

Lara Onofre Ferriani¹
Daniela Alves Silva²
Maria Carmen Viana³

La depresión atípica se asocia con el síndrome metabólico: una revisión sistemática

1 Programa de Posgrado en Salud Pública, Universidad Federal de Espírito Santo, Vitória, Brasil.

2 Departamento de Educación Integrada en Salud, Universidad Federal de Espírito Santo, Vitória, Brasil

3 Departamento de Medicina Social y Programa de Posgrado en Salud Pública, Universidad Federal de Espírito Santo, Vitória, Brasil

RESUMEN

Introducción. La depresión y el síndrome metabólico (SM) son problemas importantes de salud pública, esta revisión sistemática evaluó si el subtipo atípico de depresión está asociado con el SM, en comparación con otros subtipos depresivos.

Metodología. Dos revisores independientes realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline, Lilacs, PsycInfo, Scopus y Web of Science, hasta mayo de 2021, sin restricción de idioma, incluidos estudios transversales, de casos y controles y de cohortes, que evaluaban a adultos. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa. Se adoptaron las directrices PRISMA y esta revisión tiene registro en PROSPERO (CRD42018109762).

Resultados. La búsqueda en las bases de datos identificó 96 artículos y 6 se incluyeron en esta revisión. Los puntajes de calidad metodológica variaron de 7 a 10 puntos. La asociación entre depresión atípica y SM se demostró en todas las publicaciones, así como la falta de asociación con melancólico y otros subtipos. La prevalencia de SM fue significativamente mayor entre las personas con depresión atípica. Vale la pena señalar que hasta el momento solo se han realizado pocos estudios que evalúen esta comorbilidad.

Conclusiones. SM se asocia con depresión atípica, pero no con melancólico u otros subtipos. La identificación de características clínicas depresivas distintas parece crucial para comprender mejor su comorbilidad con SM y dilucidar sus vías fisiopatológicas, ambas necesarias para orientar mejor las estrategias de prevención y tratamiento.

Palabras clave. Síndrome metabólico; depresión atípica; subtipos depresivos; revisión sistemática; desórdenes mentales.

Actas Esp Psiquiatr 2022;50(6): 266-75 | ISSN: 1578-2735

Autores de correspondencia:

Lara Onofre Ferriani

laraonoref@gmail.com

Maria Carmen Viana

mcviana6@gmail.com

ATYPICAL DEPRESSION IS ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction. Depression and metabolic syndrome (MetS) are important public health problems. This systematic review evaluated whether the atypical subtype of depression is associated with MetS, when compared to other depressive subtypes.

Methods. Two independent reviewers searched in Medline, Lilacs, PsycInfo, Scopus and Web of Science databases, up to May 2021, without language restriction, including cross-sectional, case-control, and cohort studies, assessing adults. The methodological quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. The PRISMA guidelines were adopted and this review was registered in PROSPERO (CRD42018109762).

Results. The databases search identified 96 articles and 6 was included in this review. The methodological quality scores ranged from 7 to 10 points. The association between atypical depression and MetS was demonstrated in all publications, as well as the lack of association with melancholic and other subtypes. The prevalence of MetS was significantly higher among individuals with atypical depression. It is worth noting that only few studies assessing this comorbidity were conducted so far.

Conclusions. MetS is associated with atypical depression, but not with melancholic or other subtypes. The identification of distinct depressive clinical features seems crucial to better understand its comorbidity with MetS and elucidate its pathophysiological pathways, both necessary to better guide prevention and treatment strategies.

Key words. Metabolic syndrome; atypical depression; depressive subtypes; systematic review; mental disorders.

INTRODUCCIÓN

La depresión y el síndrome metabólico (SM) son importantes problemas de salud pública. La depresión afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo¹, y la prevalencia del SM es de alrededor del 20 al 25 % entre los adultos². Sin embargo, la asociación entre estas morbilidades aún es poco conocida como una asociación bidireccional^{3,4} y aún es controversial, ya que existen estudios que no mostraron relación entre la depresión y SM⁵ o relación solo entre ciertos componentes de SM⁶.

La relación entre la depresión y el SM puede deberse al estilo de vida poco saludable que adoptan los individuos depresivos⁷ y a la desregulación de los sistemas nerviosos adrenocortical y autónomo comunes en ambas enfermedades⁸, compartiendo mecanismos fisiopatológicos, incluidos niveles elevados de oxitocina proinflamatoria y glucocorticoides⁹.

Ya es conocido que la depresión puede presentarse con distintas manifestaciones clínicas¹⁰. De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)¹¹ un episodio depresivo puede clasificarse clínicamente en varios subtipos incluida la depresión melancólica, depresión con características atípicas y otras. Además de los síntomas centrales depresivos, la depresión melancólica se caracteriza por pérdida de peso, pérdida de apetito, insomnio y sentimientos de culpa excesivos e inapropiados, mientras que la depresión atípica se presenta con hipersomnia, aumento del apetito, peso y reactividad del estado de ánimo^{11,12}.

La relación entre el SM y la depresión podría entenderse mejor en base a esta diferenciación en subtipos. El objetivo de este estudio es evaluar si el subtipo atípico de depresión está asociado con SM, en comparación con otros subtipos y sin depresión, mediante una revisión sistemática de la literatura científica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y se registró el protocolo en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), con el número CRD42018109762. Se adoptaron las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)¹³ para informar los resultados.

Dos revisores independientes (LOF y DAS) realizaron la búsqueda y evaluación de todos los artículos y en caso de inconsistencias se estableció un consenso entre ellos y/o con la opinión de un tercer revisor (MCV). Se buscaron artículos indexados en las bases de datos MEDLINE (Pubmed), LILACS,

PsycINFO, Scopus y Web of Science (ISI) publicados hasta mayo del 2021, sin restricciones de idioma o fecha de publicación. Para la gestión de las referencias se utilizó Microsoft Excel. Se utilizaron los operadores booleanos para combinar las palabras clave: síndrome metabólico, síndrome X, depresión* subtipo, subtipos de depresión*, tipos de trastorno depresivo, rasgos atípicos, depresión atípica y adultos.

Los estudios eran elegibles si se realizaban entre adultos (18 a 66 años), examinaban el subtipo atípico en comparación con otros subtipos de depresión, presentaban datos originales y tenían un diseño transversal, de casos y controles o de cohortes. Se excluyeron estudios con grupos específicos, como individuos con condiciones médicas/clínicas, mujeres embarazadas o en puerperio o pacientes hospitalizados. También se excluyeron informes de casos, artículos editoriales, comentarios, cartas, ensayos clínicos, estudios en animales y revisiones.

Después de eliminar todos los duplicados, el proceso de selección incluyó la evaluación de títulos y resúmenes, y la lectura completa de todos los artículos restantes. Se extrajo la información sobre los autores y fecha de publicación, lugar de estudio, población estudiada, objetivos, cómo se evaluó la presencia de SM y depresión, fueron reportadas medidas de asociación reportadas y principales resultados.

La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la Escala Newcastle-Ottawa (NOS), que incluye bloques de selección, comparabilidad y resultados. La puntuación total de cada estudio corresponde al número de ítems positivos, con un total de 10 puntos para estudios transversales y 9 puntos para aquellos con diseño de cohortes y de casos y controles^{14,15}.

RESULTADOS

Las búsquedas en la base de datos dio como resultado 96 artículos, de los cuales 25 procedían de Medline, 17 de PsycInfo, 27 de Lilacs, 7 de Web of Science y 20 de Scopus. Se eliminaron diecinueve informes duplicados. Después de la evaluación por títulos y resúmenes, 8 artículos fueron elegibles para lectura completa y 6 fueron incluidos en la revisión sistemática¹⁶⁻²¹. El proceso de selección de los artículos se detalla en la Figura 1.

Las 6 publicaciones incluidas en esta revisión están relacionadas con estudios realizados después de 2010. Todos los estudios tenían muestras de gran tamaño, con más de 700 participantes, la mayoría de los estudios incluyeron hombres y mujeres (5/6), y con respecto al diseño del estudio, la mitad de ellos fueron transversales, 2 de casos y controles y 1 de cohorte. Estas publicaciones son el resultado de tan solo tres es-

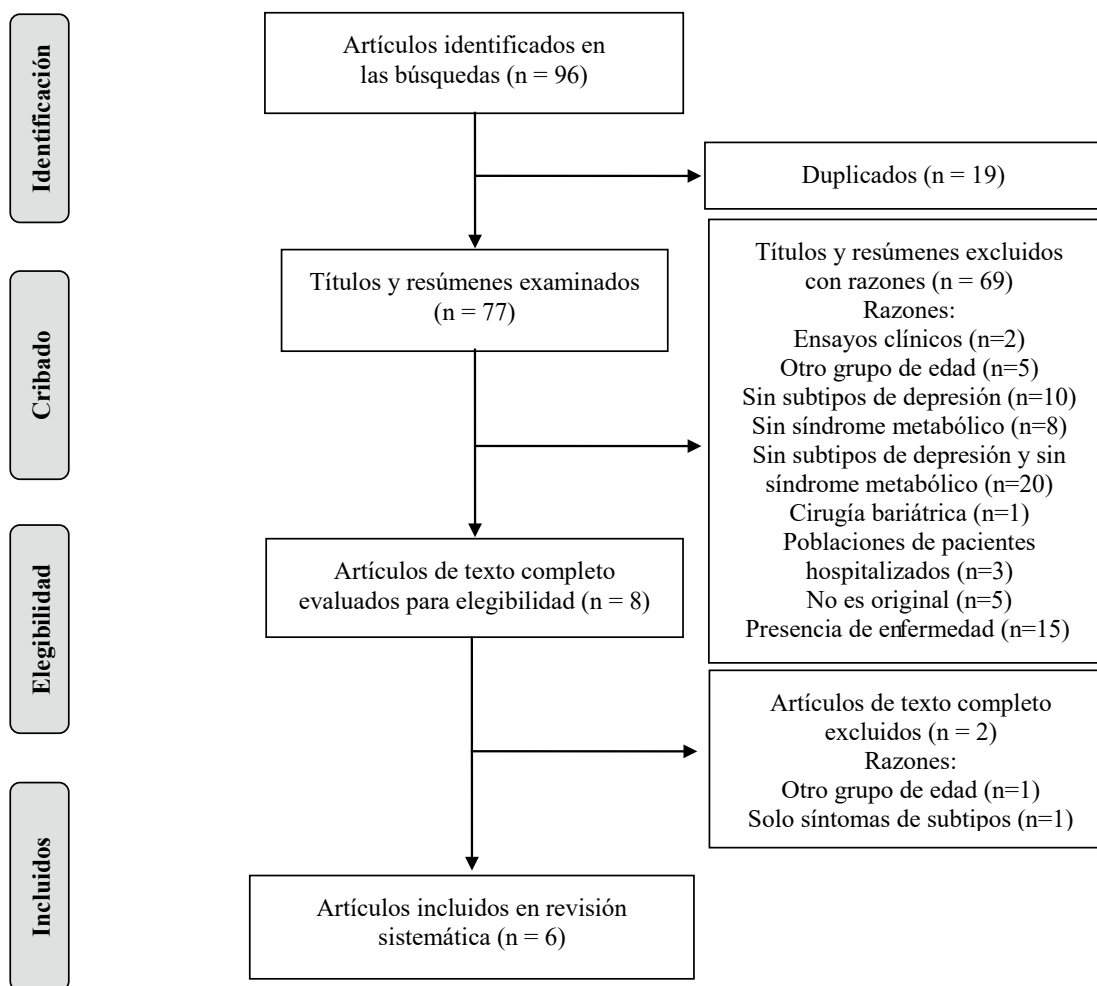


Figura 1

Diagrama de flujo para los resultados de búsqueda.

tudios diferentes llevados a cabo en diferentes países: el estudio NESDA (Netherlands Study of Depression and Anxiety) de Holanda (3/6), el estudio CoLaus (Cohort study of Lausanne) de Suiza (2/6) y otro de Japón (1/6). Los principales aspectos metodológicos de las publicaciones se presentan en la Tabla 1.

En la mayoría de los estudios (5/6), el diagnóstico de SM se basó en el Adult Treatment Panel III. La clasificación de los subtipos de depresión se realizó mediante dos métodos, ya sea a través del análisis de clases latentes (3/6) o la evaluación de los síntomas según los criterios diagnósticos del DSM-IV22 (3/6) (Tabla 1). Todos los estudios evaluaron la depresión a través de instrumentos de diagnóstico validados, utilizando "the Composite International Diagnostic Interview" (CIDI) (3/6), "the Diagnostic Interview for Genetic Studies" (DIGS) (2/6) "the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders" (SCID-I) (1/6).

Los objetivos de los artículos, medidas de asociación y resultados de interés se presentan en la Tabla 2. Cada artículo tiene objetivos diferentes, cabe mencionar que la asociación entre los subtipos de depresión y el SM fue el objetivo principal de solo uno de ellos. Los Odds Ratio fueron la medida más común de asociaciones (4/6).

Las variables de ajuste, los métodos estadísticos y las formas de comparar los subtipos depresivos también variaron entre los estudios. La asociación entre depresión atípica y SM se demostró en todas las publicaciones, así como la falta de asociación con depresión melancólica. En la mayoría de los estudios, la prevalencia de SM fue significativamente mayor entre los sujetos con depresión atípica en comparación con aquellos con depresión melancólica u otro subtipo (Tabla 2).

Tabla 1		Detalles de los estudios seleccionados incluidos en la revisión sistemática				
Estudio	País	Autor/Año	Diseño	Muestra	Criterios de síndrome metabólico	Especificadores Subtipos de depresión
CoLaus	Suiza	Glaus et al. (2013)	transversal	3.716 sujetos, de 35 a 66 años	Adult Treatment Panel III	DSM-IV
		Lasserre et al. (2016)	Cohorte	2.813 sujetos, de 35 a 66 años	Adult Treatment Panel III	DSM-IV
		Lamers et al. (2010)	transversal	818 sujetos, de 18 a 65 años	Adult Treatment Panel III	Latent Class Analyses
NESDA	Países Bajos	Lamers et al. (2013)	Caso y Control	776 sujetos (233 casos – 111 depresión melancólica y 122 atípicos / 543 controles), de 18 a 65 años	Adult Treatment Panel III	Latent Class Analyses
		Lamers et al. (2016)	Casos y controles anidados dentro de un estudio de cohorte de 6 años	1.248 sujetos (648 casos – 308 depresión melancólica y 167 atípicos / 600 controles), de 18 a 65 años	Adult Treatment Panel III	Latent Class Analyses
-	Japon	Takeuchi et al (2013)	transversal	1.011 oficinistas varones, de 20 a 59 años	International Diabetes Federation	DSM-IV

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

En el estudio CoLaus, Glaus et al¹⁶ evaluaron esta asociación mediante tres modelos diferentes, ajustando progresivamente por un número creciente de variables. En los modelos 1 y 2 la asociación de depresión atípica y SM fue significativa (OR 1,6 y 1,8, respectivamente). Con un ajuste adicional por el uso de fármacos psicotrópicos y factores de riesgo cardiovasculares/conductuales (modelo final), la magnitud de la asociación entre la depresión atípica y el síndrome metabólico siguió siendo alta, pero alcanzó el umbral de significación estadística (OR 1,6; IC del 95 %: 1,0-2,4). La depresión melancólica no se asoció con SM en todos los modelos probados.

Lasserre et al²¹ informaron resultados similares e incluso más sólidos, ya que la depresión atípica se asoció significativamente con la incidencia de SM durante un período de seguimiento de 5,5 años, incluso después de ajustar los modelos 1 y 2 propuestos por los autores (OR 2,4 y 2,6, respectivamente), y se mantuvo así (OR 2,5) cuando se añadieron marcadores inflamatorios y niveles de adipocinas en el ajuste. Usando los mismos métodos analíticos, la depresión melancólica no se asoció con SM (Tabla 2).

En el estudio NESDA informado por Lamers et al¹⁷, utilizaron análisis de clases latentes para identificar los subtipos de depresión, la prevalencia de SM fue mayor entre las personas con depresión atípica en comparación con la depresión melancólica, con una probabilidad dos veces ma-

yor de asociación con SM en las personas con subtipo atípica. (tabla 2). Al evaluar componentes separados para los criterios de diagnóstico de SM, la circunferencia de cintura aumentada (>102 cm para hombres y 88 cm para mujeres) y los niveles altos de triglicéridos ($\geq 1,7$ mmol/L) fueron más prevalentes entre las personas con depresión atípica (OR 2,3; IC del 95 % 1,59-3,35 y OR 1,9; IC95% 1,25-2,99, respectivamente).

En un artículo de seguimiento del estudio NESDA informado por Lamers et al¹⁸, el diagnóstico de SM no se consideró en los análisis, sino que se utilizó el número de componentes separados de los criterios de diagnóstico de SM. Un mayor número de componentes de SM fue significativamente más frecuente en la depresión atípica en comparación con el subtipo melancólico y el grupo control (Tabla 2).

En un artículo posterior de la misma cohorte, Lamers et al¹⁹ evaluaron las tasas de incidencia de SM durante un período de seguimiento de 6 años. Se observaron peores resultados con el tiempo en individuos con depresión atípica en comparación con aquellos con todos los demás subtipos evaluados, incluida la depresión melancólica (Tabla 2). Tenían tasas de prevalencia significativamente más altas de SM y una mayor cantidad de componentes de SM en la línea de base. A partir de la información gráfica presentada en el artículo, se observó una tendencia de aumento de la prevalencia de SM y el número de componentes de SM a lo largo del tiempo,

Tabla 2 Principales resultados de los estudios seleccionados en la revisión sistemática.

Estudios	Autor/ Año	Objetivo(s) principal(es) de estudio	Medidas	Resultados
CoLaus	Glaus et al. (2013)	- Evaluar las asociaciones entre los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y el consumo de sustancias, incluidos sus subtipos, y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular	Odds Ratio (OR)	<p>- <i>Ajustado por características demográficas</i> Atípico y SM: OR=1,6; 95% IC 1,1-2,4 Melancólico y SM: OR=1,2; 95% IC 0,9-1,7 No especificado y SM: OR=0,8; 95% IC 0,6-1,0 p<0,05</p> <p>- <i>Ajustado por características demográficas y todos los trastornos mentales</i> Atípico y SM: OR=1,8; 95% IC 1,2-2,6 Melancólico y SM: OR=1,3; 95% IC 0,9-1,8 No especificado y SM: OR=0,9; 95% IC 0,6-1,2 p<0,01</p> <p>- <i>Ajustado por características demográficas, trastornos comórbidos, factores conductuales de riesgo cardiovascular y medicación psicotrópica</i> Atípico y SM: OR=1,6; 95% IC 1,0-2,4 Melancólico y SM: OR=1,3 95% IC 0,9-1,8 No especificado y SM: OR=0,8; 95% IC 0,6-1,1 p<0,05</p>
	Lasserre et al. (2016)	<p>- Evaluar las asociaciones prospectivas de los subtipos de depresión atípica, melancólica y no especificada con cambios en la glucosa en ayunas, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos, la presión arterial sistólica y la incidencia del síndrome metabólico.</p> <p>- Determinar el papel mediador potencial del marcador inflamatorio o las concentraciones de adipocinas, los comportamientos alimentarios y los cambios en la circunferencia de la cintura durante el seguimiento.</p>	Odds Ratio (OR)	<p>- <i>Ajustado por edad y género</i> Atípico y SM: OR=2,4; 95% IC 1,5-3,6 Melancólico y SM: OR=0,9; 95% IC 0,6-1,4 No especificado y SM OR=1,0; 95% IC 0,8-1,4 p<0,001</p> <p>- <i>Ajustado por características sociodemográficas, duración del seguimiento, factores conductuales, trastornos comórbidos, trauma temprano, estado de depresión al inicio y seguimiento, medicación al inicio y factores de riesgo cardiometabólico al inicio (Modelo 1)</i> Atípico y SM: OR=2,6; 95% IC 1,3-4,9 Melancólico y SM: OR=1,5; 95% IC 0,8-2,7 No especificado y SM: OR=1,0; 95% IC 0,8-1,4 p<0,01</p> <p><i>El modelo 1 se ajustó adicionalmente para el marcador inflamatorio y las concentraciones de adipocinas al inicio del estudio (Modelo 2)</i> Atípico y SM: OR=2,5; 95% IC 1,3-4,8 Melancólico y SM: OR=1,5; 95% IC 0,8-2,7 No especificado y SM OR=1,4; 95% IC 0,8-2,5 p<0,01</p> <p>- <i>Prevalencia de SM al inicio del estudio:</i> Atípico: 22,4% Melancólico: 17,1% Melancólico: 15,9% Sin depresión: 19,5% p: No significativo</p>
NESDA	Lamers et al. (2010)	<p>- Identificar subtipos empíricamente válidos de trastorno depresivo sobre la base de la sintomatología depresiva</p> <p>- Probar si estos subtipos generan categorías significativas en términos de factores de riesgo subyacentes, patrones de comorbilidad y características clínicas</p>	<p>Odds Ratio (OR)</p> <p>Prevalencia (%)</p>	<p>- <i>Asociación con SM, ajustado por salud clínica psiquiátrica, demográfica, psicosocial y física</i> Atypical vs Melancholic: OR=2,2; 95% IC 1,4-3,4</p> <p>- <i>Prevalence of MetS:</i> Atípico: 25,5% Melancólico: 15,5% Atípico vs Melancólico: p<0,004</p>

	Lamers et al. (2013)	- Comparar diferentes indicadores fisiopatológicos de la función del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, el sistema de respuesta inflamatoria y el síndrome metabólico en estos dos subtipos de depresión y controles sanos	Medias y desvíos estándar	<ul style="list-style-type: none"> - No. of MetS components - Without adjustment Atípico: 1,8 (1,4) Melancólico: 1,4 (1,2) Controles: 1,4 (1,3) Atípico vs Melancólico: $p=0,01$ Atípico vs Controles: $p=0,01$ - Ajustado por sexo, edad, nivel educativo y tabaquismo Atípico: 1,8 (0,1) Melancólico: 1,3 (0,1) Controles: 1,4 (0,0) Atípico vs Melancólico: $p<0,0001$ Atípico vs Melancólico: $p=0,001$
	Lamers et al. (2016)	- Comparar el curso de los subtipos atípico, melancólico y depresivo moderado en indicadores de curso psiquiátrico como la presencia de diagnósticos psiquiátricos, tendencias suicidas y diferencias en el IMC y el síndrome metabólico durante un seguimiento de 6 años.	Prevalencia (%) Medias y desvíos estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalencia de SM: Línea de base Atípico: 31,1% Melancólico: 20,2% Moderado: 19,3% Atípico vs Melancólico vs Moderado: $p=0,01$ - Número de componentes de SM : Línea de base Atípico: 2 (1-3) Melancólico: 1 (1-2) Moderado: 2 (1-2) Atípico vs Melancólico vs moderado: $p=0,02$ - Prevalencia de SM: Seguimiento Estimaciones crecientes a lo largo del tiempo (2 años y 6 años) Tasas más altas en atípicos frente a otros tipos: $p<0,05$ - Número de componentes SM: seguimiento Componentes crecientes con el tiempo (2 años y 6 años) Mayor número en atípicos frente a otros tipos: $p<0,05$
-	Takeuchi et al. (2013)	- Aclarar la correlación entre SM y depresión, considerando características atípicas de depresión entre trabajadores de oficina del sexo masculino.	Odds Ratio (OR)	<ul style="list-style-type: none"> - Asociación con SM - sin ajuste Atípico vs sin depresión: OR=2,6; 95% IC 0,8-8,3 No atípico vs ninguna depresión: OR=1,5; 95% IC 0,7-3,2 - Ajustado por edad Atípico vs sin depresión: OR=3,1; 95% IC 0,9-10,3 No atípico vs ninguna depresión: OR=1,5; 95% IC 0,7-3,1 - Ajustado por edad, antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, ansiedad y cuatro hábitos de estilo de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, ejercicio e insomnio) Atípico vs sin depresión: OR=3,8; 95% IC 1,1-13,2 No atípico vs ninguna depresión: OR=1,6; 95%CI 0,7-3,6

SM: Síndrome metabólico ; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

con tasas más altas de depresión atípica en comparación con todos los demás tipos, medidos al inicio, a los 2 y 6 años de seguimiento (Tabla 2).

En un estudio de hombres japoneses y oficinistas, Takeuchi et al²¹ compararon las tasas de prevalencia de SM con respecto a la depresión clasificados en tres grupos: con depresión atípica, con depresión no atípica y sin depresión. La prevalencia de SM fue mayor en aquellos con depresión atípica, en comparación con los grupos no atípicos y sin depresión, pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0,07$) (datos gráficos en la publicación, no descritos en la Tabla 2). La asociación con SM fue significativa en el grupo de depresión atípica en modelos analíticos múltiples ajustados.

La evaluación de la calidad metodológica (NOS) y las puntuaciones individuales para todas las características evaluadas de acuerdo con el diseño del estudio se describen en la Tabla 3. Ninguno de los estudios de casos y controles ni de cohortes puntuaron en todos los criterios evaluados, pero un estudio transversal alcanzó el puntaje máximo. En general, todos los estudios obtuvieron una alta puntuación en calidad metodológica y las puntuaciones totales oscilaron entre 7 y 10 puntos. En los estudios transversales y de casos y controles, las limitaciones observadas fueron la falta de representatividad de las muestras o de los casos, y la falta de información sobre las tasas de no respuesta. En el estudio de cohortes, la única limitación observada fue la falta de información sobre la presencia de desenlaces al inicio del estudio (Tabla 3).

Tabla 3 Evaluación de la calidad metodológica según el diseño del estudio: (A) transversal, (B) de cohorte y (C) de casos y controles (NOS)									
Autor / Año (A)	Selección			Determinación de la exposición (0-2)	Comparabilidad Control por factor importante o adicional (0-2)	Medidas		Puntaje total (Max=10)	
	Representatividad de la muestra (0-1)	Tamaño de la muestra (0-1)	no respondieron (0-1)			Evaluación del resultado (0-2)	Prueba estadística (0-1)		
Glaus et al. (2013)	1	1	0	2	2	2	1	9	
Lamers et al. (2010)	1	1	1	2	2	2	1	10	
Takeuchi et al (2013)	0	1	1	2	2	2	1	9	
Autor / Año (B)	Selección				Comparabilidad Control por factor importante o adicional (0-2)	Evaluación del resultado (0-1)	¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados? (0-1)	Adecuación del seguimiento de las cohortes (0-1)	Puntaje total (Máx.=9)
	Representatividad de la cohorte expuesta (0-1)	Selección de la cohorte no expuesta (0-1)	Determinación de la exposición (0-1)	El resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio (0-1)					
Lasserre et al. (2016)	1	1	1	0	2	1	1	1	8
Autor / Año (C)	Selección				Comparabilidad Control por factor importante o adicional (0-2)	Determinación de la exposición (0-1)	Mismo método de verificación para el participante (0-1)	Tasas de no respuesta (0-1)	Puntaje total (Máx.=9)
	Adecuada definición de los casos (0-1)	Representatividad de los casos (0-1)	Selección de controles (0-1)	Definición de controles (0-1)					
Lamers et al. (2013)	1	0	1	1	2	1	1	1	8
Lamers et al. (2016)	1	1	1	1	1	1	1	0	7

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática encontró diferentes patrones de distribución y asociación de SM y subtipos de depresión. La depresión atípica se asoció con SM en todos los estudios y dicha asociación no se observó con el subtipo melancólico.

Hay varias fortalezas en este estudio. Es la primera revisión sistemática que investiga la asociación entre diferentes subtipos de depresión y SM. Se incluyeron trabajos publicados en varias bases de datos, sin restricción de idioma y fecha de publicación. La mayoría de los estudios se realizaron con muestras representativas de la población, de diferentes partes del mundo, con buena calidad metodológica, lo que garantiza la confiabilidad de los resultados.

Se observó en el estudio de Glaus et al¹⁶ que, al insertar el uso de medicación psicotrópica como variable de ajuste, la fuerza de la asociación entre depresión atípica y SM se

redujo, pero permaneció estadísticamente significativa. Está bien documentado que varios medicamentos antidepresivos pueden conducir al aumento de peso²³ y que la obesidad está asociada tanto con la depresión atípica²⁴ como con el SM²⁵

También informaron una ligera reducción en la magnitud de la asociación entre la depresión atípica y el SM Lasserre et al²⁰ cuando se agregaron marcadores inflamatorios y niveles de adipocinas en los modelos, lo que respalda la hipótesis de que la depresión y el SM pueden tener mecanismos fisiopatogénicos comunes asociados con la inflamación. Sin embargo, como la evidencia sugiere que estas asociaciones son específicas de la depresión atípica, Lamers et al²⁶ investigaron si el SM y los marcadores inflamatorios estaban asociados con síntomas depresivos individuales que forman parte de los perfiles clínicos depresivos atípicos y no atípicos, en 808 participantes del estudio NESDA. Descubrieron que el aumento del apetito (depresión atípica) y el insomnio (no atípico) se asociaron positivamente con la cantidad de componentes de SM. Sin embargo, solo el aumento del apetito,

dentro de un episodio depresivo, se asoció con marcadores metabólicos e inflamatorios, lo que sugiere que podría ser una característica clave de una forma inmunometabólica de depresión, ya que es el síntoma más importante que genera asociaciones de depresión con IMC. Síndrome metabólico e inflamación. Como los síntomas depresivos no se agruparon en subtipos de depresión, esta publicación no se incluyó en esta revisión sistemática.

Se ha informado que la depresión y el síndrome metabólico están asociados con enfermedades cardiovasculares (ECV)^{27,28}. Vaccarino et al²⁹ investigaron si SM y sus componentes explicarían, en su totalidad o en parte, la asociación informada entre depresión y ECV entre los participantes de la *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE). Descubrieron que la depresión y el síndrome metabólico están asociados de forma independiente entre sí, independientemente de otros factores relacionados con el estilo de vida y el estado funcional. Sin embargo, el SM explicó solo el 20 % de la asociación entre la depresión y la ECV incidente durante un período de seguimiento de 59 años, lo que sugiere que ambos aumentan el riesgo de ECV, principalmente a través de vías independientes. Como la muestra estudiada incluía solo mujeres con sospecha de enfermedad arterial coronaria, es posible que las asociaciones de depresión y ECV fueran más fuertes debido al probable sobremuestreo de casos depresivos atípicos, el subtipo de depresión más importante asociado con SM y riesgo cardiovascular.

En esta revisión, se demostró que las tasas de prevalencia de SM fueron más altas en los participantes con depresión atípica, en comparación con aquellos que presentaban otros subtipos clínicos o sin depresión en la mayoría de los estudios. Por otro lado, Vanhala et al³⁰ evaluaron el riesgo de desarrollar SM en presencia de síntomas depresivos, comparando la melancolía con otras características depresivas. El riesgo fue mayor entre las mujeres con síntomas más frecuentes melancólicos al inicio del estudio en comparación con las mujeres con depresión no melancólica. Sin embargo, se consideraron "cambios en el sueño y el apetito" al crear el grupo de síntomas melancólicos, y no está claro si se incluyeron cambios o solo disminución del apetito y del sueño, que son parte de la depresión melancólica. Por lo tanto, no se puede descartar una clasificación errónea y este subgrupo melancólico puede haber incluido erróneamente casos de depresión atípica. Este estudio no se incluyó en la presente revisión sistemática ya que no se evaluó el diagnóstico del subtipo de depresión atípica.

Se deben considerar algunas limitaciones de esta revisión sistemática. El único estudio de cohortes incluido no ha permitido inferir causalidad entre las variables de interés

(aunque evaluadas y puestas a disposición) ya que no era el objetivo principal del estudio. Esto destaca la necesidad de más investigaciones longitudinales para comprender y desentrañar las asociaciones encontradas. Solo unos pocos estudios pudieron incluirse en esta revisión sistemática, ya que la mayoría de los informes disponibles usaron diferentes formas de clasificar los perfiles depresivos o no tenían certeza del subtipo atípico, lo que puede afectar la equivalencia diagnóstica de los subtipos agrupados. Esto también podría haber impedido la detección de asociaciones entre SM y otros subtipos de depresión.

Un punto adicional que se debe plantear es que, si bien esta revisión incluye seis publicaciones, estas son el resultado de solo tres estudios diferentes, lo que restringe la variedad de las poblaciones analizadas. Sin embargo, se utilizaron diferentes métodos de análisis y comparaciones en las mismas poblaciones y, sin embargo, la asociación con SM solo se observó en la depresión atípica en comparación con los subtipos melancólicos u otros. Finalmente, debido a que se encontraron pocas publicaciones en las búsquedas e incluidas en esta revisión, no fue posible realizar un metaanálisis de los datos disponibles.

También se evidenció la falta de herramientas diagnósticas para identificar y diferenciar los subtipos de depresión. Los métodos utilizados fueron diseñados para la identificación de síntomas depresivos o el diagnóstico de un episodio depresivo. Se utilizaron escalas de cribado e instrumentos de diagnóstico estructurados, con una posterior clasificación en subtipos a partir de la agrupación de síntomas característicos o identificando perfiles mediante análisis estadísticos de conglomerados. Los subtipos según a perfiles clínicos específicos, como el melancólico, se incorporaron en la tercera edición del DSM (DSM-III)³¹ como especificadores del trastorno depresivo mayor. La depresión atípica se incluyó en el DSM-IV²², pero ambos especificadores permanecieron en el DSM-511. Algunos estudios incluidos en esta revisión utilizaron el DSM-IV en la clasificación de los subtipos, pero no habría impacto en la clasificación de los subtipos al considerar el DSM-5, porque el DSM-5 no introduce cambios en los criterios diagnósticos para la depresión mayor y sus subtipos, con solo la adición de los especificadores "mixto" y "ansioso"¹¹. Es importante destacar que el diagnóstico de los subtipos de depresión según la presencia de diferentes perfiles de síntomas incluidos en el DSM como especificadores no ha sido incorporado por los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud. De hecho, aún no existe un consenso mundial sobre la diferenciación de la depresión en subtipos discriminantes³².

Todos los artículos incluidos en esta revisión se publicaron en la última década, lo que indica un interés bas-

tante reciente en el tema y revela la escasez de datos disponibles y la necesidad de desentrañar la naturaleza de la asociación entre SM y depresión, ya que aún no está claro y es controvertido^{33,34}. Los resultados presentados aquí demuestran la relevancia de identificar distintos subtipos de depresión, de acuerdo con perfiles de síntomas específicos. La depresión atípica se asoció significativamente con SM y algunos componentes de SM, lo que merece atención debido a su importancia clínica. La identificación de subtipos depresivos podría respaldar estrategias diferenciales de prevención y tratamiento en presencia de un mayor riesgo de ECV o comorbilidades relacionadas con la inflamación como SM

AGRADECIMIENTOS

Ninguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FONDOS

No hay fuentes de financiación

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization – WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- International Diabetes Federation – IDF. Information on the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. [12 oct 2018]. Available in: URL <http://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
- Pulkki-Raback L, Elovainio M, Kivimäki M, Mattsson N, Raitakari OT, et al. Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychol*. 2009;28:108–16.
- Koponen H, Jokelainen J, Keinänen Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:178–182.
- Demirci H, Cinar Y, Bilgel N. Metabolic syndrome and depressive symptoms in a primary health care setting in Turkey. *Bulletin Clin Psy-chopharmacol*. 2011;21(1):49–57.
- Miettola J, Niskanen LK, Viinamäki H, Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with self-perceived depression. *Scand J Prim Health Care*. 2008;26(4):203–10.
- Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2004;66(3):316–22.
- Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder. *Physiology (Bethesda)*. 2019;34(2):123–133.
- McIntyre RS, Rasgon NL, Kemp DE, Nguyen HT, Law CWY, Taylor VH, et al. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap. *Curr Diab Rep*. 2009;9:51–9.
- Parker G, Brotchie H. Depressão maior suscita questionamento maior. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(Supl I).
- American Psychiatric Association – APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC; 2013.
- Matos EG, Matos TMG, Matos GMG. Depressão melancólica e depressão atípica : aspectos clínicos e psicodinâmicos. *Estud Psicol*. 2006;23(2):173–9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:1–6.
- Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Barrio JLD, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(154):1–17.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [Internet] 2008 [17 sep 2018]. Available in: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Glaus J, Vandeleur C, Gholam-Rezaee M, Castelao E, Perrin M, Rothen S et al. Atypical depression and alcohol misuse are related to the cardiovascular risk in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:282–93.
- Lamers F, Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman ATF et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1582–9
- Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18:692–9.
- Lamers F, Beekman ATF, van Hemert AM, Schoevers RA, Penninx WJH. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *Br J Psychiatry*. 2016;208:62–8.

20. Lasserre AM, Strippoli MPF, Glaus J, Gholam-Rezaee M, Vandeleur CL, Castelao E, et al. Prospective associations of depression subtypes with cardio-metabolic risk factors in the general population. *Mol Psychiatry*. 2016;00:1-9.
21. Takeuchi T, Nakao M, Kachi Y, Yano E. Association of metabolic syndrome with atypical features of depression in Japanese people. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67:532-9.
22. American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC; 1994.
23. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol Psychiatry*. 2003.
24. Silva DA, Coutinho ESF, Ferriani LO, Viana MC. Depression subtypes and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019.
25. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 89(6):2595-600.
26. Lamers F, Milaneschi Y, de Jonge P, Giltay EJ, Penninx BWJH. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. *Psychol Med*. 2017.
27. Scott KM, Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: Beyond depression. *Int J Cardiol*. 2013;168(6):5293-9.
28. Paredes S, Rocha T, Mendes D, Carvalho P, Henriques J, Morais J, et al. New approaches for improving cardiovascular risk assessment. *Rev Port Cardiol*. 2016;35:(1)5-13.
29. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Psychosom Med*. 2008;70(1):40-8.
30. Vanhala M, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Koponen H. Depressive symptoms predispose females to metabolic syndrome: a 7-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:137-42.
31. American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. Washington, DC; 1987.
32. Kessing LV. Epidemiology of subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(Suppl. 433):85-89
33. Gheshlagh RG, Parizad N, Sayehmiri K. The Relationship Between Depression and Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(6):1-6.
34. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med*. 2006;68(2):213-6.