



Monografías prácticas

DEPRESIÓN Y DIABETES

Autor:

Vicente Gasull Molinera

Grupo de trabajo Diabetes, Endocrinología
y Metabolismo SEMERGEN
Grupo Salud Mental SEMERGEN

Título original

Monografías prácticas. Depresión y diabetes.

© 2024. SEMERGEN

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o por cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.



Carrer Dos de Maig, 25, 2-2
08912 Badalona
hello@akirahealthcare.net
www.akirahealthcare.net/

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.



Monografías prácticas

DEPRESIÓN Y DIABETES

ÍNDICE

05	INTRODUCCIÓN	
06	PREVALENCIA DE DIABETES Y DEPRESIÓN COMÓRBIDAS	
07	ASOCIACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE DIABETES Y DEPRESIÓN	
	Factores fisiológicos	07
	Factores de comportamiento	09
	Factores ambientales	09
	Factores genéticos	10
10	FACTORES DE RIESGO DE COMORBILIDAD DE DEPRESIÓN Y DIABETES	
11	CONSECUENCIAS DE LA COMORBILIDAD DE LA DEPRESIÓN Y LA DIABETES	

MANEJO DE LA DIABETES Y LA DEPRESIÓN COMÓRBIDAS

Diagnóstico 13

**Tratamiento de la depresión comórbida con
diabetes** 14

Psicoterapia 14

Farmacoterapia 15

- ¿Cómo realizar la elección del tratamiento farmacológico en el paciente con depresión y diabetes comórbidas? 15
- ¿Hay que tratar la depresión subumbral comórbida en el paciente con diabetes mellitus? 20
- ¿Qué tratamiento antihiper glucemiante nos aconsejan las guías si coexiste la depresión? 20

Conclusiones

Anexo

Abreviaturas

Bibliografía

DEPRESIÓN Y DIABETES

Autor:

Vicente Gasull Molinera

Grupo de trabajo Diabetes, Endocrinología y Metabolismo SEMERGEN
Grupo Salud Mental SEMERGEN

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más extendidas a nivel mundial¹. Según la Federación Internacional de Diabetes, aproximadamente 536,6 millones de personas se ven afectadas por la diabetes en todo el mundo y se prevé que esa cifra aumente a 783,2 millones en 2045¹.

La tasa de depresión en los países desarrollados y en desarrollo es del 15% y el 11%, respectivamente². Las estimaciones actuales de la prevalencia mundial de la depresión indican que 350 millones de personas la padecen.

La diabetes tiene efectos perjudiciales sobre la salud mental^{3,4}. De hecho, las personas con diabetes tipo 2 (DM2) suelen experimentar dos afecciones de salud mental comunes: depresión y angustia por diabetes^{5,6}.

La angustia por diabetes es distinta de la depresión, ya que es el resultado de la carga emocional (p. ej., preocupación, frustración, enojo, agotamiento) del manejo de la DM2. La angustia específica de la diabetes se distingue claramente de los trastornos depresivos, pero puede actuar como un factor de riesgo de depresión.

Es más probable que la depresión ocurra en personas con diabetes, sean o no conscientes de su diabetes. La prevalencia de la depresión se correlaciona positivamente con la prediabetes (odds ratio [OR]: 1,11), con la diabetes no diagnosticada (OR: 1,27) y con la diabetes previamente diagnosticada (OR: 1,80), en comparación con individuos normoglucémicos⁷.

Diabetes y depresión tienen síntomas comunes, que incluyen cambios en el apetito, falta de energía, cambios de peso y falta de concentración⁸. Sin embargo, es habitual en la práctica clínica que la depresión quede inexplorada y, por tanto, no identificada⁸. Normalmente no se habla de depresión durante las visitas de rutina relacionadas con la diabetes, presumiblemente debido a que los pacientes y los médicos enfatizan más los síntomas somáticos y las complicaciones más que los síntomas psicológicos asociados con la diabetes. Pero debemos pensar que el manejo inadecuado de la depresión favorece la falta de adherencia a las modificaciones del estilo de vida, el incumplimiento del tratamiento farmacológico, el control deficiente de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular y, en última instancia, el aumento de la mortalidad⁸.

Cuando la diabetes y depresión coexisten, los síntomas depresivos son más persistentes y recurrentes⁸. Mueller et al., en un estudio prospectivo longitudinal de 15 años de duración, encontraron que entre el 58-85% de las personas experimentaron síntomas depresivos recurrentes⁹.

Depresión y diabetes han ascendido en el listado de enfermedades clasificadas según la discapacidad que producen (años de vida ajustados en función de la discapacidad [AVAD]), en los países desarrollados: la diabetes ocupa actualmente el séptimo lugar y la depresión ha ascendido al segundo lugar entre todas las enfermedades de la población mundial¹⁰. Los factores psicosociales, como la depresión, el estrés

y el apoyo social deficiente, pueden desencadenar o empeorar la diabetes¹¹.

Por todo lo indicado, se depende la importancia de diagnosticar y controlar la depresión en el paciente con diabetes para mejorar su calidad de vida. Para un manejo óptimo de la enfermedad, así como para la prevención de complicaciones potencialmente mortales, se enfatiza en el reconocimiento, el tratamiento y el manejo de la depresión y la angustia por diabetes. El reconocimiento temprano, la detección sistemática y el uso de enfoques de tratamiento basados en evidencia para la depresión y la diabetes pueden mejorar el control de la HbA1c, la presión arterial y el colesterol, así como la salud en general, y generar ahorros en costos médicos¹².

PREVALENCIA DE DIABETES Y DEPRESIÓN COMÓRBIDAS

La tasa de prevalencia de la depresión es casi tres veces mayor en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y dos veces mayor en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que en la población general¹³.

Para los individuos con DM1, la tasa de prevalencia de depresión es mayor que para los que no tienen DM1, tanto para hombres como para mujeres (hombres: 25,5% vs. 11,6%; mujeres: 37,9% vs. 20,5%)¹⁴.

La DM2 tiene una prevalencia significativamente alta de depresión (17,6% vs. 9,8%; OR: 1,6; IC 95%:1,2-2), y es mayor en mujeres con diabetes (23,8%) que en los hombres con diabetes (12,8%)¹⁵. La depresión está presente en aproximadamente uno de cada cinco adultos con DM2¹². Es importante indicar que hasta una cuarta parte de las personas con diabetes también experimentan síntomas depresivos cuya gravedad no alcanza el umbral para el diagnóstico del trastorno¹⁰.

La angustia por la diabetes afecta a casi un tercio de los adultos con DM2¹².

La depresión y la angustia por diabetes también pueden superponerse; alrededor del 4,5% de los adultos con diabetes dan resultados positivos para ambos¹². Además, la depresión o la sintomatología depresiva exacerban la angustia relacionada con la diabetes, y ambas condiciones afectan negativamente el control glucémico¹².

No obstante, hay varios estudios que han mostrado una tasa de prevalencia de depresión más baja en pacientes con diabetes, tanto DM2 como en DM1, o una incidencia casi similar de depresión en pacientes con y sin DM2⁸. Además, algunos estudios han informado un riesgo similar de desarrollar depresión en DM1 y DM2⁸.

ASOCIACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE DIABETES Y DEPRESIÓN

Los datos preclínicos muestran que la disfunción metabólica puede ser causada por factores fisiológicos, genéticos y conductuales que determinan alteraciones neuroinmunológicas y neuroendocrinas y disfunciones microvasculares, que pueden ser duraderas y desempeñar un papel importante en la diabetes y la depresión comórbidas^{16,17}.

Factores fisiológicos

La depresión y la DM2 comparten orígenes biológicos comunes a través de la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), la hiperactividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y los procesos inflamatorios⁸.

En respuesta a factores estresantes fisiológicos o psicológicos, el eje HPA se activa, lo que da como resultado la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, que estimula la hipófisis anterior para que libere la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Luego, la ACTH estimula la liberación de cortisol de la glándula suprarrenal⁸.

De manera similar, el estrés crónico sobreactiva el sistema nervioso simpático (SNS) y conduce a un aumento en la liberación de catecolaminas⁸.

Los niveles altos de cortisol y catecolaminas alteran la unión de la insulina a su receptor, lo que provoca resistencia a la insulina y el desarrollo de hiperglucemia. La sensibilidad a la insulina está alterada en los pacientes con depresión e hipercortisolismo comórbidos. Hay una interacción significativa entre la depresión y el hipercortisolismo, lo que aumenta el riesgo de síndrome metabólico⁸.

La hiperglucemia es una posible razón de la atrofia del hipocampo. Existe una relación inversa entre el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el volumen del hipocampo. La hiperglucemia prolongada o la fluctuación de la glucosa causan daño neuronal al activar la vía de los polioles, lo que induce estrés oxidativo y aumenta la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE); se ha comprobado que los AGE estaban asociados con síntomas somáticos y cognitivos de depresión⁸.

La depresión también se asocia con procesos neurodegenerativos, especialmente en la corteza prefrontal y el hipocampo. El estrés crónico induce disfunción inmune y aumenta la producción de citocinas inflamatorias directamente o a través del eje HPA o SNS. Las grandes cantidades de citocinas inflamatorias perjudican la sensibilidad a la insulina al unirse a las células β pancreáticas y promover el desarrollo de DM2. Además, las citocinas inflamatorias pueden alterar muchos dominios fisiopatológicos que caracterizan la depresión, incluida la señalización de neurotransmisores y la transmisión neuroendocrina y neurosináptica⁸.

Además, el daño vascular, a través de la disfunción microvascular, y el endurecimiento arterial median un vínculo entre la diabetes y la depresión. La disfunción microvascular afecta la acción de la insulina (resistencia a la insulina) con la consiguiente dificultad en la utilización de la glucosa a nivel celular. Se han demostrado mayores probabilidades de desarrollar depresión en la vejez en pacientes con disfunción microvascular tanto periférica como cerebral (OR: 1,19; IC 95%: 1,09-1,30)⁸.

Del mismo modo, la DM1 tiene un vínculo biológico con la depresión. Sufrir un trastorno duradero desde una edad muy temprana mientras la personalidad también se desarrolla es un motivo de estrés psicológico y podría aumentar la susceptibilidad a la depresión en la DM1⁸.

En la **figura 1** se esquematiza la asociación fisiopatológica entre DM 2 y depresión

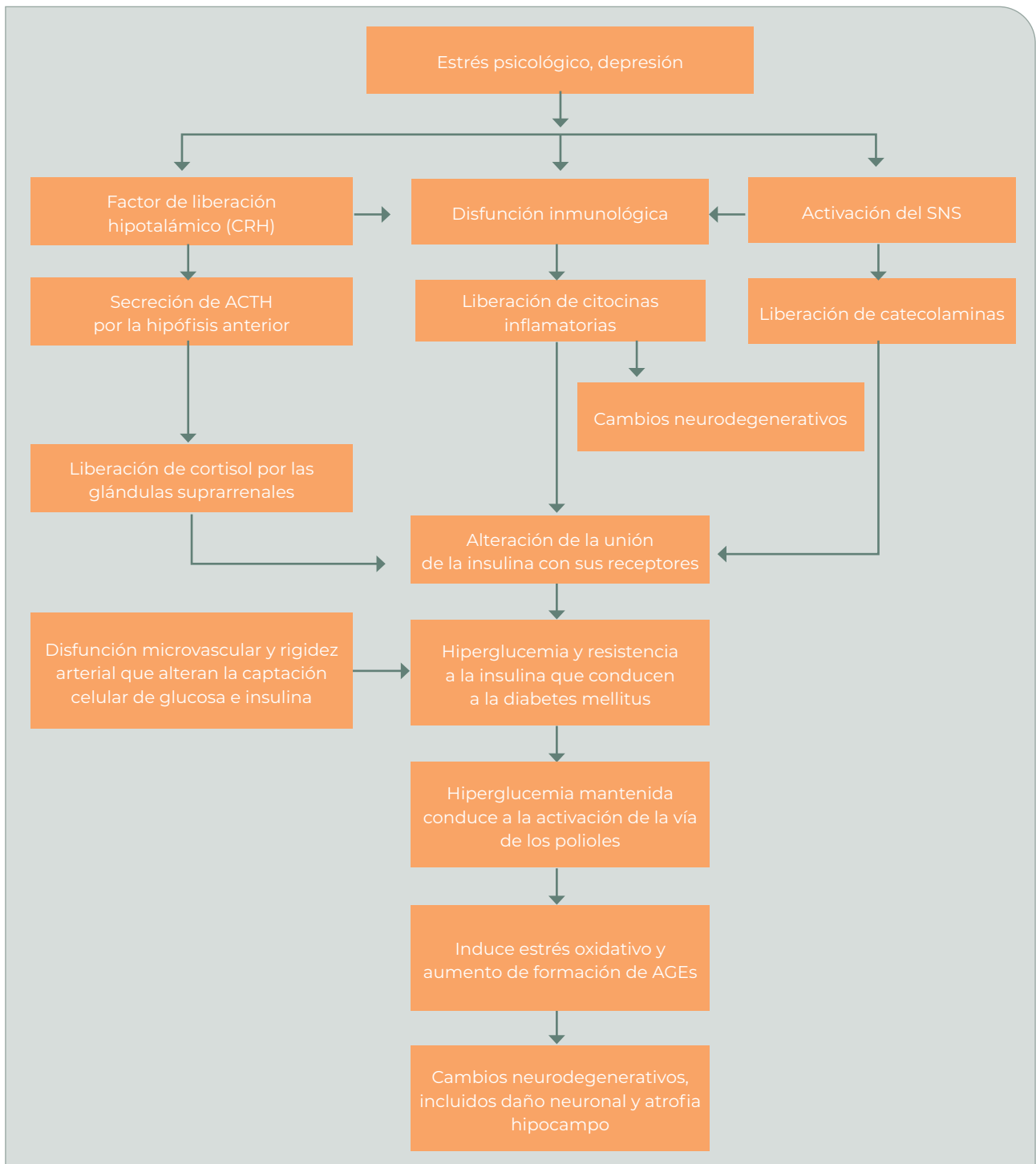


FIGURA 1. Asociación fisiológica entre diabetes mellitus tipo 2 y depresión.

CRH: hormona liberadora de corticotropina; **ACTH:** hormona adrenocorticotrópica; **SNS:** sistema nervioso simpático; **AGE:** productos finales de glicosilación avanzada.

Modificada de: Habib S et al. The Nexus Between Diabetes and Depression: A Narrative Review. Cureus. 2022 Jun 2;14(6):e25611. doi: 10.7759/cureus.25611.

Factores de comportamiento⁸

La depresión puede ser consecuencia de factores de comportamiento como hábitos dietéticos inadecuados, actividad física inadecuada y patrones de sueño alterados. Estos factores de comportamiento alterados gobiernan el metabolismo de la glucosa e influyen de forma independiente en la nutrición y los estilos de vida, predisponiendo a los individuos a la DM2.

Dieta: en comparación con las personas no deprimidas, los pacientes deprimidos son más propensos a tener malos hábitos alimenticios, con mayor consumo de azúcares refinados y grasas saturadas que una dieta saludable, que incluye frutas y verduras, lo que empeora aún más el control de su diabetes. Actualmente, se enfatiza más en patrones de alimentación, como la dieta mediterránea y vegana, y en la calidad de los alimentos que en la limitación en la cantidad de carbohidratos, proteínas y grasas en los alimentos.

Obesidad: existe una relación significativa entre la obesidad, la diabetes y la depresión, ya que el riesgo de depresión es un 55% mayor en personas obesas y el riesgo de obesidad es un 58% mayor en personas deprimidas^{8,18,19}.

Actividad física: Todos los tipos de actividad física están inversamente relacionados con el riesgo de diabetes.

Estado socioeconómico: la población con un nivel socioeconómico bajo tiene entre un 40% y un 60% más de riesgo de desarrollar diabetes que el grupo socioeconómico alto. La inestabilidad social, menor cohesión social, aumento de la violencia, disminución de la estabilidad residencial, etc. desempeñan un papel importante en la diabetes y la depresión comórbidas.

Sueño: la alteración del sueño y del ritmo circadiano puede provocar depresión y DM2. En un metaanálisis reciente²⁰ se demuestra que el riesgo de diabetes es mínimo con 7-8 horas de sueño por día, y que, por cada hora de privación de sueño, el riesgo aumentaba en un 9%. De manera similar, un ensayo cruzado aleatorio en laboratorios del sueño²¹ mostró una disminución de la sensibilidad a la insulina en un 29% después de la restricción del sueño durante cinco días.

Factores ambientales⁸

Los factores ambientales, que van desde la vida intrauterina hasta el entorno del vecindario, pueden aumentar el riesgo de diabetes y depresión comórbidas.

La evidencia sugiere que un ambiente intrauterino adverso y un bajo peso al nacer (BPN) ponen a un individuo en riesgo de desarrollar diabetes en la niñez, la adolescencia y la edad adulta. El alto nivel de cortisol secundario al estrés materno provoca una sobreexposición fetal al cortisol, lo que puede predisponer al individuo a trastornos metabólicos y relacionados con el estrés. Sin embargo, existe una relación no concluyente entre un ambiente intrauterino deficiente y el riesgo de depresión en adultos.

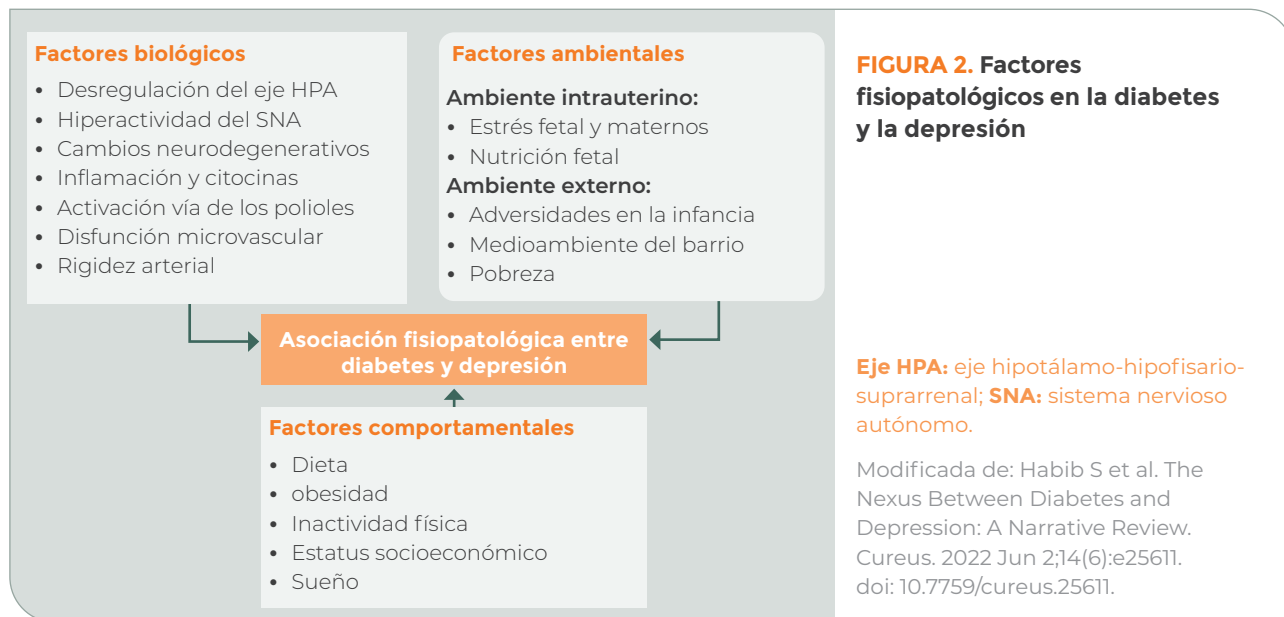
La detección de la depresión a los 68 años de edad mostró una prevalencia significativamente mayor de depresión en personas con bajo peso al nacer (BPN)²². Por el contrario, Colman et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo con 3.732 pacientes de entre 12 y 15 años y mostró una relación inconsistente entre el BPN y la depresión; sin embargo, el estudio mencionó que las personas que llevan una vida estresante podrían tener una mayor probabilidad de desarrollar depresión en el futuro²³.

Otros factores ambientales, incluida la adversidad infantil, la pobreza, el entorno del vecindario, el tráfico y el ruido, aumentan la susceptibilidad a la diabetes y la depresión comórbidas. Un buen apoyo vecinal y familiar con estímulo y elogios aumenta la conciencia en los niños y adolescentes para realizar más actividad física que podría cambiarlos a un estado de ánimo saludable y eventualmente mejorar su calidad de vida.

En la **figura 2** se muestran las relaciones entre los factores fisiopatológicos en la diabetes y la depresión.

Factores genéticos

Varios estudios han demostrado que la diabetes tiene poca o ninguna asociación con la depresión a nivel genético^{24,25}.



FACTORES DE RIESGO DE COMORBILIDAD DE DEPRESIÓN Y DIABETES

El riesgo de depresión aumenta en personas con diabetes y el riesgo de diabetes es elevado en personas con trastornos depresivos¹⁰. Se han identificado como factores de riesgo relevantes para la aparición de diabetes y depresión el bajo peso al nacer, los eventos adversos en la infancia, el estilo de vida y la obesidad^{5,18} y existe buena evidencia de que las complicaciones de la diabetes aumentan significativamente el riesgo de depresión²⁶.

Las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de desarrollar trastornos depresivos, con o sin diabetes. Una revisión sistemática indicó que el 27% de

las mujeres con diabetes desarrollaron trastornos depresivos, aproximadamente un tercio más que entre los hombres con diabetes, de los cuales el 18% desarrolló depresión²⁷.

Las mujeres con diabetes tenían dos veces más depresión que sus pares no diabéticas¹⁰. La disfunción cognitiva aumenta el riesgo de depresión; por el contrario, un control deficiente de la glucemia conduce a discapacidad funcional, mayores tasas de depresión y problemas cognitivos. Además, la depresión y la diabetes comórbidas también aumentan el riesgo de demencia¹⁰.

La migración se asocia con tasas más altas de depresión, tasas más altas de diabetes y tasas más altas de comorbilidad de depresión y diabetes en los

migrantes. Las razones de esto incluyen el estrés relacionado con la migración y los cambios significativos en el estilo de vida y los patrones dietéticos¹⁰.

CONSECUENCIAS DE LA COMORBILIDAD DE LA DEPRESIÓN Y LA DIABETES

Los resultados clínicos son peores cuando aparecen de forma conjunta las dos entidades; el impacto de su comorbilidad parece ser aditivo, con unas consecuencias negativas mayores que la diabetes y la depresión por sí solas⁹.

Sufrir enfermedades de larga duración, como la diabetes, puede desarrollar angustia que se convierte en angustia emocional²⁸. Esta angustia emocional relacionada con la diabetes, a menudo, causa una falta de adherencia al tratamiento y falta de autocuidado; ambos tienen un impacto negativo en la atención a la diabetes⁹. Las personas con depresión tienen casi el doble de posibilidades de omitir la toma de medicamentos antidiabéticos¹⁸. Es lógico pensar, pues, que se puede optimizar el control del estado glucémico mejorando la angustia emocional⁸.

La persona con diabetes debe seguir un régimen estricto de cumplimiento del tratamiento, una dieta equilibrada regular y ejercicio, lo que supone un desafío, sobre todo, para el grupo de edad pediátrica²⁹. Los padres, que brindan apoyo para el cuidado de la diabetes en esta edad, podrían enfrentarse a angustia psicológica como estrés, ansiedad o depresión, que perjudican aún más el control glucémico de sus hijos con diabetes. Whittemore et al. realizaron una revisión sistemática en 2012, durante cuatro años, e informaron que la angustia de los padres en el momento del diagnóstico de DM1 era del 33,5%, y cuatro años después, alcanzó el 74%³⁰.

El riesgo de discapacidad funcional en personas con diabetes es 2,42 veces mayor que si no está presente y el riesgo de discapacidad funcional en personas con depresión sola era 3 veces mayor que en personas sin ella. En cambio, para personas con depresión y diabetes concomitantes este riesgo es 7,15 veces mayor respecto a no padecer ninguna de las dos entidades³¹.

La presencia de depresión en personas con diabetes también conduce a un aumento de las complicaciones o los efectos a largo plazo de la diabetes al alterar el control glucémico y desarrollar resistencia a la insulina; determina un curso más grave de la diabetes con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y complicaciones micro y macrovasculares³². La depresión causa riesgos significativamente mayores de efectos adversos microvasculares (HR: 1,36; IC del 95 %: 1,05-1,75) y macrovasculares (HR: 1,24; IC del 95 %: 1-1,54)³³.

En estos resultados influyen el peor autocuidado y el desarrollo de conductas de riesgo (incluyendo falta de ejercicio físico, incumplimiento de la dieta, ingesta irregular de medicamentos para cualquier propósito)³⁴.

Las personas con depresión y diabetes tienen una función cognitiva más deficiente y un mayor riesgo de demencia (HR: 1,82 [1,79-1,85]) que aquellas que solo tienen diabetes³⁵. Las personas con diabetes y depresión comórbidas experimentan mayores disminuciones en la función ejecutiva, en el lenguaje, la memoria y cognición en general (**Figura 3**).

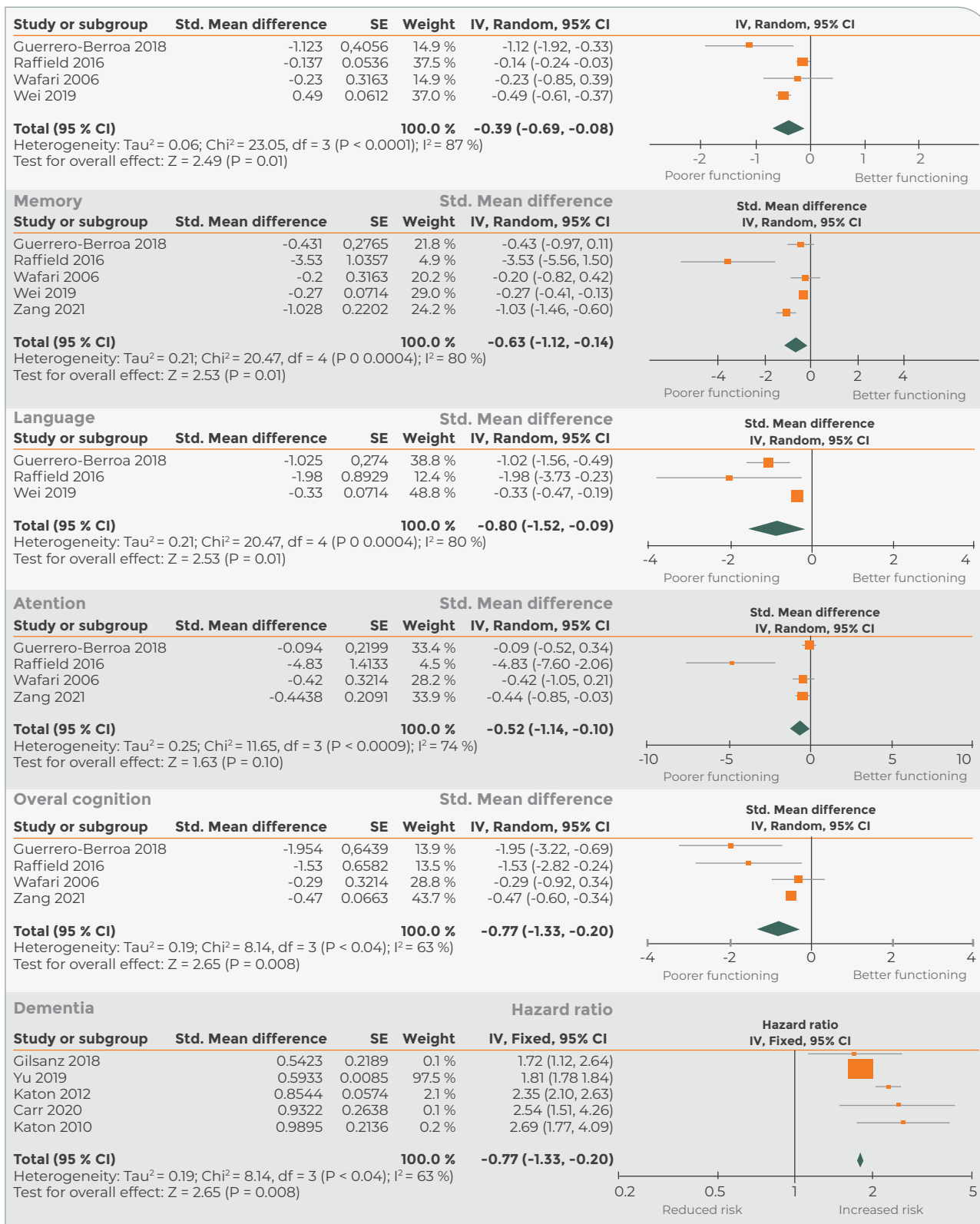


FIGURA 3. Diagrama de bosque para las asociaciones entre la depresión y los resultados cognitivos en personas con diabetes mellitus.

Chow YY et al.³⁵ doi: 10.1016/j.diabres.2022.109227.

A medida que aumentan las complicaciones en los pacientes con DM2, aumenta el riesgo de depresión, tal y como se apreció en consultas ambulatorias, donde se objetivó que tener dos o más complicaciones, incluida neuropatía y nefropatía, aumentaba más del doble el riesgo de depresión³⁶.

Las enfermedades cardiovasculares tienen un papel importante en la mortalidad de la diabetes y la depresión comórbidas, encontrándose una tasa de mortalidad más alta en personas con diabetes y depresión comórbidas que en personas con diabetes o depresión sola³⁷.

Aunque estos datos no pueden hablar de causalidad, los hallazgos que vinculan los síntomas depresivos con malos resultados de salud en la diabetes son coherentes. No obstante, se necesitan estudios longitudinales que demuestren esta relación causal.

Debido a la mayor necesidad de asistencia sanitaria, ingresos o estancias hospitalarios prolongadas, el gasto en salud aumenta 4,5 veces en el manejo de ambas enfermedades³¹. En 2021, el gasto sanitario mundial relacionado con la diabetes se estimó en 966 mil millones de dólares y se prevé que alcance los 1.054 mil millones de dólares en 2045³⁸.

MANEJO DE LA DIABETES Y LA DEPRESIÓN COMÓRBIDAS

DIAGNÓSTICO

Es necesario un diagnóstico y tratamiento precoces simultáneos de la diabetes y la depresión para reducir las complicaciones y la afectación general de la salud¹⁷.

Estudios en entornos de atención primaria encuentran que la depresión sigue siendo infradiagnosticada y no tratada en alrededor del 45-50% de los pacientes con diabetes³⁹⁻⁴¹. Las tasas de detección son bajas, especialmente si no hay antecedentes documentados de depresión. La simple detección de la depresión en un seguimiento regular de la diabetes podría mejorar los resultados de ambas enfermedades¹⁷.

En los países desarrollados de Europa⁴², la mayoría de las personas (92%) con diabetes reciben tratamiento regular, pero hasta la mitad de las personas con trastornos mentales no reciben la atención adecuada. En Estados Unidos, al 51% de las personas con diabetes que también padecían depresión se les diagnosticó esta y se les ofreció tratamiento³⁴.

Ser mujer, tener ataques de pánico y haber realizado más de siete visitas de atención médica fueron factores que contribuyeron al reconocimiento de la depresión. Sin embargo, no todos los que recibieron un diagnóstico de depresión recibieron el tratamiento recomendado. Probablemente el porcentaje de pacientes con DM2 a los que se les diagnosticó depresión y recibieron tratamiento es aún menor⁴³.

Tan solo la mitad de los médicos de atención primaria informó haber utilizado alguna vez una herramienta de detección de depresión en su práctica clínica en pacientes con DM2⁴⁰.

Aunque se enfatiza en la necesidad de una evaluación rutinaria de los adultos para detectar afecciones de salud mental, todavía existen barreras para la detección específica de la depresión y la angustia por diabetes. Estas barreras se pueden encontrar tanto a nivel del paciente como del profesional sanitario. Por parte del paciente están el estigma que existe sobre las condiciones de salud mental, la negación de la depresión o la angustia por la diabetes,

así como la falta de conocimiento sobre la sintomatología de estas entidades. Por parte del profesional sanitario: la inadecuada formación en salud mental, las demandas de carga de trabajo y limitaciones de tiempo y la percepción, por parte de algunos profesionales, de que los problemas de salud mental están fuera del área de responsabilidad del médico de familia.

Las estrategias para abordar las barreras indicadas pueden ser: la educación e información a los pacientes y familiares sobre los recursos educativos tanto para diabetes como para depresión y angustia por la diabetes; mejorar la capacitación de los profesionales de salud en el manejo de la diabetes, la depresión y la angustia por la diabetes e incorporar pautas basadas en la evidencia en la práctica clínica, así como cambios que permitan mejorar la gestión clínica.

Los cuestionarios de detección de depresión más utilizados para personas con diabetes son el Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9), el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)⁸ (**ANEXO**).

El PHQ-9 es la prueba de detección de depresión más susceptible y validada⁸. No obstante, algunos síntomas somáticos, incluidos los patrones de sueño, la alteración del apetito y la fatiga en la diabetes y la depresión, a menudo complican el diagnóstico temprano de los síntomas depresivos o la depresión mal diagnosticada⁴⁴. Los cuestionarios que se basan en gran medida en estos síntomas pueden sobreestimar la probabilidad de depresión; por ello, es aconsejable una evaluación psiquiátrica para que un cuestionario de detección de depresión positivo sea más confiable⁸.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN COMÓRBIDA CON DIABETES

Los pilares del tratamiento del trastorno depresivo, tanto en pacientes con diabetes como sin ella, son la psicoterapia y el tratamiento farmacológico antidepressivo, siendo la psicoeducación un aspecto importante, también, en el abordaje terapéutico de la depresión.

Es importante el tratamiento de ambas enfermedades porque el tratamiento inadecuado de la depresión en pacientes con diabetes se traduce en un control deficiente de la diabetes con complicaciones importantes⁴².

Psicoterapia

La psicoterapia cognitivo-conductual (TCC) es la que tiene una mayor evidencia científica para el tratamiento de la depresión. La TCC y las terapias racionales ayudan a las personas con depresión a mejorar los pensamientos negativos sobre sí mismos, su futuro y sus experiencias cotidianas¹⁸.

Los pacientes que reciben TCC no solo mejoran la depresión, sino que también cumplen con la medicación para la diabetes y el autocontrol de la glucemia, lo que en última instancia reduce los niveles de HbA1c, incluso en pacientes con DM1^{45,46}. Las intervenciones psicoterapéuticas (algunas de las cuales se combinaron con educación diabetológica) tuvieron un efecto moderado-muy grande sobre los síntomas depresivos y un efecto moderado-grande sobre el control glucémico⁴⁷.

Además, la evidencia ha sugerido que la TCC tiene un mejor papel que los antidepressivos (ATD) en pacientes deprimidos con respecto al control glucémico⁴⁸.

Hay que destacar que el 50% de los pacientes no están dispuestos a recibir tratamiento, especialmente tratamiento psicológico, debido a la falta de accesibilidad, las molestias o el alto coste de las intervenciones de TCC cara a cara; como resultado, habitualmente se recurre más al tratamiento farmacológico⁴⁹.

Más recientemente, las intervenciones psicoterápicas se están centrando en modelos no presenciales de intervenciones psicológicas, incluidas las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC), conocidas como eSalud, intervención digital de salud mental e intervenciones de autocontrol de la diabetes basadas en computadora^{49,50}. Una revisión sistemática de las intervenciones psicológicas basadas en las TIC pareció reducir la sintomatología depresiva sin mejorar el control glucémico de manera efectiva⁴⁹. Sin embargo, las intervenciones de autocontrol de la diabetes por computadora en 3578 pacientes de 16 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mostraron beneficios mínimos en el control glucémico, con un descenso de la HbA1c del 0,2% (IC del 95%: -0,4 a -0,1) sin ningún efecto sobre la depresión⁴⁹. Estas nuevas intervenciones están avanzando rápidamente, pero la evidencia científica es reciente y muy limitada, siendo necesarios más estudios y análisis económicos para comparar estas intervenciones con el modelo tradicional cara a cara e integrar estos tratamientos en la práctica clínica^{49,50}.

Farmacoterapia

La evidencia sugiere que los antidepresivos, generalmente, tienen efectos consistentemente significativos en la mejora de la depresión en adultos con diabetes⁵¹.

Los estudios realizados no son uniformes en sus resultados, así hay ensayos en los que los resulta-

dos muestran un control glucémico efectivo y un efecto beneficioso moderado sobre la depresión a corto plazo⁵¹ frente a otros que muestran lagunas sustanciales en la evidencia sobre la eficacia del tratamiento de los síntomas depresivos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el control glucémico⁵².

¿Cómo realizar la elección del tratamiento farmacológico en el paciente con depresión y diabetes comórbidas?

En cuanto a la eficacia, casi todos los antidepresivos tienen un efecto similar sobre la depresión, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos⁵³. Por lo tanto, la selección de tratamiento antidepresivo, al igual que en la población con depresión solo, depende de la sintomatología y gravedad del episodio depresivo, de las comorbilidades que presente el paciente, los efectos secundarios del antidepresivo y sus posibles interacciones con otros tratamientos que lleve el paciente, de las preferencias del paciente y del coste⁵⁴.

Los aspectos diferenciales a tener en cuenta en el paciente con diabetes y depresión comórbidas son:

- El deterioro cognitivo es más prevalente en el paciente con depresión y diabetes. Cuando el episodio depresivo cursa con disfunción cognitiva, los fármacos de elección son: vortioxetina (nivel de evidencia 1A), duloxetina, bupropión e ISRS⁵⁵.

La vortioxetina ha demostrado en diferentes ensayos clínicos⁵⁶⁻⁵⁸ la mejoría de los síntomas cognitivos en el trastorno depresivo mayor; esta mejoría es debida a un efecto indirecto, por la mejoría del episodio depresivo, pero sobre todo a un efecto directo sobre la función cognitiva⁵⁹. Por ello, se considera de primera elección⁵⁵.

- Las dos comorbilidades de salud mental más frecuentes en el paciente con diabetes son el trastorno depresivo y la angustia por diabetes. En el caso de un **episodio depresivo que cursa con ansiedad o en el trastorno mixto ansioso-depresivo**, los fármacos que se aconsejan como de primera línea son: paroxetina, duloxetina, sertralina, escitalopram y venlafaxina⁵⁵. Vortioxetina en el trastorno depresivo que cursa con ansiedad ha demostrado una mejoría rápida y dosis-dependiente de la ansiedad⁶⁰.

- En la diabetes mellitus, además de las comorbilidades de salud mental, son frecuentes otras comorbilidades, físicas u orgánicas, que marcan el pronóstico, la evolución y la calidad de vida del paciente con diabetes. Estas comorbilidades deben influir en la elección del tratamiento antidepresivo tanto por las posibles interacciones con sus tratamientos como por los posibles efectos adversos que pueden ocasionar. Son de destacar:

- La **obesidad**. El 95% de los pacientes con DM2 presentan obesidad y esta determina un aumento de la resistencia a la insulina que contribuye, entre otros factores, a la aparición, la progresión y el mal control de la DM y de los factores de riesgo cardiovascular que acompañan a la diabetes. Así pues, ante la elección del tratamiento antidepresivo se debe prescribir aquel que no provoque aumento de peso o que su perfil sobre la ganancia ponderal sea neutro.

Mirtazapina, paroxetina, citalopram y los antidepresivos tricíclicos (ATC) son lo que más ganancia ponderal ocasionan⁵⁵. Bupropión es el que menor ganancia ponderal ocasiona, e incluso puede determinar pérdida de peso. El resto de ISRS, inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS), ago-

melatina y vortioxetina tienen un perfil más o menos neutro sobre el peso^{54,55}.

- **Comorbilidades cardiovasculares**. La principal causa de mortalidad en el paciente con diabetes es la mortalidad cardiovascular. Además, la insuficiencia cardíaca es una comorbilidad/complicación con unas tasas de prevalencia mayores en el paciente con diabetes. En la elección del tratamiento antidepresivo hay que tener en cuenta:

Los antidepresivos con un mecanismo de acción noradrenérgico (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, reboxetina, bupropion y ATC) se han relacionado con aumento de la **tensión arterial** y de la **frecuencia cardíaca**^{61,62}.

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) pueden causar hipotensión ortostática, conducción cardíaca lenta, aumento frecuencia cardíaca y disminuir la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁶².

En cuanto a la **cardiopatía isquémica**, en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio (IM), en el primer año de seguimiento, aquellos que recibieron un ISRS tuvieron un riesgo reducido de infarto de miocardio (HR 0,58, IC 0,42-0,79) en comparación con los que no recibieron antidepresivos⁶².

Durante un seguimiento de 5 años, no se encontraron asociaciones significativas entre uso de antidepresivos e infarto de miocardio (IM) incidente. La evidencia sugiere que los ISRS se pueden administrar de manera segura a pacientes con cardiopatía coronaria estable y son al menos modes-

tamente efectivos en el tratamiento de la depresión en pacientes con o en riesgo de ECV⁶².

Han demostrado buena seguridad cardíaca: fluoxetina, paroxetina, sertralina, mirtazapina, agomelatina y vortioxetina^{63,64}. La sertralina es la que ha mostrado una mayor magnitud del efecto y una mayor calidad de evidencia en el tratamiento de los pacientes con CI y depresión⁶⁵. Los ATC y la Trazodona se deben evitar en IAM reciente o alteraciones de la conducción⁶⁴.

- La **insuficiencia cardíaca** es una comorbilidad/complicación frecuente en el paciente con diabetes. Por otra parte, la depresión se asocia con un mayor riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)⁶⁶. No hay datos que orienten inequívocamente hacia el uso de un antidepresivo concreto en esta circunstancia.

Un metaanálisis de la *Food and Drug Administration* (FDA) encontró que el citalopram ocasionaba una mayor prolongación del **QTc** (con el consiguiente riesgo de arritmias) que cualquier otro ISRS, con un efecto dosis dependiente, y recomendó que dosis > 20 mg / día deben evitarse en adultos mayores > 65 años, y > 40 mg en todos los pacientes. Así mismo, la prolongación del QTc relacionada con la dosis con escitalopram ha llevado a la Health Canada y UK Medicines a recomendar la limitación de la dosis a 10 mg / día en adultos mayores. No obstante, no está recomendado que los pacientes que reciben una dosis estable de estos medicamentos reduzcan la dosis a menos que el electrocardiograma (ECG) sugiera un QTc prolongado⁶².

Escitalopram, citalopram, bupropión, duloxetina y trazodona se deben evitar o manejarlos con precaución en caso de **arritmias**⁶³. Vortioxetina no se ha asociado con un mayor riesgo de prolongación del QTc, incluso utilizando dosis de 40 mg/día⁶⁷.

Por las comorbilidades cardiovasculares, es frecuente que estos pacientes estén con tratamiento antitrombótico o anticoagulante, con el consiguiente **riesgo de sangrado**. Los ISRS, utilizados solos, multiplican por dos el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta y por seis si se utilizan junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por ello, hay que utilizar con precaución los ISRS y la venlafaxina con anticoagulantes orales, heparinas de bajo peso molecular, AINE, aspirina o clopidogrel y en pacientes con disfunciones plaquetarias. Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) aconsejan no utilizar ISRS en pacientes tratados con Warfarina⁶¹.

- La **insuficiencia renal** es otra comorbilidad/complicación frecuente en el paciente con diabetes y al instaurar el tratamiento antidepresivo es una condición a tener en cuenta. En la consulta diaria, la seguridad es uno de los factores más valorados por el médico de atención primaria y, en este sentido, indicar que la vortioxetina no precisa de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni con insuficiencia hepática⁶⁴.

Las dosis aconsejadas de los distintos antidepresivos en función del filtrado glomerular estimado (FGe) son lo que se muestran en la **tabla 1**⁵⁵.

TABLA 1. Dosis de antidepresivos según el FGe.

FGe	Dosis máxima de inicio
< 60 ml/min	Bupropion 150 mg/día (dosis máxima diaria) Desvenlafaxina 50 mg cada 2 días Paroxetina 10 mg/día
< 30 ml/min	Escitalopram 10 mg/día Sertralina 50 mg/día (Fge < 15 ml/min: 25 mg/día) Duloxetina 30 mg/día Venlafaxina 112,5 mg/día (dosis máxima diaria) Mirtazapina 15 mg/día (dosis máxima diaria)

Tomada de: Chin, T. et al. (2022). Individualized antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Novel evidence-informed decision support tool. *Can Fam Physician*, 68(11):807-814. Doi: 10.46747/cfp.6811807.

- Otro aspecto a tener en cuenta en la elección del tratamiento antidepresivo en el paciente con diabetes y depresión comórbidas son los posibles efectos adversos del antidepresivo.

Los efectos adversos son múltiples como puede apreciarse en la **figura 4**⁶⁸, en general leves, y los que mayores quejas generan en los pacientes son el aumento de peso (que ya ha sido tratado

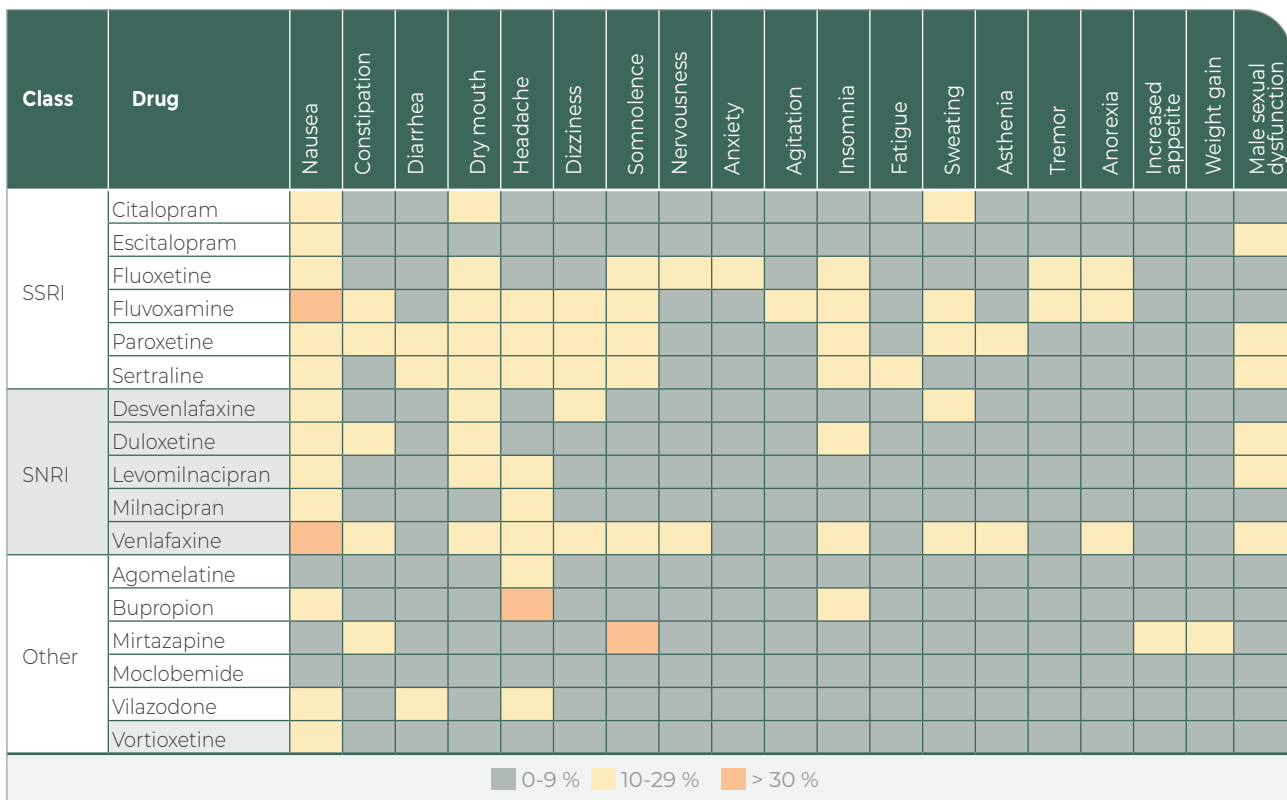


FIGURA 4. Prevalencia de los efectos adversos de los antidepresivos

Adaptado de Kennedy SH, et al. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540–560.

anteriormente), las manifestaciones gastrointestinales, la sedación y la disfunción sexual.

- La **disfunción sexual** es frecuente en el paciente con diabetes y en el paciente con depresión. Los antidepresivos que con mayor probabilidad ocasionen disfunción sexual son los ISRS y los IRSN (30-70%). El bupropion es el que con menor probabilidad ocasiona la disfunción sexual y mirtazapina, vortioxetina y agomelatina presentan un perfil neutro⁵⁵.
- En cuando a los trastornos del sueño, la mirtazapina es la que presenta un perfil más sedativo, de hecho, se aprovecha este efecto

adverso para tratar el insomnio, y el bupropion es el que tiene un perfil más activador.

- Un último aspecto que considerar en la elección del tratamiento antidepresivo en los pacientes con diabetes es el hecho de que suelen ser pacientes polimedicados, por la diabetes y por sus comorbilidades, por lo que hay que considerar la posibilidad de que surjan interacciones farmacológicas. En la **figura 5** se muestran las posibles interacciones por la competencia por las isoenzimas del citocromo P450⁶⁹. Como puede apreciarse vortioxetina, agomelatina y, aunque no aparece en la **figura 5** desvenlafaxina son los antidepresivos con menor riesgo de interacciones farmacológicas.

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluoxetine	+	++	+ / ++	+++	+ / ++
Fluvoxamine	+++	++	+++	+	++
Paroxetine	+	+	+	+++	+
Sertraline	0	+	+	+ / ++	+
Venlafaxine	0	0	0	+	+
Duloxetine	0	0	0	++	+
Mirtazapine	0	0	0	+	0
Reboxetine	0	0	0	+	+
Bupropion	0	0	0	++	0
Agomelatine	0	0	0	0/+	0
Vortioxetine	0	0	0	0	0

0 = minimal or no inhibition; + mild inhibition; ++ moderate inhibition; +++=potent inhibition

FIGURA 5. Efecto inhibitor de los nuevos antidepresivos en las isoenzimas del citocromo P450.

Tomado de Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. Riv Psichiatr. 2015 Sep-Oct;50(5):210-5. doi: 10.1708/2040.22160. PMID: 26489070.

¿Hay que tratar la depresión subumbral comórbida en el paciente con diabetes mellitus?

La depresión subumbral (menor) no está definida en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), pero a veces se ha aplicado para diagnosticar a un paciente con dos a cuatro síntomas depresivos, incluido el estado de ánimo deprimido o la anhedonia, que duran más de dos semanas.

La depresión subumbral está relacionada con peores resultados en diabetes, similares al trastorno depresivo del DSM-5⁷⁰, y, por otro lado, no tratarla puede determinar que empeore la gravedad del proceso y evolucione a su cronificación.

Hay una asociación significativa entre la gravedad de la depresión al inicio y el resultado del tratamiento de la depresión; y entre la gravedad de la depresión al inicio y el resultado del control glucémico. Una puntuación de depresión inicial alta se asoció con una mayor reducción en la HbA_{1c} y el resultado depresivo⁷⁰.

En pacientes con diabetes y síntomas depresivos subumbrales el tratamiento antidepressivo mejoró los resultados de la depresión con un tamaño del efecto moderado para todos los tratamientos. La psicoterapia y el tratamiento online son lo que consiguieron un mejor resultado; la terapia de grupo y la psicoeducación no tuvieron efectos significativos. Los tamaños del efecto de los resultados del control glucémico fueron significativos para la psicoterapia y la terapia de grupo.

En consecuencia, el tratamiento preferido tanto para la depresión como para el control de la glucemia en la depresión subumbral comórbida sería la psicoterapia.

¿Qué tratamiento antihiper glucemiante nos aconsejan las guías si coexiste la depresión?

Las guías de práctica clínica no abordan de forma específica el tratamiento antihiper glucemiante en el paciente en el que coexiste la depresión. No obstante, los análogos de receptores de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) están evidenciando efectos que pueden ser beneficiosos en el tratamiento del paciente con diabetes y depresión comórbida, sobre todo si tiene obesidad.

El GLP-1 es conocido por sus efectos glucorreguladores y supresores del apetito y, por ello, los agonistas de receptores de GLP-1 se utilizan clínicamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. Sin embargo, el GLP-1 también puede afectar áreas del cerebro asociadas con la regulación de la emocionalidad⁷¹.

Se ha demostrado que el GLP-1 y sus análogos más estables y duraderos ejercen efectos neuroprotectores y antiapoptóticos, reducen la acumulación de placa beta-amiloide (A β) y modulan y potencian a largo plazo la plasticidad sináptica, y promueven la diferenciación de células progenitoras neuronales. En modelos animales de comportamiento, se ha demostrado que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 mejora las medidas de la función cognitiva, incluidos el aprendizaje y la memoria, además de reducir el comportamiento depresivo. Por ello, la evaluación sistemática de los efectos del tratamiento con GLP-1 en poblaciones psiquiátricas que presentan déficits cognitivos representa una vía de tratamiento prometedora⁷².

La liraglutida fue segura y bien tolerada en una muestra de individuos no diabéticos con trastornos del estado de ánimo y tuvo efectos beneficiosos sobre medidas objetivas de la función cognitiva. Se necesitan estudios más amplios con diseños de ensayos controlados para confirmar y ampliar estos resultados^{73,74}.

Para concluir este apartado del manejo y tratamiento de paciente con diabetes y depresión comórbida hay que indicar que se pueden lograr resultados mejores mediante la atención colaborativa, multidisciplinaria, que combine la detección de la depresión y un enfoque de equipo para la atención en los servicios de salud. Los componentes de la atención colaborativa incluyen la educación del paciente, la presencia de profesionales de la salud aliados en el sistema de atención primaria (para rastrear los efectos del tratamiento, los efectos secundarios y la adherencia al tratamiento y brindar apoyo para los cambios necesarios en el comportamiento) y la supervisión por parte del psiquiatra/Salud Mental de aquellos casos que por su intensidad o complejidad requieran un abordaje compartido. La noción de que un mejor tratamiento de la depresión debe ir de la mano con el tratamiento

de la diabetes y con el cambio de comportamientos adversos para la salud (p. ej., estilo de vida sedentario, obesidad, tabaquismo) está ganando gradualmente aceptación general, y se espera que conduzca a cambios en la organización del sistema de salud. Estos podrían incluir exámenes periódicos de depresión a las personas con diabetes, cambios en la educación del personal que trabaja en los servicios que se ocupan de la diabetes y, en entornos de atención primaria de salud, la inclusión de trabajadores de salud mental en los equipos de atención primaria de salud, mejores cadenas de derivación, educación de la población en general, así como educación de las personas con diabetes y otras medidas.

Un posible esquema de abordaje podría ser el que se muestra en la **figura 6**⁷⁰.



FIGURA 6. Algoritmo para el abordaje del paciente con diabetes y depresión comórbidas.

Adaptado de: van der Feltz-Cornelis C et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 Feb;11(2):e01981. doi: 10.1002/brb3.1981.

CONCLUSIONES

- **Diabetes y depresión son dos entidades que se presentan con frecuencia comórbidas y se influyen de modo bidireccional en su pronóstico y evolución.**
- **La depresión comórbida en el paciente con diabetes está con frecuencia infradiagnosticada y, como consecuencia, infratratada.**
- **Ante un paciente con diabetes mellitus se debe integrar la investigación de la posible existencia de un trastorno depresivo. El diagnóstico y abordaje del trastorno depresivo contribuirá a la consecución de un mejor control de la diabetes y de los factores de riesgo cardiovascular.**
- **Los pilares del tratamiento depresivo en el paciente con diabetes son, al igual que en el paciente sin diabetes, la psicoterapia y la farmacoterapia.**
- **En la elección del tratamiento antidepresivo se debe tener en cuenta: los síntomas y la gravedad del episodio depresivo, el mecanismo de acción del fármaco antidepresivo, las comorbilidades que presente el paciente, los posibles efectos adversos del fármaco a elegir, las posibles interacciones farmacológicas y, lógicamente, las preferencias del paciente y el coste.**
- **La depresión subumbral está relacionada con peores resultados en diabetes, similares al trastorno depresivo del DSM-5, por ello debe ser tratada, siendo la psicoterapia el tratamiento de primera línea.**
- **En el paciente con diabetes y depresión comórbida se pueden lograr mejores resultados mediante la atención colaborativa, multidisciplinar, que combine la detección de la depresión y un enfoque de equipo para la atención en los servicios de salud.**

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (PHQ-9)

Durante las últimas 2 semanas ¿Qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas? (Marque con un " " para indicar su respuesta)	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) - o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario - muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3
		+	+	+

Si marcó cualquiera de los problemas, ¿Qué tanta dificultad le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil

Un poco difícil

Muy difícil

Extremadamente difícil

Elaborado por los doctores Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke y colegas, mediante una subvención educativa otorgada por Pfizer Inc. No se requiere permiso para reproducir, traducir, presentar o distribuir.

Puntuaje PHQ-9	Gravedad de la depresión	Intervención sugerida
0-4	Ninguno mínimo	Ninguna
5-9	Leve	Repita PHQ-9 en el seguimiento
10-14	Moderado	Elaborar un plan de tratamiento, considerar asesoramiento, seguimiento o medicamentos recetados
15-19	Moderadamente severo	Recetar medicamentos recetados y asesoramiento
20-27	Grave	Recetar medicamentos recetados. Si las respuestas al tratamiento son deficientes derive inmediatamente al paciente a un especialista en salud mental para recibir asesoramiento

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-2)

Nombre _____ Estado civil _____ Edad _____ Sexo _____

Ocupación _____ Educación _____ Fecha _____

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido **las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo.
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto de mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.
- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado.
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusta a mí mismo.

CONTINÚA >

CONTINUACIÓN. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-2)

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual.
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo.
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores.
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría.
- 2 Querría matarme.
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo.
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11. Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12. Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3 Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones.
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso.
- 1 No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía considerarme.
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1 Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2 No tengo suficiente energía para hacer demasiado.
- 3 No tengo energía suficiente para hacer nada.

CONTINÚA >

CONTINUACIÓN. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI-2)

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1a Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b Duermo mucho menos que lo habitual.
- 3a Duermo la mayor parte del día.
- 3b Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme.

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b Mi apetito es mucho mayor que lo habitual.
- 3a No tengo apetito en absoluto.
- 3b Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
- 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
- 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESION HOSPITALARIA (HADS)

Instrucciones: A continuación se presenta una lista de afirmaciones que describen una serie de estados emocionales. Lea cada pregunta y marque con una X la respuesta que mejor indique cómo se ha sentido en **esta última semana** incluyendo el día de hoy.

1. Me siento tenso(a) o nervioso(a):

Todo el día	Gran parte del día	De vez en cuando	nunca
-------------	--------------------	------------------	-------

2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

Igual que antes	no tanto como antes	Solamente un poco	ya no disfruto como antes
-----------------	---------------------	-------------------	---------------------------

3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

Sí y muy intenso	Sí, pero no muy intenso	Sí, pero no me preocupa	no siento nada de eso
------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

Igual que siempre	Actualmente, algo menos	Actualmente, mucho menos	Actualmente, nada
-------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

Todo el día	Gran parte del día	De vez en cuando	nunca
-------------	--------------------	------------------	-------

6. Me siento lento(a) y torpe:

Todo el día	Gran parte del día	De vez en cuando	nunca
-------------	--------------------	------------------	-------

7. Soy capaz de permanecer sentado(a) tranquilo(a) y relajado(a):

Siempre	A menudo	Raras veces	nunca
---------	----------	-------------	-------

8. He perdido el interés por mi aspecto personal:

Completamente	A menudo	Rara vez	nada
---------------	----------	----------	------

9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago:

Siempre	A menudo	Rara vez	nunca
---------	----------	----------	-------

10. Espero las cosas con ilusión:

Siempre	A menudo	Rara vez	nunca
---------	----------	----------	-------

11. Me siento inquieto(a) como si no pudiera parar de moverme:

Siempre	A menudo	Rara vez	nunca
---------	----------	----------	-------

12. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

Siempre	A menudo	Rara vez	nunca
---------	----------	----------	-------

13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

Siempre	A menudo	Rara vez	nunca
---------	----------	----------	-------

ABREVIATURAS

- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- AGE:** Productos finales de glicación avanzada
- AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo
- ATC:** Antidepresivos tricíclicos
- ATD:** Antidepresivos
- AVAD:** Años de vida ajustados en función de la discapacidad
- BDI:** Inventario de depresión de Beck
- BPN:** Bajo peso al nacer
- CI:** Cardiopatía isquémica
- CRH:** Hormona liberadora de corticotropina
- DM:** Diabetes mellitus
- DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
- ECG:** Electrocardiograma
- FDA:** Food and Drug Administration
- FGe:** Filtrado glomerular estimado
- HADS:** Escala de ansiedad y depresión hospitalaria
- HPA:** Hipotálamo-hipofisario (pituitario)-suprarrenal
- IAM:** Infarto agudo de miocardio
- IRSN:** Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina
- ISRS:** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- NICE:** National Institute for Health and Care Excellence
- PHQ-9:** Cuestionario sobre la salud del paciente
- SNA:** Sistema nervioso autónomo
- SNS:** Sistema nervioso simpático
- TCC:** Terapia cognitivo-conductual
- TIC:** Tecnologías de información y comunicación

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011 Jul 26;9:90. doi: 10.1186/1741-7015-9-90.
3. Kalra S, Jena BN, Yeravdekar R. Emotional and Psychological Needs of People with Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 Sep-Oct;22(5):696-704. doi: 10.4103/ijem.IJEM_579_17.
4. Hermanns N, Caputo S, Dzida G, Khunti K, Meneghini LF, Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2013 Apr;7(1):1-10. doi: 10.1016/j.pcd.2012.11.002.
5. Lloyd CE, Roy T, Nouwen A, Chauhan AM. Epidemiology of depression in diabetes: international and cross-cultural issues. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S22-9. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70005-8.
6. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1508-1520. doi: 10.1111/dme.13448.
7. Chen S, Zhang Q, Dai G, Hu J, Zhu C, Su L, Wu X. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine.* 2016 Jul;53(1):35-46. doi: 10.1007/s12020-016-0869-x.
8. Habib S, Sangaraju SL, Yopez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R. The Nexus Between Diabetes and Depression: A Narrative Review. *Cureus.* 2022 Jun 2;14(6):e25611. doi: 10.7759/cureus.25611.
9. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry.* 1999 Jul;156(7):1000-6. doi: 10.1176/ajp.156.7.1000.
10. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar;20(1):47-52. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius. PMID: 29946211; PMCID: PMC6016052.
11. Strodl E, Kenardy J. Psychosocial and non-psychosocial risk factors for the new diagnosis of diabetes in elderly women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Oct;74(1):57-65. doi: 10.1016/j.diabres.2006.02.011.
12. Norman Sartorius (2018) Depression and diabetes, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20:1, 47-52, doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/nsartorius
13. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S8-21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
14. Holt RI, Phillips DI, Jameson KA, Cooper C, Dennison EM, Peveler RC; Hertfordshire Cohort Study Group. The relationship between depression and diabetes mellitus: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Diabet Med.* 2009 Jun;26(6):641-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02742.x.
15. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006 Nov;23(11):1165-73. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x.
16. Patterson ZR, Khazall R, Mackay H, Anisman H, Abizaid A. Central ghrelin signaling mediates the metabolic response of C57BL/6 male mice to chronic social defeat stress. *Endocrinology.* 2013;154:1080-1091.
17. Bădescu S, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zăhău DM, Zăgrean AM, Zăgrean L. The association between diabetes mellitus and depression. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863499/> *J Med Life.* 2016;9:120-125.

18. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. 2015;75:577–587.
19. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220–229.
20. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015;38:529–537.
21. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1664–1671.
22. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry*. 2001;158:450–455.
23. Colman I, Ataullahjan A, Naicker K, Van Lieshout RJ. Birth weight, stress, and symptoms of depression in adolescence: evidence of fetal programming in a national Canadian cohort. *Can J Psychiatry*. 2012;57:422–428.
24. Scherrer JF, Xian H, Lustman PJ, et al. A test for common genetic and environmental vulnerability to depression and diabetes. *Twin Res Hum Genet*. 2011;14:169–172.
25. Samaan Z, Garasia S, Gerstein HC, et al. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: epidemiologic and genetic evidence in a multiethnic population. *Transl Psychiatry*. 2015;5:0. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.113>
26. de Groot M, Anderson RM, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complication: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63(4):619–630.
27. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1069–78. doi: 10.2337/diacare.24.6.1069.
28. Esbitt SA, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. *Screening for depression and other psychological problems in diabetes: a practical guide*. London, UK: Springer-Verlag Publishing; 2013. Disentangling clinical depression from diabetes-specific distress: making sense of the mess we've made; pp. 27–46.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015 Apr;33(2):97–111. doi: 10.2337/diaclin.33.2.97.
30. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. 2012 Jul-Aug;38(4):562–79. doi: 10.1177/0145721712445216.
31. Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):421–8. doi: 10.2337/diacare.27.2.421.
32. Katon W, van der Feltz-Cornelis CM. Treatment of depression in people with diabetes: efficacy, effectiveness and maintenance trials and new service models. In: Katon W, Maj M, Sartorius N, eds. *Depression and Diabetes*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2010:81–108.
33. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):934–42. doi: 10.2337/diacare.23.7.934.
34. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, Ludman EJ, Young BA, Williams LH, McCulloch DK, Von Korff M. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):264–9. doi: 10.2337/dc09-1068.
35. Chow YY, Verdonschot M, McEvoy CT, Peeters G. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Mar;185:109227. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109227.
36. van Steenbergen-Weijnenburg KM, van Puffelen AL, Horn EK, Nuyen J, van Dam PS, van Benthem TB, Beekman AT, Rutten FF, Hakkaart-van Roijen L, van der Feltz-Cornelis CM. More co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes with multiple complications. An observational study at a specialized outpatient clinic. *Diabet Med*. 2011 Jan;28(1):86–9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03125.x.

- 37.** Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1339-45. doi: 10.2337/diacare.28.6.
- 38.** Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- 39.** Li C, Ford ES, Zhao G, Ahluwalia IB, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence and correlates of undiagnosed depression among U.S. adults with diabetes: the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Feb;83(2):268-79. doi: 10.1016/j.diabres.2008.11.006.
- 40.** Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, Bullard KM, Allweiss P, Smith BD. The Importance of Addressing Depression and Diabetes Distress in Adults with Type 2 Diabetes. *J Gen Intern Med*. 2019 Feb;34(2):320-324. doi: 10.1007/s11606-018-4705-2.
- 41.** Cols-Sagarra C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Pérez-Unanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al; Work Group of Diabetes SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria). Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. *Prim Care Diabetes*. 2016 Oct;10(5):369-75. doi: 10.1016/j.pcd.2016.02.003.
- 42.** Holt RI, de Groot M, Lucki I, Hunter CM, Sartorius N, Golden SH. NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2067-77. doi:10.2337/dc13-2134.
- 43.** van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, Snoek F, Sartorius N. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jul-Aug;32(4):380-95. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2010.03.011.
- 44.** de Joode JW, van Dijk SEM, Walburg FS, Bosmans JE, van Marwijk HWJ, de Boer MR, van Tulder MW, Adriaanse MC. Diagnostic accuracy of depression questionnaires in adult patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jun 20;14(6):e0218512. doi: 10.1371/journal.pone.0218512.
- 45.** Snoek FJ, van der Ven NC, Twisk JW, Hogenelst MH, Tromp-Wever AM, van der Ploeg HM, Heine RJ. Cognitive behavioural therapy (CBT) compared with blood glucose awareness training (BGAT) in poorly controlled Type 1 diabetic patients: long-term effects on HbA_{1c} moderated by depression. A randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2008 Nov;25(11):1337-42. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02595.x.
- 46.** Hermanns N, Schmitt A, Gahr A, Herder C, Nowotny B, Roden M, Ohmann C, Kruse J, Haak T, Kulzer B. The effect of a Diabetes-Specific Cognitive Behavioral Treatment Program (DIAMOS) for patients with diabetes and subclinical depression: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):551-60. doi: 10.2337/dc14-1416.
- 47.** Lloyd CE, Nouwen A, Sartorius N, Ahmed HU, Alvarez A, Bahendeka S, Basangwa D, Bobrov AE, Boden S, Bulgari V, Burti L, Chaturvedi SK, Cimino LC, Gaebel W, de Girolamo G, Gondek TM, de Braude MG, Guntupalli A, Heinze MG, Ji L, Hong X, Khan A, Kiejna A, Kokoszka A, Kamala T, Lalic NM, Lecic Tosevski D, Mankovsky B, Li M, Musau A, Müssig K, Ndeti D, Rabbani G, Srikantha SS, Starostina EG, Shevchuk M, Taj R, Vukovic O, Wölwer W, Xin Y. Prevalence and correlates of depressive disorders in people with Type 2 diabetes: results from the International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) study, a collaborative study carried out in 14 countries. *Diabet Med*. 2018 Jun;35(6):760-769. doi: 10.1111/dme.13611.
- 48.** Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, Kronfeld K, Kruse J, Kulzer B, Ruckes C, Müller MJ. Study protocol of the Diabetes and Depression Study (DAD): a multi-center randomized controlled trial to compare the efficacy of a diabetes-specific cognitive behavioral group therapy versus sertraline in patients with major depression and poorly controlled diabetes mellitus. *BMC Psychiatry*. 2013 Aug 6;13:206. doi: 10.1186/1471-244X-13-206.
- 49.** Varela-Moreno E, Carreira Soler M, Guzmán-Parra J, Jódar-Sánchez F, Mayoral-Cleries F, Anarte-Ortíz MT. Effectiveness of eHealth-Based Psychological Interventions for Depression Treatment in Patients With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus: A System-

atic Review. *Front Psychol.* 2022 Jan 31;12:746217. doi: 10.3389/fpsyg.2021.746217.

50. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer A, Barnard ML, Peacock R, Wood B, Edwards P, Murray E. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37(6):1759-66. doi: 10.2337/dc13-1386.
51. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008381. doi: 10.1002/14651858.CD008381.pub2.
52. Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract.* 2007 Jun 15;8:34. doi: 10.1186/1471-2296-8-34.
53. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G. et al. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England) [en línea]. 2018;391(10128):1357-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477251>
54. Kendrick T, Pilling S. Common mental health disorders--identification and pathways to care: NICE clinical guideline. *Br J Gen Pract.* 2012 Jan;62(594):47-9. doi: 10.3399/bjgp12X616481.
55. Chin, T., Huyghebaert, T., Svrcek, C. et al. (2022). Individualized antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: Novel evidence-informed decision support tool. *Can Fam Physician*, 68(11):807-814. doi: 10.46747/cfp.6811807.
56. Mahableshwarkar, A. R., Jacobsen, P. L., Chen, Y. et al. (2015). A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(12):2061-70. doi: 10.1007/s00213-014-3839-0.
57. McIntyre, R. S., Lophaven, S., Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546.
58. Katona, C., Hansen, T., Olsen, C. K. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.*, 27(4):215-23. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
59. Baune, B.T., Brignone, M., Larsen, K.G. (2018). A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070.
60. Baldwin, D. S., Florea, I., Jacobsen, P. L., Zhong, W., et al. (2016). A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord.*;Dec;206:140-150. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
61. Giner J, Saiz Ruiz J, Bobes J, Zamorano E, López F, Hernando T, Rico-Villademoros F, Álamo C, Cervilla JA, Ibáñez Cuadrado A, Ibáñez Guerra E, López S, Morán P, Palao DJ, Romacho M y Grupo para el Desarrollo de Recomendaciones sobre Salud Física en el Paciente con Depresión. Consenso español de salud física del paciente con depresión. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2014;7(4):195-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.05.003>
62. Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs.* 2020 Nov;34(11):1133-1147. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z.
63. Wang Y, Nomikos GG, Karim A, Munsaka M, Serenko M, Liosatos M, Harris S. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 Oct;2(4):298-309. doi: 10.1002/cpdd.51.
64. Ficha técnica de Brintellix®. Lundbeck. EMA. 2016.
65. Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C, Papola D, Rayner L, Caruso R, Grassi L, Hotopf M, Barbui C. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019 Mar;34(2):65-75. doi: 10.1097/YIC.0000000000000248.

66. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020 Nov;25(6):919-926. doi: 10.1007/s10741-019-09850-w. PMID: 31529170.
67. Bordet C, Rousseau V, Montastruc F, Montastruc JL. QT prolongation and vortioxetine: a post-marketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl).* 2020 Apr;237(4):1245-1247. doi: 10.1007/s00213-020-05461-8.
68. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
69. Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr.* 2015 Sep-Oct;50(5):210-5. doi: 10.1708/2040.22160.
70. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, Roberts R, Nouwen A, Sartorius N. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 Feb;11(2):e01981. doi: 10.1002/brb3.1981.
71. Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka KP. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Mar;65:54-66. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.021.
72. McIntyre RS, Powell AM, Kaidanovich-Beilin O, Soczynska JK, Alsuwaidan M, Woldeyohannes HO, Kim AS, Gallagher LA. The neuroprotective effects of GLP-1: possible treatments for cognitive deficits in individuals with mood disorders. *Behav Brain Res.* 2013 Jan 15;237:164-71. doi: 10.1016/j.bbr.2012.09.021.
73. Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, Woldeyohannes HO, Subramaniapillai M, Lovshin J, Lee JG, Lee JH, Brietzke E, Reininghaus EZ, Sim K, Vinberg M, Rasgon N, Hajek T, McIntyre RS. Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J Affect Disord.* 2017 Jan 1;207:114-120. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.056.
74. Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, McIntyre RS. Cognitive dysfunction and metabolic comorbidities in mood disorders: A repurposing opportunity for glucagon-like peptide 1 receptor agonists? *Neuropharmacology.* 2018 Jul 1;136(Pt B):335-342. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.048.

