: *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Rev Edition. Academic Press, New York 1977.
- 23) Coryell W, Endicott J, Keller MB: Predictors of relapse into major depressive disorder in a nonclinical population. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1353-1358.
- 24) Coryell W, Endicott J, Keller MB: Major depression in a nonclinical sample. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49 : 117-125.
- 25) Cox JL, Murray D, Chapman G: A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry*, 1993; 163: 27-31.
- 26) Cyranowsky JM, Frank E, Young E y cols: Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57:21-27.
- 27) Davidson y cols: Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry research*, 1986; 17:87-95.
- 28) Delgado PL, Moreno FA: Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61 (suppl 1): 5-12.
- 29) Desay HD, Jann MW: Major depression in women: a review of the literature. *J Am Pharm Assoc*, 2000; 40(4): 525-537.
- 30) Eaton WW, Anthony JC, Gallo J y col: Natural history of Diagnosis Interview Schedule/DSM-IV major depression: the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 993-999.
- 31) Endicott J: The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord*, 1993; 29: 193-200.
- 32) Epperson CN, Wisner KL, Yamamoto B: Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom Med*, 1999; 61: 676-697.

- 33) Ernst C, Angst J: The Zurich study, XII: sex differences in depression: evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992; 241: 222-230.
- 34) Fava M, Abraham M, Alpert J y col: Gender differences in Axis I comorbidity among depressed outpatients. *J Affect disord*, 1996; 38:129-133.
- 35) Feinstein Alvan: *Clinical epidemiology, the architecture of Clinical research*. Saunders Company, 1985.
- 36) Frank E, Kupfer DJ, Jacob M y col: Pregnancy related affective episodes among women with recurrent depression. *Am J Psychiatry*, 1987; 144: 288-293.
- 37) Frank E, Carpenter L, Kupfer: Sex differences in recurrent depression: Are there any that are significant? *Am J Psychiatry*, 1988; 145: 41-45.
- 38) Frank E: Natural history and preventive treatment of recurrent mood disorders. *Annu Rev Med*, 1999; 50: 453-468.
- 39) Grigoriadis S, Kennedy S, Bagby M: A Comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacology*, 2003; 23:405 – 407.
- 40) Grossman M, Kirsner JB, Gillespie CL: Basal and histalog stimulated gastric secretion in control subjects and in patients with peptic ulcer or gastric cancer. *Gastroenterology*, 1963; 45: 14-26.
- 41) Halbreich U, Rojansky N, Palter S y col: Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry*, 1995; 37: 434-441.
- 42) Healy D, McMonagle T: The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol*, 1997; 11(suppl): S25-S31.
- 43) Hedlund J, Vieweg B: The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review. *J Op Psychiatry*; 10(2): 149-165, 1979.
- 44) Hildebrandt M, Willem SE, Bjerregaard K y col: Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1643-1650.
- 45) Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben y col: Human corticotrophin releasing hormone in depression-correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry*, 1986; 21: 601-611.
- 46) Iatrakis G, Haronis N, Sakellaropoulos G y col: Psychosomatic symptoms of postmenopausal women with or without hormonal treatment. *Psychoter Psychosom*, 1986; 46: 116-21.
- 47) Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM y col: Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 530-536.

- 48) Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J: Psychopharmacology and women. Sex, gender, and hormones. American Psychiatric Press, 1996.
- 49) Joffe H, Cohen LS: Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Soc Biol Psychiatry*, 1998; 44: 798-811.
- 50) Joyce PR, Mulder RT, Luty SE y col: A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatr Scand*, 2003; 108:20-23.
- 51) Kendall DA, Stancel G, Enna SJ: Imipramine: Effect of ovarian steroids on modifications in serotonin receptor binding. *Science*, 1981; 211:1183-1185.
- 52) Kendall DA, Stancel G, Enna SJ: The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neuroscience*, 1982; 2: 354-360.
- 53) Kendler K, Prescott C: A population based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 39-44.
- 54) Kendler K, Thornton L, and Gardner Ch: Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 1243-1251.
- 55) Kendler K, Gardner CO, Neale MC y col: Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med*, 2001; 31: 605-616.
- 56) Kendler K, Gardner Ch, Prescott C: Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 1133 – 1145.
- 57) Kessler R, McGonagle K, Swartz M y cols. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*, 1993; 29: 85-96.
- 58) Kessler R, McGonagle K, Zhao S y col: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51: 8-19.
- 59) Kornstein S: Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58 (suppl 15):12-18.
- 60) Kornstein S, Schatzberg A, Yonkers K y col: Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacol Bull*, 1995; 31:711-718.
- 61) Kornstein S, Schatzberg A, Thase M y col: Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord*, 2000; 60: 1-11.
- 62) Kornstein S, Schatzberg A, Thase M y col: Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*, 2000; 157:1445-1452.

- 63) Kornstein S, McEnany G: Enhancing pharmacologic effects in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61(11):18-27.
- 64) Kuehner Ch: Gender differences in the short-term course of unipolar depression in a follow-up sample of depressed inpatients. *J Affect Disord*, 1999; 56: 127-139.
- 65) Lachin JM: Statistical considerations in the intent to treat principle. *Controlled Clinical Trials*, 2000; 21: 167-189.
- 66) Lader M: Citalopram- a new antidepressant. *Primary care Psychiatry*, 1996; 2: 49-58.
- 67) Leal Cercós C: Trastornos depresivos en la mujer. Editorial Masson, 2000.
- 68) Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE: Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression*, 1995; 3: 13-19.
- 69) Lepine J, Gastpar M, Mendlewicz J y col: On behalf of the DEPRES Steering Committee. *Depression in the Community: the first pan-European Study*. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997; 12:19-29.
- 70) Lesch KP, Bengel D, Heils A y col: Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996; 274: 1527-1531
- 71) Martényi F, Dossenbach M, Mraz K y col: Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharm*, 2001; 11: 227-232.
- 72) McEwen BS: Neural gonadal steroid actions. *Science*, 1981; 211: 1303-1311.
- 73) McGee R, Feehan M, Williams S y col: DSM-III disorders from age 11 to age 15 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 51-59.
- 74) Meltz AM, Stump G, Cowen PJ y col: Changes in platelet alpha-2 adrenoreceptor binding postpartum: possible relation to maternity blues. *Lancet*, 1983; 1: 495- 498.
- 75) Meltzer C, Drevets W, Price J y col: Gender specific aging effects on the serotonin 1-A receptor. *Brian Res*, 2001; 895: 9-17.
- 76) Merikangas KR, Weissman MM, Pauls DL: Genetic factors in the sex ratio of major depression. *Psychol Med*, 1985; 15: 63-69.
- 77) Montgomery SA: The place of reboxetina in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (suppl 14): 26-29.
- 78) Murray A: Evidence based health policy –lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 1996; 274: 740.
- 79) Nemeroff CB: The neurobiology of depression. *Sci Am*, 1998; 278: 42-49.

- 80) Nishizawa C, Benkelfat C, Young SN y col: Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci*, 1997; 94: 5308 – 5313 (Abstract-MEDLINE).
- 81) Nolen-Hoeksema S: Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull*, 1987; 101: 259-282.
- 82) Nonacs R, Cohen Is. Postpartum mood disorders: diagnosis and treatment guideline. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59(2): 34-40.
- 83) O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA y col: Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal factor. *J Abnorm Psychol*, 1991; 100: 63-73.
- 84) O'Hara M, Schlechte JA, Lewis DA y col: Prospective study of postpartum blues: biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48: 801-806.
- 85) Österlund M: The role of oestrogens in neuropsychiatric disorders. *Curr Op Psychiatry*, 2002; 15: 307-312.
- 86) Pajer K: New strategies in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56(2): 30-37.
- 87) Parker G: Differential effectiveness of newer and older antidepressant appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand*, 2002; 36: 376-383.
- 88) Parker G, Brotchie HL: From diathesis to dimorphism. The biology of gender differences in Depression. *J Nerv Mental Disease*, 2004; 192(3): 210-216.
- 89) Piccinelli M, Wilkinson G: Gender differences in depression. *Br J Psychiatry*, 2000; 177: 486-492.
- 90) Qin P, Agerbo E, Westergård-Nielsen N y col: Gender differences in risk factors for suicide in Denmark. *Br J Psychiatry*, 2000; 177: 546-550.
- 91) Quitkin F, Stewart J, McGrath P y cols: Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 1848-1854.
- 92) Raskin A: Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *J Nerv Ment Dis*, 1974; 159: 120-130.
- 93) Regier D, Boyd J, Burke J y cols: One-Month Prevalence of Mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 1988; 45: 977-986.
- 94) Roca Miquel: *Trastornos del humor*. Editorial Médica Panamericana, 2000.
- 95) Rodié J: Diferencias de género en los trastornos del estado de ánimo: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr*, 2001; 29(4): 269-274.
- 96) Rubinow DR, Schmidt P, Roca C: Estrogen-Serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*, 1998; 44: 839-850.
- 97) Seeman M: Psychopathology in woman and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1641-1647.

- 98) Silverstein B: Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry*, 1999; 156: 480-482.
- 99) Simpson HB, Nee JC, Endicott J: First-episode major depression. Few sex differences in course. *Arch Gen Psychiatry*, 1997; 54: 633-639.
- 100) Soares CN, Almeida OP, Joffe H y col: Efficacy of estradiol for treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58: 529-534.
- 101) Steiner M, Yonkers KA, Eriksson. *Mood disorders in women*. Ed Martin Dunitz Ltd, 2000.
- 102) Thase M, Reynolds C, Frank E y col: Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 500-505.
- 103) Thase M: How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? *J Clin Psychiatry*, 1999; 60(4): 23-32.
- 104) Thompson MA, Woolley D, Gietzen D y col: Catecholamine synthesis inhibitors acutely modulate (3H) Estradiol binding by specific brain areas and pituitary in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1983; 113:855-865.
- 105) Troisi A, Moles A: Gender differences in depression: an ethological study of nonverbal behavior during interviews. *J Psychiatric Res*, 1999; 33: 243-250.
- 106) Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Gaite I y col: A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med*, 1987; 17: 227-241.
- 107) Veijola J, Puukka P, Letinen V y col: Sex differences in the association between childhood experiences and adult depression. *Psychological Med*, 1998; 28: 21-27.
- 108) Walsh AE, Oldman M, Franklin CG y col: Dieting decrease plasma tryptophan and increases the prolactine response to d-fenfluramine in women but not in man. *J Affect Disord*, 1995; 21: 89 – 97.
- 109) Weich S, Sloggett A, Lewis G: Social roles and gender difference in the prevalence of common mental disorders. *Br J Psychiatry*, 1998; 173: 489-493.
- 110) Weissman M, Bland R, Joyce P y cols. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord*, 1993; 29: 77-84.
- 111) Weissman M, Olfson M: Depression in women: Implications for Health Care Research. *Science*, 1995; 269: 799-801.
- 112) Williams JB, Spitzer R, Linzer M y col: Gender differences in depression in primary care. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 654-659.
- 113) Wohlfarth T, Storosum J, Elferink A y col: Response to tricyclic antidepressants: Independent of gender?. *Am J Psychiatry*, 2004; 161: 370-372.

- 114) Yonkers K, Kando J, Cole J y col: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry*, 1992; 149 (5): 587-595.
- 115) Yonkers K, Ramin S, Rush AJ y col: Inicio y persistencia de la depresión post parto en un sistema de maternidades en una zona urbana deprimida. *Am J Psychiatry (Ed Mex)*, 2002; 5: 61-68.
- 116) Zlotnick C, Shea T, Pilkonis P y col: Gender, Type of treatment, Dysfunctional Attitudes, Social Support, Life Events, and Depressive symptoms over Naturalistic Follow-up. *Am J Psychiatry*, 1996; 153(8): 1021-1027.