



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**FACTORES DE RIESGO NEUROBIOLÓGICOS, FAMILIARES Y SOCIALES ASOCIADOS A LOS
TRASTORNOS DEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR
EL GRADO Y TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

**AUTOR:
DR. JORGE DAVID UREÑA PARRA**

**TUTORA:
DRA. MYLEEN MADRIGAL SOLANO**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2013**



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS - POSGRADO EN PSIQUIATRÍA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

El Posgrado en Psiquiatría y este Tribunal que lo representa, hace constar que el Dr. Jorge David Ureña Parra, cédula 1-1030-0209, estudiante de este Posgrado, ha cumplido satisfactoriamente con la realización y presentación del Trabajo Final de Graduación: “Factores de riesgo neurobiológicos, familiares y sociales asociados a los trastornos depresivos en niños y adolescentes”, el cual se da por aprobado.

Se extiende la presente a los 25 días del mes de febrero del año 2013, en la Ciudad de San José, Costa Rica.

**Dr. Rodolfo Salazar Fonseca
Presidente del Tribunal
Coordinador Nacional Comité Director Posgrado en Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría
Hospital Nacional Psiquiátrico**

**Dra. Myleen Madrigal Solano
Miembro del Tribunal (Tutora de Tesis)
Médico Especialista en Psiquiatría
Hospital Nacional de Niños**

**Dra. Olga Monge García
Miembro del Tribunal (Lectora de Tesis)
Médico Especialista en Psiquiatría
Hospital Nacional Psiquiátrico**

TABLA DE CONTENIDOS

CARTA DE APROBACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	ii
CARTA DEL FILÓLOGO	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
TABLA DE CONTENIDOS	vi
INDICE DE TABLAS	viii
INDICE DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO METODOLÓGICO	6
1.1. ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	6
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	9
1.4. OBJETIVO GENERAL	9
1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
2. MARCO TEÓRICO: TRASTORNOS DEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	11
2.1. ANTECEDENTES	11
2.2. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO	13
2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	19
2.4. EPIDEMIOLOGÍA	21
3. FACTORES NEUROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ...	23
3.1. FACTORES GENÉTICOS	23
3.2. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES	30
3.2.1. Sistema Serotoninérgico	30
3.2.2. Señales de Transducción Intracelular	33
3.2.3. Sistema Dopaminérgico	34
3.2.4. Sistema Noradrenérgico	35
3.3. FACTORES NEURO-ENDOCRINOS	37
3.3.1. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	37
3.3.2. Factor neurotrópico derivado del cerebro	41
3.4. GÉNERO	42

4.	FACTORES FAMILIARES ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	47
4.1.	DEPRESIÓN MATERNA	49
4.2.	AMBIENTE FAMILIAR NEGATIVO	68
4.3.	DIVORCIO PARENTAL	77
4.4.	EVENTOS NEGATIVOS EN LA VIDA Y MALTRATO INFANTIL	79
4.5.	ABUSO SEXUAL	87
5.	FACTORES SOCIALES ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	90
5.1.	RECHAZO SOCIAL, INTIMIDACIÓN O PERSECUCIÓN POR LOS PARES	92
5.2.	VIOLENCIA COMUNITARIA	94
5.2.1.	Poli victimización	98
5.3.	BAJO NIVEL SOCIOECONÓMICO	101
	CONCLUSIONES	104
	RECOMENDACIONES	106
	BIBLIOGRAFÍA	108

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	Síntomas típicos y enmascarados de la depresión mayor	15
TABLA 2	Principales síntomas clínicos acompañantes en la depresión infanto-juvenil	18
TABLA 3	Criterios diagnósticos de un episodio depresivos según CIE-10	19
TABLA 4	Criterios de gravedad de un episodio depresivo según la CIE-10	20
TABLA 5	Estudios de Enlace Genético en la Depresión Mayor	26
TABLA 6	Alteraciones de los principales sistemas de neurotransmisores asociados a los trastornos depresivos	35
TABLA 7	Prevalencia en la vida de diagnósticos psiquiátricos según grupo materno y género del niño	52
TABLA 8	Unión parental en niños deprimidos, con alto y bajo riesgo	57
TABLA 9	Relación entre el estatus de la remisión de la depresión materna y cualquier diagnóstico en el niño	62
TABLA 10	Estudios que examinaron las asociaciones entre la mejoría de la depresión parental y su resultado en los hijos	64
TABLA 11	Asociación entre la prevalencia de trastornos depresivos y estructura familiar ...	74
TABLA 12	Asociación entre adversidad infantil y trastornos mentales	83
TABLA 13	Efectos del estrés en etapas tempranas de la vida: implicaciones clínicas	86
TABLA 14	Abuso sexual y diagnósticos psiquiátricos en la vida	88
TABLA 15	Asociación entre la exposición al abuso sexual infantil y las tasas de trastornos mentales	89
TABLA 16	Estudios publicados sobre la asociación entre victimización y desajustes psicosociales	93
TABLA 17	Estudios publicados de las asociaciones entre victimización y la depresión	93

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Síntomas típicos de un trastorno depresivo mayor en preescolares	15
FIGURA 2	Presentación clínica y curso de la depresión en adolescentes	17
FIGURA 3	Edad y prevalencia de depresión unipolar	21
FIGURA 4	Puntuación promedio en el Inventario para la Depresión en la Infancia	22
FIGURA 5	Estimación de la heredabilidad y riesgo para depresión mayor en estudios de gemelos	24
FIGURA 6	Estudios del genoma humano y sus asociaciones para el trastorno depresivo mayor	25
FIGURA 7	Resultados del escaneo del genoma del trastorno depresivo mayor de inicio temprano	27
FIGURA 8	Mapeo del Cromosoma 15	27
FIGURA 9	Actividad de la Proteín-Kinasa A (PKA) en pacientes depresivos	34
FIGURA 10	Variaciones en el cuidado materno de las ratas	37
FIGURA 11	Influencias de la conducta materna en los niveles plasmáticos de corticotropina	38
FIGURA 12	La calidad de la nutrición materna influencia la actividad hipotálamo-hipófisis-adrenal en su descendencia	39
FIGURA 13	Fisiopatología de la depresión	40
FIGURA 14	Diferencias en los puntajes del Inventario para Depresión en Niños, por género y edad	43
FIGURA 15	Respuesta del cortisol a la infusión de hormona liberadora de corticotropina, según género, a través de la etapa puberal de Tanner	45
FIGURA 16	Modelo explicativo de la relación entre la depresión postnatal materna y la depresión en su descendencia	53
FIGURA 17	Cortisol basal, reactivo y en recuperación en niños de madres con depresión y ansiedad	55
FIGURA 18	Depresión materna como predictor de la severidad de la depresión infantil	58
FIGURA 19	Evolución diagnóstica de niños con madres depresivas (remisión)	60
FIGURA 20	Evolución diagnóstica de niños con madres depresivas (sin remisión)	61
FIGURA 21	Varianza de componentes de síntomas depresivos según conflictiva familiar ...	70

FIGURA 22	Porcentaje de criticismo en la muestra de discurso de cinco minutos	76
FIGURA 23	Prevalencia ajustada para depresión mayor en la vida según disfunción familiar y conflictiva parental	79
FIGURA 24	Asociación entre maltrato infantil y el curso de la depresión	84
FIGURA 25	Asociación entre maltrato infantil y respuesta al tratamiento	85
FIGURA 26	Asociación entre abuso sexual y diagnóstico de depresión en la vida	88
FIGURA 27	Tiempo de recuperación de un episodio depresivo durante seguimiento conjunto con la función de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	92
FIGURA 28	Dominios de la poli victimización	99
FIGURA 29	Relación entre múltiples tipos de victimización y el número de síntomas traumáticos	100
FIGURA 30	Modelo conceptual de la poli victimización	101

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
5-HTT	Transportador de Serotonina
5-HTTLPR	Región promotora del transportador de Serotonina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
CIE-10	Clasificación internacional de las enfermedades (décima edición)
DSM-IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (cuarta edición, texto revisado).
FNDC	Factor neurotrópico derivado del cerebro
HPA	Hipotálamo pituitaria adrenal
MS	Ministerio de Salud de Costa Rica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OR	Odds ratio (razón de probabilidades)
PKA	Proteín-kinasa A
PKC	Proteín-kinasa C

INTRODUCCIÓN

En la actualidad aproximadamente 450 millones de personas padecen un trastorno mental o del comportamiento, pero sólo una pequeña minoría recibe siquiera el tratamiento más elemental. En los países en desarrollo, a la mayoría de las personas con enfermedades psiquiátricas graves (como la depresión, la demencia, la esquizofrenia y la toxicomanía) se les deja que afronten solos sus cargas personales. En conjunto, a muchas de ellas su enfermedad las convierte en víctimas y en objetos de estigmatización y discriminación (OMS, 2012).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la relación entre carga de morbilidad de las enfermedades mentales y gasto en salud es claramente desproporcionada. Se calcula que los trastornos mentales y del comportamiento representan el 12% de la carga de morbilidad en el mundo; sin embargo, el presupuesto para salud mental de la mayoría de los países es inferior al 1% del gasto total en salud. Más del 40% de los países no disponen de una política de salud mental, y en más del 30% no existe un solo programa dedicado a ella. Es frecuente, además, que los planes de salud o seguros no cubran los trastornos mentales y conductuales en la misma medida que otras enfermedades (OMS, 2012).

Más del 90% de los países carecen de una política de salud mental que incluya a niños y adolescentes. Cuando éstos no son tratados de manera oportuna, generan problemas más complejos y con mayor discapacidad mental y social en estas etapas de la vida y posteriores. En los últimos años se ha notado un importante aumento de la prevalencia de la depresión a nivel mundial y, de forma paralela, una disminución de su edad de comienzo, de modo que se ha convertido, según la OMS, en un importante problema de salud pública que afecta a unos 120 millones de personas, de las cuales únicamente un 25% tienen acceso a tratamientos efectivos. Además, una de cada cinco personas llegará a desarrollar un trastorno depresivo a lo largo de la vida, proporción que aumentará si concurren otros factores, como enfermedades médicas o situaciones de estrés (OMS, 2001).

Por este motivo, y según algunas estimaciones, la depresión pasará a convertirse en el año 2020 en la segunda causa de discapacidad, después de las enfermedades cardiovasculares. La depresión mayor es además uno de los principales factores de riesgo de suicidio en los

adolescentes. Según las estimaciones de la OMS, en el año 2001, el suicidio fue la tercera causa más importante de muerte en las personas entre los 15 y 24 años de edad. Hasta el 7% de los adolescentes que desarrollan un trastorno depresivo mayor pueden eventualmente llegar a suicidarse. Los niños y adolescentes que están bajo estrés, que han experimentado una pérdida importante o que tienen trastornos de atención, de aprendizaje o de conducta, tienen un riesgo mayor de desarrollar depresión clínica (OMS, 2001). En el período 2000 a 2011, y según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica, se observó una tasa de suicidios que va de 4,7 a 7,3 por 100.000 habitantes. En el 2011, se registró un total de 319 suicidios para una tasa ajustada de 6,28 por 100.000 habitantes. Los casos predominan en el grupo de edad de 15 a 49 años (Ministerio Salud de Costa Rica, 2012).

Las investigaciones indican que en el transcurso de la vida la depresión comienza en la actualidad más temprano que en décadas pasadas, y frecuentemente coexiste con otros problemas de salud mental como ansiedad crónica y trastornos del comportamiento. Los investigadores calculan que el 28% de todos los adolescentes con edades comprendidas entre los 13 y 19 años, experimentarán por lo menos un episodio depresivo mayor; con una tasa menor se ubican aquellos entre las edades de 13 a 15 años con una tasa estimada del 3 al 7%, y aproximadamente de 1 a 2% en los niños menores de 13 años de edad (Seely y cols, 2002).

En cuanto a la vulnerabilidad a la depresión, no hay diferencia entre sexos durante la niñez. Pero durante la adolescencia, las mujeres desarrollan trastornos depresivos el doble de veces que los varones. Los niños que sufren de depresión mayor probablemente tuvieron una historia familiar del trastorno y frecuentemente un padre o madre que también experimentó depresión a una edad temprana (Twenge y cols, 2002).

Los adolescentes deprimidos tienen también posibilidades de tener parientes que hayan experimentado depresión, a pesar de que la correlación no es tan alta como lo es para los niños menores. Otros factores de riesgo de depresión para niños y adolescentes incluyen episodios depresivos previos, trastornos de ansiedad, conflictiva familiar, incertidumbre con respecto a su orientación sexual, pobre rendimiento académico, abuso de drogas, pérdida de uno de los padres o de un ser querido, rompimiento de una relación afectiva, enfermedades físicas, el abuso o abandono y otros acontecimientos negativos de la vida.

El cerebro es responsable de combinar la información genética, molecular y bioquímica con la información procedente del mundo exterior. Es pues, un órgano sumamente complejo. Durante el desarrollo fetal, los genes dirigen la formación del cerebro. El resultado es una estructura específica y muy organizada. Este desarrollo temprano puede también verse afectado por factores ambientales como la alimentación de la embarazada y el abuso de sustancias (alcohol, tabaco y otras sustancias psicotrópicas) o la exposición a radiaciones.

Después del nacimiento y a lo largo de la vida, experiencias de todo tipo pueden no sólo dar lugar a una comunicación directa entre las neuronas, sino también poner en marcha procesos moleculares que remodelen las conexiones sinápticas. Este proceso se describe como *plasticidad sináptica* y modifica literalmente la estructura física del cerebro. Puede darse la creación de sinapsis nuevas, la eliminación de sinapsis antiguas y el fortalecimiento o el debilitamiento de las existentes. El resultado es que la información que se procesa en el circuito cambiará para incorporar la nueva experiencia. Tanto en el periodo prenatal como durante la infancia y la edad adulta, los genes y el entorno participan en una serie de interacciones complejas. Cada acto de aprendizaje, proceso que depende tanto de circuitos concretos como de la regulación de determinados genes, modifica el cerebro en términos físicos (Hyman y cols, 2000).

La epigenética (del griego: *epi* -sobre- y *genética*) irrumpe en la biología del siglo XXI para contestar preguntas que durante décadas no habían tenido respuesta. Cuando hablamos de epigenética nos referimos a fenómenos que no afectan la secuencia de ADN de los genes, pero que sí varían su expresión. Es la herencia de patrones de expresión de genes que no vienen determinados por la secuencia genética (la cadena de pares de bases del ADN de cada individuo). Ésta se basa en la existencia de un nivel de regulación de la expresión génica que no está relacionado con la secuencia de bases nitrogenadas sino con la organización estructural que ésta adopta en un momento determinado dentro del núcleo celular. Una de las aportaciones más relevantes de la epigenética es la observación de que la actividad enzimática de las proteínas responsables del marcaje de la cromatina es sensible a señales del entorno, de tal manera que el ADN y las histonas pueden quedar marcadas en función de ciertos estímulos ambientales (Weaver y cols, 2004).

Está claro que la genética subyace a numerosas características individuales. Sin embargo, no todo está dicho, pues la interacción cotidiana con el ambiente es capaz de modificar la expresión genética. Además, como los cambios epigenéticos se heredan mitóticamente en células somáticas, éstos proveen un posible mecanismo a través del cual los efectos de los factores ambientales externos en etapas específicas a lo largo de la vida pueden propagarse en el desarrollo, produciendo cambios fenotípicos a largo plazo. Es así que nuestro epigenoma puede cambiar en función del cuidado materno, lo que comemos, lo que bebemos, lo que fumamos, cuando nos exponemos a drogas de abuso, cuando nos ejercitamos, cuando nos estresamos, y por supuesto, cuando aprendemos (Weaver y cols, 2004; Bagot y Meaney, 2010).

Sin embargo, la separación artificial entre los factores biológicos por un lado y los factores psicológicos y sociales por otro han obstaculizado enormemente la plena comprensión de los trastornos mentales y del comportamiento. En realidad, estos trastornos se asemejan a muchas enfermedades orgánicas en el hecho de ser el resultado de una interacción compleja de todos esos factores.

Durante años, los científicos han discutido acerca de la importancia relativa de la genética frente al ambiente, en la aparición de los trastornos mentales y del comportamiento. En la actualidad las pruebas científicas indican que dichos trastornos son consecuencia de la suma de influencias genéticas y ambientales, esto es, de la interacción de las características biológicas con factores psicológicos y sociales. El cerebro no se limita a reflejar el desarrollo determinista de complejos programas genéticos, ni el comportamiento humano es sólo el resultado de un determinismo ambiental. Antes del nacimiento y a lo largo de la vida, los genes y el entorno intervienen en un conjunto de interacciones complejas que son esenciales para la aparición y el curso de los trastornos mentales y del comportamiento.

Para Freud (1905) el valor único de las experiencias subjetivas de la infancia, desempeñaban un papel crítico en los problemas presentes. En algunos casos el trauma ostensible, así como los patrones repetitivos y crónicos dentro de la familia tenían un gran significado etiológico. A pesar de que con frecuencia se ha considerado que el psicoanálisis ha dado más importancia a la influencia de factores ambientales en la producción de las enfermedades psiquiátricas sin atender a los factores constitucionales, desde el comienzo Freud siempre reconoció la convergencia de la

naturaleza y la crianza, y en sus Ensayos para una Teoría Sexual (1905), así lo planteó: “El factor constitucional debe esperar sucesos que le hagan entrar en acción y el factor accidental necesita apoyarse en el constitucional para comenzar a actuar. En la mayoría de los casos debemos representarnos una serie de combinaciones complementarias, en la cual la intensidad que se debilita en uno de los factores es equilibrada por la del otro, que aumenta en grado proporcional. Nos rehusamos a postular cualquier contraste en principio entre los dos conjuntos de factores etiológicos – accidentales y constitucionales – por el contrario, creemos que los dos conjuntos actúan a la vez produciendo los resultados observados”.

En este sentido, en las últimas décadas el desarrollo de la psiquiatría ha presentado una polarización entre psiquiatras de orientación biológica y psiquiatras de orientación dinámica. Así pues, el psiquiatra que descuida la dimensión biológica de la experiencia y avances científicos, como el psiquiatra que abandona el enfoque psicológico de la etiología de muchos trastornos mentales, cae en un reduccionismo y una visión parcial del individuo como un todo. Este dualismo conceptual que fragmenta al paciente, no toma en cuenta la complejidad de la subjetividad única de la persona, y que ésta no se puede reducir a la química y a la fisiología solamente; pues si bien es cierto que los fenómenos mentales surgen del cerebro, la experiencia subjetiva también afecta al cerebro (Gabbard, 2002).

Esta comprensión de la sofisticada interacción entre mente y el ambiente, puede llevar a estrategias de tratamiento realmente integradas, que en última instancia reflejan la naturaleza dinámica de la interacción genético-ambiental. Esta interacción es aún más evidente en el campo de la psiquiatría infanto-juvenil, en la que múltiples estudios, tal y como lo revisaremos en el presente trabajo, sugieren que el ambiente y los factores del desarrollo interactúan con los genes para producir la enfermedad mental, y en nuestro caso en particular, la depresión en niños y adolescentes.

1. MARCO METODOLÓGICO

1.1. ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

Los trastornos depresivos afectan a personas de cualquier edad, condición económica, nivel educativo o cultural y suponen un gran costo para el individuo, la familia, el sistema sanitario y la comunidad en general. Si bien existen múltiples estudios sobre prevalencia, diagnóstico y tratamiento de la depresión en la edad adulta, son menos los realizados entre la población infantil y adolescente. Además, sus resultados son variables debido fundamentalmente a la dificultad diagnóstica en esta etapa de la vida, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser menos específicas que en la depresión del adulto, y también por las diferencias en los estudios respecto al tamaño de la muestra, criterios diagnósticos empleados o tipo de técnicas de entrevista utilizadas.

En los niños y adolescentes, la depresión tiene gran impacto sobre su crecimiento y desarrollo personal, sobre el rendimiento escolar y las relaciones familiares e interpersonales. También existen evidencias de la posible continuidad del trastorno depresivo a lo largo de la adolescencia y de su prolongación durante la etapa adulta, lo cual se refleja en los altos índices de consultas y hospitalizaciones psiquiátricas, así como disfunciones en el ámbito laboral e interpersonal.

Paralelamente, los trastornos depresivos se encuentran asociados con abuso de alcohol y drogas, promiscuidad sexual, conductas delictivas y con aumento de la violencia y de la agresividad, así como de trastornos de la conducta alimentaria, por lo que la depresión, además del propio costo personal, puede conllevar implicaciones más extensas (Álvarez, 2009).

Décadas atrás diversos informes, entre ellos los de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han señalado que la atención de los problemas psicológicos, psicosociales y del desarrollo que afectan a la niñez y a la adolescencia requieren la elaboración y puesta en efecto de un programa nacional específico, en el que se asigne la debida prioridad a la protección de los grupos más vulnerables o en mayor riesgo. Además, las acciones de los programas de salud mental se han dirigido preferentemente a la atención psiquiátrica, sin darle suficiente importancia a las acciones de promoción de la salud mental y prevención de los trastornos mentales, entre ellos los trastornos depresivos (OPS, 2004).

El análisis de la situación de la salud mental en nuestro país, sus consecuencias en el individuo, la familia y la sociedad, los factores que la condicionan y las necesidades que su alteración genera, es una tarea que se impone en la actualidad, debido a la escasa información bibliográfica en nuestro medio, respecto al tema. La información sobre salud mental que derivada de los registros de los centros de salud es sucinta. En general, forma parte de la información agregada de los servicios de salud de la Caja Costarricense de Seguro Social. Las estadísticas disponibles, por sí solas, no permiten un análisis profundo de la patología atendida, ni dan cuenta de la calidad de la atención. Con la información disponible a nivel nacional no se pueden apreciar adecuadamente la magnitud y naturaleza del problema en esta población psiquiátrica (OPS, 2004).

No obstante, el tema de salud mental en nuestro país ha sido impulsado desde distintos ámbitos gubernamentales y no gubernamentales, acciones que directa o indirectamente, han incidido en la salud mental, especialmente en el área materno-infantil. A principio de la década de 1990 Costa Rica firma la Declaración de Caracas, movimiento que insta a los países a orientar sus esfuerzos hacia la reestructuración de la atención psiquiátrica, proponiendo el cambio del modelo centrado en el hospital psiquiátrico por un modelo comunitario, nuevo paradigma de la atención en Salud Mental (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2012).

Recientemente, el Ministerio de Salud de nuestro país publicó su “Política Nacional de Salud Mental 2012-2021”. Entre los principales problemas identificados está que la tercera parte de las consultas de psiquiatría son por trastornos del comportamiento en la niñez y la adolescencia; cuando no son tratados de manera oportuna, generan problemas más complejos y con mayor discapacidad mental y social en estas etapas de la vida y posteriores. Asimismo plantea acciones de promoción y protección social de los grupos vulnerables, tales como: mujeres, niños, adolescentes y personas adultas mayores.

En este sentido, el ente rector en salud nacional plantea que los diversos actores responsables de atender a la niñez y a los adolescentes deberán realizar acciones de promoción y atención integral para el abordaje de los trastornos mentales en este grupo de población. Para ello es necesaria la participación intersectorial e interinstitucional, dirigida a la promoción, prevención, atención, rehabilitación y reinserción con enfoque comunitario. Esto lleva implícito el hecho que el abordaje

de esta población no debe recaer únicamente en la Seguridad Social, ni tener un carácter asistencial exclusivamente (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2012).

En síntesis, el significado y la importancia del problema planteado está relacionado a la necesidad de lograr identificar en la práctica clínica, cuáles niños y adolescentes están más propensos a desarrollar episodios depresivos y sus equivalentes.

Esta interrogante por sí sola, no es útil para sustentar un diagnóstico clínico, sino que también guiará al clínico en su enfoque terapéutico y preventivo. En orden de mejorar los programas de prevención e intervención, y con el afán de una mejor comprensión de los factores contextuales que contribuyen en el inicio, mantenimiento y recurrencia de episodios depresivos en niños y adolescentes

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este sentido, los trastornos depresivos en niños y adolescentes no son únicamente explicados por antecedentes previsible de la herencia genética, sino que es el niño como miembro de una familia, que está inmerso en un medio ambiente social, se ve influenciado directamente por múltiples factores estresores o protectores que acompañarán la génesis de los trastornos del afecto, entre otros.

En la práctica clínica esto es más evidente, pues con mucha frecuencia se identifican características en la dinámica familiar y el entorno social, en estrecha relación con equivalentes depresivos en niños y adolescentes. Éstos constituyen factores de riesgo para la incubación de trastornos depresivos. En forma paralela, en el campo teórico y científico, cada vez más se encuentra mayor evidencia que sustenta la presencia de variables genéticas y fisiológicas que traducen una mayor incidencia de la depresión.

En este sentido, para contribuir a la comprensión de la génesis de la depresión en niños y adolescentes, es necesario cuestionarse sobre cuáles son las causas y los factores que determinan el desarrollo de este trastorno en niños y adolescentes, mediante la revisión de las evidencias de

distintos estudios científicos. Para tal efecto se revisará la información de diversos estudios publicados, para cotejar sus resultados.

En definitiva, lo que en cuestión se pretende investigar con esta revisión bibliográfica es la existencia de factores asociados o predisponentes, que aumentan el riesgo de desarrollar un trastorno depresivo en niños y adolescentes (menores de 18 años).

1.3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo a nivel neurobiológico, familiar y social, que se asocian con el desarrollo de trastornos depresivos en niños y adolescentes, según la literatura revisada?

1.4. OBJETIVO GENERAL

- Analizar los factores de riesgo que se asocian en forma significativa con el desarrollo de trastornos depresivos en niños y adolescentes, mediante la revisión de literatura científica.

1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir aquellos cambios genotípicos y epigenéticos asociados al desarrollo y perpetuación de trastornos depresivos en niños y adolescentes, descritas en la literatura reciente.
- Describir los cambios en la neurotransmisión cerebral, que han sido vinculados por diversos estudios, con el inicio de trastornos depresivos en poblaciones menores de 18 años.
- Determinar los cambios neuroendocrinos que se presentan en poblaciones infanto-juveniles, asociados a la patología depresiva.
- Contrastar las variables inherentes a las diferencias de género que más se asocian con trastornos depresivos en la infancia y la adolescencia.

- Identificar las características de la dinámica y estructura familiar que implican un mayor riesgo para el desarrollo de trastornos depresivos en su descendencia.
- Determinar la asociación entre los antecedentes de eventos negativos en la vida, maltrato y abuso sexual infantil y el establecimiento de trastornos depresivos de inicio temprano.
- Describir los factores de riesgo a nivel social durante la infancia que han sido implicados en la psicopatología de la depresión.

2. MARCO TEÓRICO: TRANSTORNOS DEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

2.1. ANTECEDENTES

Históricamente ha existido una considerable resistencia a la aplicación de diagnósticos psiquiátricos durante la infancia. Entre las preocupaciones está el diagnosticar en niños variaciones normales y transitorias en la conducta y la expresión emocional, y así producir potencialmente un daño y un estigma innecesario a los niños diagnosticados. Asimismo, existe la preocupación sobre la oportunidad de aplicar un diagnóstico a un niño o adolescente en forma individual, cuando la fuente del problema podría estar originándose en el ambiente cercano al mismo.

Cuando se habla de depresión infantil, una de las primeras cuestiones que se plantea es la de su existencia y ello, por dos razones fundamentales: por un lado la posición conceptual respecto a la depresión en la infancia ha sido durante mucho tiempo ambigua; por otro lado, ha sido una cuestión poco estudiada hasta hace unos años y las referencias halladas sobre el tema difieren radicalmente en cuanto a la definición clínica, criterios diagnósticos, entre otros. Esa imprecisión terminológica y conceptual obstaculizó el estudio de la depresión en la infancia. Sin embargo estas consideraciones iniciales, no deben dejar de lado el hecho que algunos niños y adolescentes claramente demuestran dificultades emocionales que son inquietantes para los padres, maestros y clínicos (Stalets y Luby, 2006).

A pesar de que el tema de la depresión infantil no fue tratado hasta nuestro siglo, se dispone de varias referencias históricas de épocas anteriores. Sin embargo, las primeras publicaciones sobre la realidad clínica de la depresión infantil han surgido a partir del siglo XX. En la década de los años sesenta se publica el primer trabajo científico que se conoce sobre hijos de padres depresivos; ese mismo año el *Grupo para el Avance de la Psiquiatría* en Estados Unidos de América incluye en su clasificación, el síndrome depresivo infantil entre las alteraciones mentales (Rutter, 1966).

Aportaciones posteriores se han enfocado principalmente en cuatro tipos de escuelas vinculadas a la psicopatología infantil, entre las cuales se destaca: la escuela psicoanalítica, que sostiene la no existencia de este trastorno en la infancia; los que apoyan la conceptualización de la depresión como depresión enmascarada o equivalentes depresivos; las orientaciones que aceptan la

existencia de la depresión infantil pero equiparándola a la adulta, sosteniendo que son fases de un mismo trastorno y, finalmente, de origen más reciente, nos encontramos con una escuela formada por la de la psicología del desarrollo, que sugieren que los síntomas pueden variar según la edad, por lo que ponen en discusión la aplicación en los niños de criterios establecidos para los adultos (Calles, 2007).

Las aportaciones más importantes que se desarrollan en este sentido son las de Spitz, Bowlby y Ainsworth. En todos estos trabajos se estudian las relaciones entre separación, experiencias de pérdida y la aparición de comportamientos afectivos patológicos caracterizados por la ansiedad y la depresión. Las conclusiones obtenidas hacen referencia a que, cuando al niño se le separa transitoriamente de su madre o le atiende una madre sustituta, aparece un comportamiento caracterizado por la ansiedad; en cambio, cuando la separación es definitiva y no goza de la presencia de otra figura materna, el nuevo comportamiento que emerge es típicamente depresivo. Para Ainsworth, lo que de verdad importa es la interacción madre-hijo, es decir, la calidad de esa interacción, no la cantidad de tiempo que la madre está con el niño (Schechter y Willheim, 2009).

Las teorías interpersonales de la depresión enfatizan que existen niveles altos de rechazo en diversos ambientes cercanos al menor. En forma consistente con estas teorías, la literatura cada vez más creciente, sugiere que las familias de niños y adolescentes con este tipo de trastorno, se caracterizan por niveles bajos de afecto, efusión, soporte y comunicación. En contraposición presentan altos niveles de negativismo en la díada padres-hijos, criticismo y conflictiva.

El desarrollo y mantenimiento de desórdenes depresivos en niños y adolescentes implica una interacción entre características inherentes (heredadas) y adquiridas a nivel biológico y el ambiente social del individuo. En particular, los hallazgos en el ambiente familiar parecen jugar un rol importante en este tipo de población.

Es decir, que estos factores incluyen aquellos propios del individuo, tales como variables genéticas, hormonales y factores neurobioquímicos. Estas características se van a relacionar con aquellas características extrínsecas, o del medio ambiente, tales como: la dinámica familiar, el apego del niño con figuras significativas, estilos de crianza, conflictos intrafamiliares, situaciones

de violencia y abuso sexual. A nivel social también se analizarán las complejas interacciones entre el niño y su entorno escolar, tal como la aceptación o no de sus pares, entre otras (Silk y cols, 2009).

A pesar del cuadro emergente, relativamente pocos estudios han examinado los entornos familiares de poblaciones clínicamente deprimidas. Además, muchos de los estudios existentes se han basado principalmente en mediciones del ambiente familiar auto-reportadas por padres e hijos, lo que eventualmente podría parcializar diversos estudios al ser poco objetivos en sus métodos (Silk y cols, 2009).

Actualmente la depresión en la población infanto-juvenil goza de gran autonomía, con una cada vez más creciente publicación de trabajos científicos al respecto, y el consenso acerca del impacto en función de los distintos niveles de desarrollo (Luby, 2002)

2.2. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La depresión mayor es un trastorno del humor, constituido por un conjunto de síntomas, entre los que predominan los de tipo afectivo (tristeza patológica, desesperanza, apatía, anhedonia, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar) y se pueden presentar también síntomas de tipo cognitivo, volitivo y físicos (Álvarez, 2009).

Podría hablarse, por tanto, de una afectación global del funcionamiento personal, con especial énfasis en la esfera afectiva. Muchos casos de depresión son claramente apreciables en la práctica clínica, aunque no suele presentarse de forma aislada como un cuadro único, sino que es más habitual su asociación a otras entidades psicopatológicas.

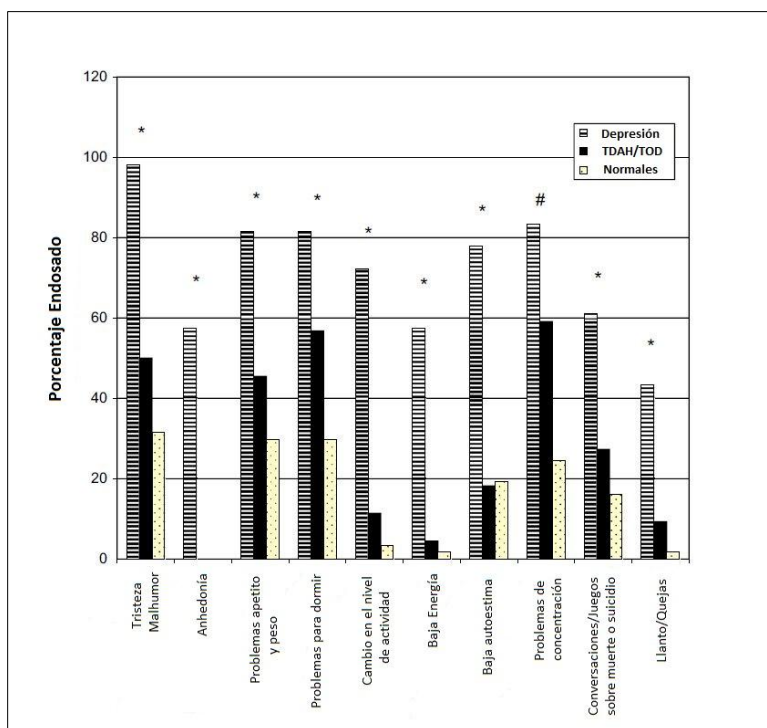
El diagnóstico de la depresión mayor debe realizarse mediante la entrevista clínica y no puede ser derivado únicamente en cuestionarios o listas de chequeo de síntomas. Debido a la existencia de limitaciones cognitivas y de verbalización de la población infantil, se debe utilizar técnicas específicas tanto verbales como no verbales. Es importante tener presente que a los niños más pequeños pueden tener dificultades para reconocer algunos síntomas o para comunicar sus ideas y pensamientos, lo que podría impedir un correcto diagnóstico. Durante la evaluación psicopatológica, es imprescindible la información aportada por los padres y el entorno escolar.

La presentación de la depresión infantil tiende a ser polimorfa y puede enmascarse con otros cuadros psicopatológicos. Las manifestaciones sintomáticas están marcadas por la edad del niño, y pueden agruparse según su desarrollo evolutivo. Aunque las categorías diagnósticas son útiles para propósitos clínicos, debido a que muchas de las decisiones que dependen de ellas son categóricas, la depresión puede conceptualizarse de otra forma.

Los niños de edades preescolares, tienden a presentar síntomas no afectivos (enmascarados), tales como quejas somáticas y trastornos de la conducta. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la presencia de síntomas típicos, tales como los vistos en adolescentes o adultos. En estas etapas, la irritabilidad constituye un síntoma característico de la depresión, y brinda sensibilidad diagnóstica; pero la anhedonia tiende a mostrar especificidad para la depresión. En algunas presentaciones pueden predominar los síntomas ansiosos de fondo (Calles, 2007).

Según Meade y Luby (2006), la evidencia de una constelación de síntomas específicos, en la depresión en preescolares fue ilustrada por el patrón de síntomas que se manifestaron entre diferentes grupos diagnósticos (niños deprimidos, niños con trastornos de conducta disruptiva, y sanos). Todos los síntomas catalogados como depresivos ocurrieron más frecuentemente en el grupo de pacientes que cumplieron criterios para catalogarlos como portadores de un trastorno depresivo. La alta consistencia interna de estos síntomas fue también demostrada, lo que indica que estas manifestaciones clínicas agrupadas se establecen como un síndrome válido.

La especificidad y sensibilidad de estos síntomas también fue evaluada. La anhedonia, un síntoma que únicamente se presentó entre el grupo de los preescolares depresivos, emergió como el síntoma más específico (odds ratio infinito, basado en que no se presentó en el grupo control). La irritabilidad y la tristeza fue evidente en el 98% de los niños deprimidos, lo que los hace los síntomas más sensitivos (Stalety y Luby, 2006)



(FIGURA 1) Síntomas típicos de un trastorno depresivo mayor en preescolares. TDAH, trastorno por déficit atencional con hiperactividad; TOD, trastorno oposicionista desafiante. * $p < .001$ / # $p < .01$. Tomado de: Stalets y Luby. (2006). Preschool depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 899–917.

La somatización por su parte, fue el síntoma enmascarado más frecuente en su clase, y se presentó en aproximadamente el 40% de los depresivos, lo que lo posiciona con una frecuencia muy por debajo de los síntomas típicos de la depresión, refutando así la teoría que plantea que los niños en edad preescolar no son capaces de presentar síntomas depresivos catalogados como típicos (Luby y cols, 2003).

(TABLA 1) Síntomas típicos y enmascarados de la depresión mayor (Deprimidos vs. no deprimidos)

Síntoma	Odds Ratio (CI=95%)
Triste/malhumorado	114.83 (14.70-896.82)
Problemas de apetito/peso	10.35 (4.25-25.23)
Problemas para dormir/insomnio	10.35 (4.25-25.23)
Cambio en la actividad	71.5 (15.46-330.66)
Apatía/Sin energía	75.48 (9.72-586.05)
Baja autoestima	14.64 (5.84-36.69)
Dificultad para concentración	14.36 (6.02-39.15)
Ideas o juegos de muerte	8.21 (3.34-20.16)
Anhedonia	Infinito
Llanto	42.17 (5.42-327.85)
Juegos tristes o de miedo	14.40 (1.79-14.73)
Simular juegos violentos	25.97 (3.31-203.80)
Poco reactivo ^a	8.59 (1.02-72.49)
Regresiones ^a	2.11 (0.90-4.94)
Síntomas somáticos ^a	6.69 (2.29-19.53)
Sin excitación alguna ^a	Infinito
Aparte ^a	Infinito
Temeroso de salir del hogar ^a	Infinito

^a Síntomas enmascarados

Tomado de: Luby y cols. (2002). Preschool Major Depressive Disorder: Preliminary Validation for Developmentally Modified DSM-IV Criteria. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41 (8), 279-285.

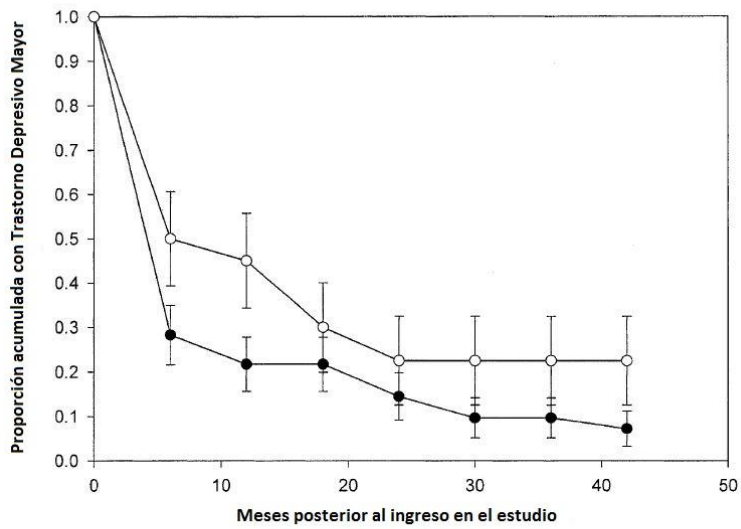
Por su parte, los niños en edad escolar tienden a presentar síntomas similares a los adolescentes y adultos, pero habitualmente tienen dificultades para articular que se sienten mal. Los niños en etapas previas a la pubertad, pueden también perder el interés en las actividades sociales.

La depresión en adolescentes es diagnosticada usando los mismos criterios utilizados en adultos. De manera singular, algunos adolescentes se pueden presentar como: enojados, irritables, ambivalentes, mental y físicamente cansados, solitarios, vulnerables, con mucha incertidumbre, y desintegrados en cuanto a sus familias (Farmer, 2002).

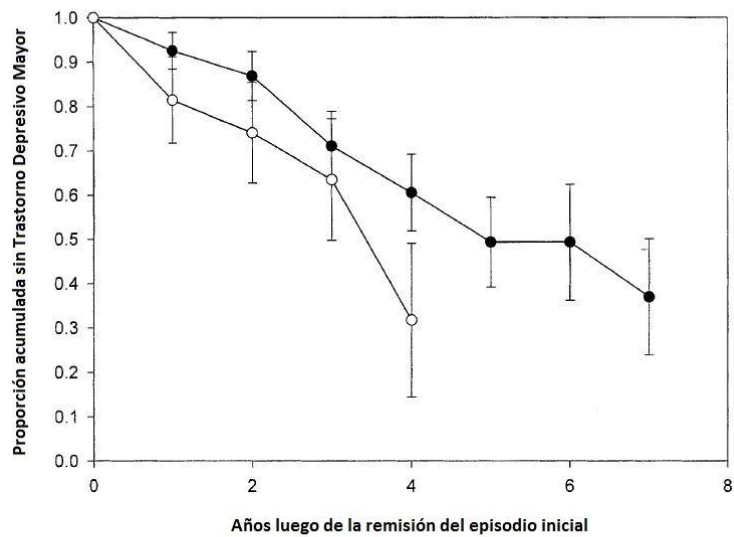
Estas caracterizaciones por edades, evidentemente son teóricas, pues en la práctica clínica y en los estudios citados se ha encontrado que a excepción de los síntomas melancólicos en adolescentes, los niños y adolescentes tienen una sintomatología depresiva similar, así como una equidad en cuanto a la duración y severidad de los episodios depresivos.

La depresión mayor en niños y adolescentes es una enfermedad que tiende a prolongarse, y se asocia a un pobre funcionamiento psicosocial. En niños deprimidos, la duración de un episodio depresivo ha sido reportada de entre 8 a 13 meses, con una tasa de recuperación del 90% y una recurrencia del 30% al 70%, dependiendo del estudio aplicado. En los adolescentes, el índice de duración de un episodio oscila entre los 3 a 9 meses, con una tasa de recuperación entre el 50% y el 90% y una recurrencia aproximada del 20% al 54% (Stalets y Luby, 2006).

Otros estudios por su parte han encontrado que las tasas de recuperación y recurrencia, así como la comorbilidad y antecedentes familiares de trastornos mentales son similares entre niños y adolescentes. En un estudio prospectivo en el que se comparó la presentación clínica y el curso de la depresión entre niños prepuberales y adolescentes, los autores encontraron que el promedio de duración de un episodio depresivo era de 17 meses, con una tasa de recuperación cercana al 85% y una recurrencia del 40% a cinco años plazo. Asimismo, la sintomatología depresiva que se asocia marcadamente a sentimientos de culpa, o pertenecer al sexo femenino, eran predictores para episodios depresivos más prolongados. El tener antecedentes de episodios depresivos previos, o padres con similar diagnóstico, se asoció a tasas más bajas de recuperación, y mayor recurrencia (Birmaher y cols, 2004).



Recuperación del episodio depresivo mayor inicial en niños y adolescentes. Círculos blancos, adolescentes (n = 22); círculos negros, niños prepuberales (n = 46). $X^2 = 2.65$, $p \leq .10$



Riesgo de recurrencia en niños y adolescentes deprimidos. Círculos blancos, adolescentes (n = 17); círculos negros, niños prepuberales (n = 43). $X^2 = 2.60$, $p \leq .11$

(FIGURA 2) Tomado de: Birmaher y cols. (2004). Clinical Presentation and Course of Depression in Youth: Does onset in Childhood differ from onset in Adolescence? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(1), 63–70.

(TABLA 2) Principales síntomas clínicos acompañantes en la depresión infanto-juvenil

Niños de edad preescolar
(Menores de 7 años)

El síntoma de presentación más frecuente es la ansiedad. Manifiestan irritabilidad, rabietas frecuentes, llanto inmotivado, quejas somáticas (cefaleas, dolores abdominales), pérdida de interés por los juegos habituales, cansancio excesivo o aumento de la actividad motora y abulia. También pueden presentar un fracaso en alcanzar el peso para su edad cronológica, retraso psicomotor o dificultad en el desarrollo emocional.

En niños pequeños, el trastorno depresivo mayor se asocia con frecuencia con los trastornos de ansiedad, las fobias escolares y los trastornos de eliminación (encopresis, enuresis).

Niños de edad escolar
(de 7 años a edad puberal)

Los síntomas se presentan fundamentalmente en tres esferas:

a) esfera afectiva y conductual: irritabilidad, agresividad, agitación o inhibición psicomotriz, astenia, apatía, tristeza, y sensación frecuente de aburrimiento, culpabilidad y en ocasiones ideas recurrentes de muerte.

b) esfera cognitiva y actividad escolar: baja autoestima, falta de concentración, disminución del rendimiento escolar, fobia escolar, trastornos de conducta en la escuela y en la relación con sus iguales.

c) esfera somática: cefaleas, dolor abdominal, trastornos del control de esfínteres, trastorno del sueño (insomnio o hipersomnia), no alcanzar el peso para su edad cronológica y disminución o aumento del apetito.

Adolescentes

Los síntomas son semejantes a los de la edad puberal, y aparecen más conductas negativistas y disociales, abuso de alcohol y sustancias, irritabilidad, inquietud, mal humor y agresividad, hurtos, deseo e intentos de fugas, sentimientos de no ser aceptado, falta de colaboración con la familia, aislamiento, descuido del aseo personal y autocuidado, hipersensibilidad con retraimiento social, tristeza, anhedonía y cogniciones típicas (auto reproches, autoimagen deteriorada y disminución de la autoestima). En ocasiones pueden tener pensamientos relativos al suicidio.

Es frecuente que el trastorno depresivo se presente asociado a trastornos disociales, trastornos por déficit de atención, trastornos de ansiedad, trastornos por abuso de sustancias y trastornos de la conducta alimentaria.

2.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la clínica como en los estudios de investigación, son los emitidos por la Organización Mundial de la Salud en la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) y los publicados por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV-TR).

En lo conducente a esta revisión, se asume como parte de los trastornos depresivos aquellos recogidos en la CIE-10, bajo el código F32 (episodio depresivo) y F33 (trastorno depresivo recurrente). O bien, aquellos clasificados en el DSM-IV-TR bajo el código 296.2x (trastorno depresivo) y 296.3x (trastorno depresivo recidivante).

(TABLA 3) Criterios diagnósticos de un episodio depresivos según CIE-10

- A. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
- B. No ha habido síntomas hipomaniacos o maniacos suficientes para cumplir los criterios de episodio hipomaniaco o maniaco (F30) en ningún período de la vida del individuo.
- C. Criterio de exclusión usado con más frecuencia. El episodio no es atribuible al consumo de sustancias psicoactivas (F10-F19) o a ningún trastorno mental orgánico (en el sentido de F00-F09)
- D. **Síndrome Somático:** comúnmente se considera que algunos síntomas depresivos que aquí se denomina "somáticos" tienen un significado clínico especial (en otras clasificaciones se utilizan términos como biológicos, vitales, melancólicos o endogenomorfos).
 - 1. Pérdida de interés o capacidad para disfrutar importantes en actividades que normalmente eran placenteras.
 - 2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente producen una respuesta emocional.
 - 3. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual.
 - 4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.
 - 5. Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas).
 - 6. Pérdida marcada de apetito.
 - 7. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal del último mes).
 - 8. Notable disminución de la libido.

Organización Mundial de la Salud (1993): Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)

En la siguiente tabla se resume la especificidad para la gravedad de un episodio depresivo, según la clasificación de la CIE-10, y su presentación sintomática según la edad.

(TABLA 4) Criterios de gravedad de un episodio depresivo según la CIE-10
Presentación sintomática según la edad

A. Criterios generales para episodio depresivo

- El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
- El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.

B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

Adultos

Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas.

Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.
 Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.

Niños y adolescentes

El estado de ánimo puede ser deprimido o irritable. Los niños pequeños o con desarrollo lingüístico o cognitivo inmaduro pueden no ser capaces de describir su estado de ánimo y presentar quejas físicas vagas, expresión facial triste o pobre comunicación visual. El estado irritable puede mostrarse como “paso al acto”, comportamiento imprudente o atolondrado o actitudes o acciones coléricas u hostiles. En adolescentes mayores el trastorno de ánimo puede ser similar a los adultos.

La pérdida de interés puede ser en el juego o en las actividades escolares.
 La falta de juego con los compañeros, el rechazo del colegio o frecuentes ausencias al mismo pueden ser síntomas de fatiga.

C. Deben estar presentes uno o más síntomas de la lista, para que la suma total sea al menos de cuatro:

Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad.

Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada.

Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.

Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones.

Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición.

Alteraciones del sueño de cualquier tipo.

Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.

D. Puede haber o no síndrome somático

Similar a los adultos.

Los niños pueden presentar auto-desvalorización. La culpa excesiva o inapropiada no suele estar presente.

Indicios no verbales de conducta suicida, incluidos comportamientos de riesgo reiterados, en ocasiones a modo de juego y “gestos” auto lesivos (arañazos, cortes, quemaduras, etc.).

Los problemas con la atención y concentración pueden mostrarse como problemas de conducta o escaso rendimiento escolar.

Junto al cambio en el estado de ánimo puede observarse comportamiento hiperactivo.

Similar a los adultos.

Los niños pueden dejar de ganar peso más que perderlo.

Los síntomas físicos, como las quejas somáticas, son particularmente frecuentes en niños.

Episodio depresivo leve: están presentes dos o tres síntomas del criterio B. La persona con un episodio leve probablemente está apta para continuar la mayoría de sus actividades.

Episodio depresivo moderado: están presentes al menos dos síntomas del criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar un mínimo de 6 síntomas. La persona con un episodio moderado probablemente tendrá dificultades para continuar con sus actividades ordinarias.

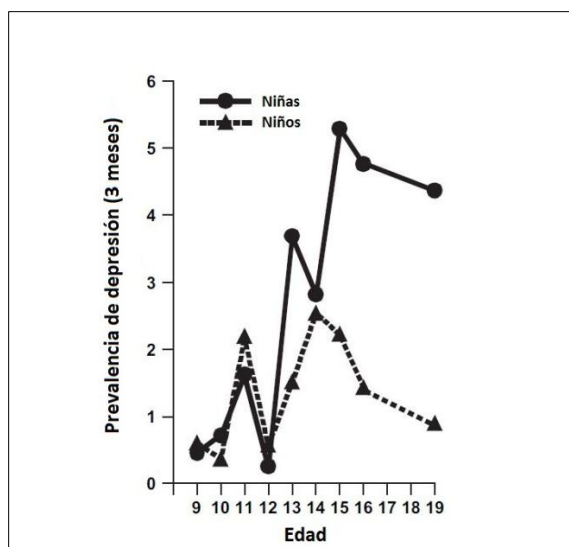
Episodio depresivo grave: deben existir los 3 síntomas del criterio B y síntomas del criterio C con un mínimo de 8 síntomas. Las personas con este tipo de depresión presentan síntomas marcados y angustiantes, principalmente la pérdida de autoestima y los sentimientos de culpa e inutilidad. Son frecuentes las ideas y acciones suicidas y se presentan síntomas somáticos importantes. Pueden aparecer síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios, retardo psicomotor o estupor grave. En este caso se denomina como episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Los fenómenos psicóticos como las alucinaciones o el delirio pueden ser congruentes o no congruentes con el estado de ánimo.

2.4. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de trastornos depresivos en menores de edad, en muestras de población general, ha sido reportada de aproximadamente el 0,4% al 2,5% en niños, y del 0,4% al 8,3% en adolescentes. En estudios comunitarios más del 7% de los varones y alrededor del 12% de las mujeres desarrollaron un trastorno depresivo a la edad de 16 años (Calles, 2007).

La prevalencia exacta de la depresión en infantes es desconocida. Sin embargo, con el uso de sistemas diagnósticos más específicos, se ha logrado identificar depresión en el 0,5% al 3% de niños mayores de 3 años (Keren y cols, 2006). En la edad preescolar se han reportado tasas de alrededor del 1,4% para depresión mayor, y del 0,6% para distimia (Egger y Angold, 2006). Las tasas de depresión en niños (entre los 6 y 11 años de edad) han sido estimadas en un 3%, indiferentemente de la fuente de información (Zalsman y cols, 2006).

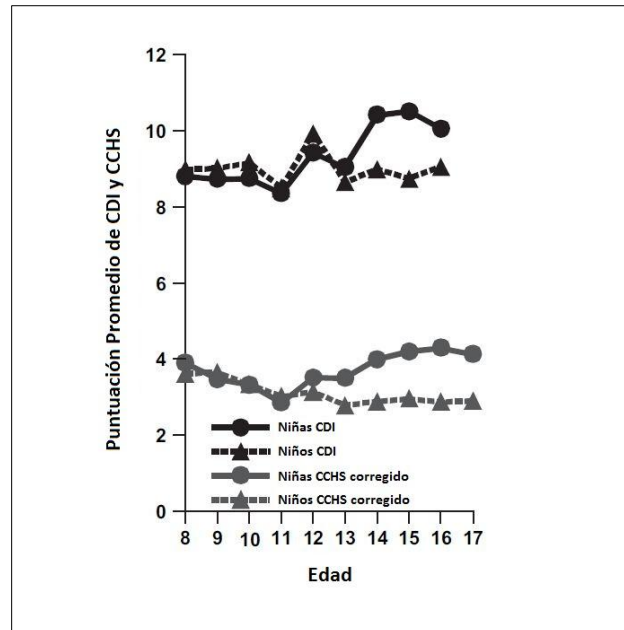
En la adolescencia, las tasas de depresión aumentan, hasta la edad adulta. A la edad de 13 años, la incidencia anual es del 1% al 2%, y a los 15 años de edad, la incidencia anual es del 3% al 7%. Se estima que aproximadamente el 28% de los adolescentes están propensos a tener un episodio depresivo mayor a la edad de 18 años (Calles, 2007). Un hallazgo llamativo en la literatura en relación entre la distribución por género y la depresión a través de la adolescencia, es el hecho que las mujeres entre los 13 y 15 años de edad, presentan mayor incidencia de trastornos depresivos en comparación con los hombres (Twenge y cols, 2002).



(FIGURA 3) Edad y prevalencia de depresión unipolar en el estudio "Great Smoky Mountains".

Tomado de: Angold y Costello. (2006). Puberty and Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 919-937.

En un meta-análisis de 251 muestras en las que se utilizó el Inventario para la Depresión en la Infancia (CDI) y el Cuestionario Corto de Humor y Sentimientos (CCHS), se encontró una llamativa concordancia de ambas escalas, para determinar un incremento en la sintomatología depresiva a partir de los 12 años de edad, y las mujeres tenían puntuaciones del doble que los hombres (Angold y Costello, 2006).



(FIGURA 4) Puntuación promedio en el Inventario para la Depresión en la Infancia (CDI) y el Cuestionario Corto de Humor y Sentimientos (CCHS), según sexo y edad. Tomado de: Angold y Costello. (2006). Puberty and Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 919-937.

3. FACTORES NEUROBIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

3.1. FACTORES GENÉTICOS

La genética molecular se ha enfocado en buscar genes específicos, en los cuales su variación puede asociarse a diversos trastornos, incluyendo los del afecto. Aproximadamente una tercera parte del riesgo de desarrollar un trastorno depresivo es hereditario, y dos terceras partes se relacionan a factores ambientales. (Sullivan y cols, 2000).

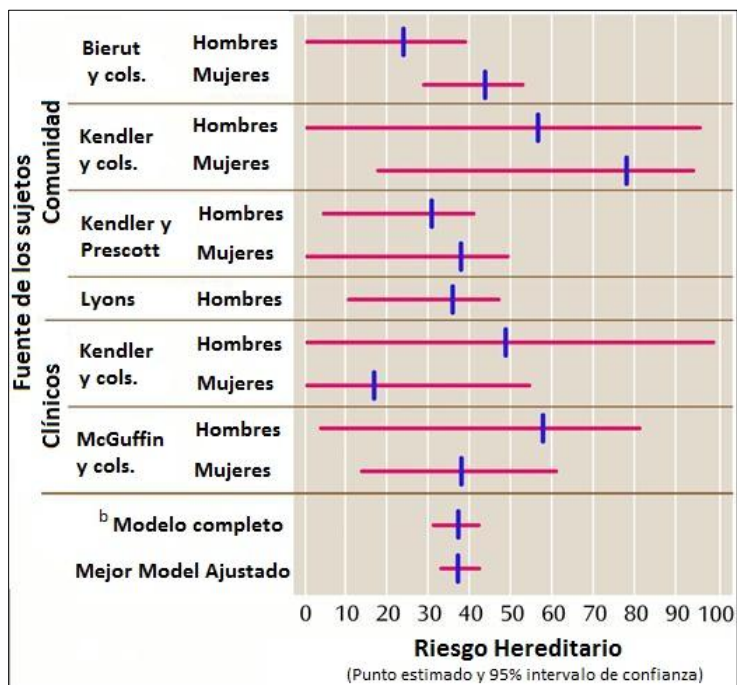
Los esfuerzos por localizar los genes responsables de los trastornos afectivos, han implicado tentativamente a los cromosomas 18, 11 y X para el trastorno afectivo bipolar. Los estudios sobre depresión mayor son más limitados y algunos aún están inconclusos. La evaluación del gen que codifica la región promotora del receptor transportador de norepinefrina y el receptor D2 de dopamina, no encontraron diferencias entre el grupo de depresión mayor y el grupo control (Zalsman y cols, 2006).

Los estudios científicos aún no han identificado el gen o la serie de genes que causan específicamente la depresión. Sin embargo, ciertas variaciones en los genes, llamadas polimorfismos, pueden incrementar el riesgo para desarrollar en varias formas depresión. Por ejemplo los genes ayudan a controlar el metabolismo de los neurotransmisores y sus receptores, el número de diversos tipos de neuronas y sus conexiones sinápticas, la transducción intracelular de señales neuronales y la velocidad con que todos en conjunto pueden responder a estresores ambientales.

La secuencia usual para establecer la base genética de una condición va desde: 1) estudios familiares para establecer una agregación familiar, 2) estudios con gemelos y adopciones para distinguir las fuentes de agregación (genéticas o ambientales), y 3) estudios de genética molecular para identificar un locus específico que haga susceptible el funcionamiento biológico de esta condición.

Los estudios de familias comparan las tasas de enfermedad en parientes de aquellos que ya tienen la condición (casos probando), comparados con sujetos controles sanos. En este sentido, un meta-análisis sistemático llevado a cabo por Sullivan y colaboradores (2000), que incluyó 5 estudios de trastornos depresivos en familiares, reportó un riesgo relativo de 2,84 odds ratio (95% CI=2,31-3,49) en individuos emparentados tres veces mayor comparado con el grupo control sin historia familiar de dicho trastorno.

Para poner estos datos estadísticos en perspectiva, la heredabilidad del trastorno depresivo mayor es aproximada al rango del 31% al 42%. Esta probabilidad es baja si se compara con otros trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, en los cuales la heredabilidad es aproximada al 70% (Sullivan y cols, 2000).



(FIGURA 5) Estimación de la heredabilidad y riesgo para depresión mayor en estudios de gemelos.

^a Las barras verticales indican los puntos estimados; las barras horizontales indican el CI = 95% .

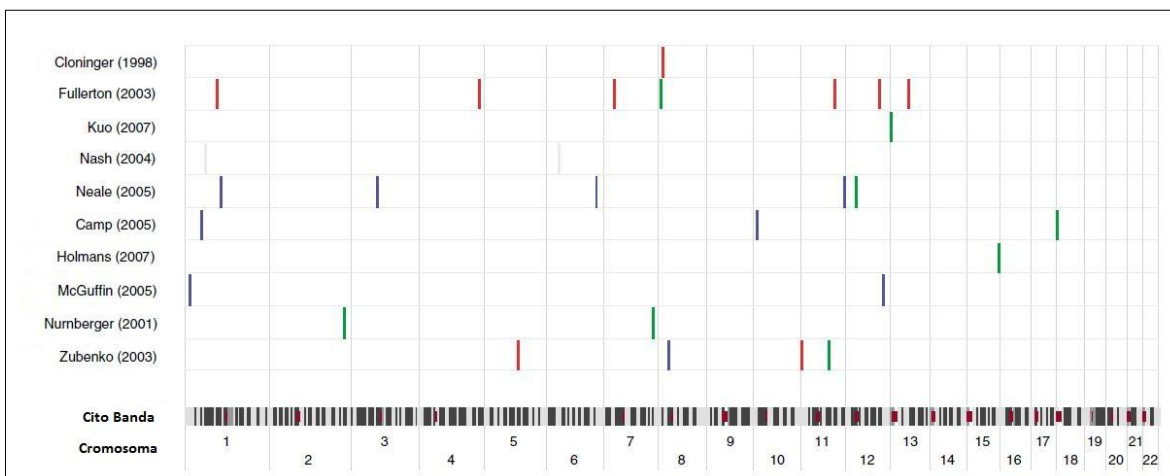
^b Valor agregado a través de los estudios de heredabilidad para depresión mayor.

Tomado de: Sullivan y cols. (2000). Genetic Epidemiology of major depression: Review and Meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552-1562

Los estudios de enlace son análisis genéticos de determinadas familias y son adecuados para estudiar aquellos trastornos que tienen un patrón Mendeliano de herencia claro y con genes específicos o únicos asociados al trastorno en estudio. Aunque ninguna de estas características

pareciera operar en la depresión, el descubrimiento y definición de una variante familiar rara podría acelerar el desarrollo en la comprensión de los mecanismos etiológicos de este trastorno.

Existen pocos reportes de familias en las que se ha identificado o segregado un síndrome depresivo en alta penetración genética. A pesar de ello, existe evidencia científica que sustenta hallazgos en las regiones de los cromosomas 1, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 15, y 18 asociados a rasgos depresivos en poblaciones estudiadas. Sin embargo ha sido difícil en forma generalizada replicar los hallazgos que vinculan genes específicos en distintos estudios, pues para ello son necesarias muestras grandes para detectar en forma fiable el locus cromosómico con un riesgo logarítmico (odds ratio) de 1,25; lo que los autores denominan LOD, por sus siglas en inglés. (Shyn y Hamilton, 2010).



(FIGURA 6) Estudios del genoma humano y sus asociaciones para Trastorno Depresivo Mayor o rasgos de personalidad afines. El eje X muestra el genoma humano desde el cromosoma 1 hasta el 22. Las filas muestran los hallazgos para cada estudio en particular. El desplazamiento hacia el ancho de cada cromosoma representa la región genómica implicada en cada estudio en particular. Las asociaciones cromosómicas (LOD) más significativas se muestran en rojo ($LOD \geq 3$), verde $LOD \geq 2$, azul $LOD \geq 1,5$ y en gris aquellas con baja asociación cromosómica. Tomado de: Boomsma y cols. (2008). Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects European. *Journal of Human Genetics*, 16, 335-342.

En un meta-análisis llevado a cabo por Hettema (2010), en el cual revisó 8 estudios de enlace genético, únicamente los resultados del polimorfismo del brazo corto del cromosoma 1 (1p), mostraron correspondencia en más de 2 estudios, lo que dificulta la correlación de la importancia de las otras áreas genéticas reportadas, tales como la región 11q y 12 q. A continuación se resume los hallazgos de dicho meta-análisis.

(TABLA 5) Estudios de Enlace Genético en la Depresión Mayor

Estudio	Fenotipo Depresivo	Número de Familias	Regiones con Enlaces Sugestivos (*) o Significantes (**)	Notas
Nurnberger y cols. (2001)	Depresión y alcoholismo	280/700	7q*/1p**	Familias indagadas vía probandos alcohólicos
Zubenko y cols. (2003)	RE-MDD	81	1p**, 1q*, 2q*, 5q*, 10q*, 11p**, 11q*, 18q*, 19p*	Análisis adicionales covariados por género o enlace al gen CREB1
Abkevich y cols. (2003)	MDD	110	12q**	Enlace limitado a varones
Camp y cols. (2005)	RE-MDD y/o trastornos de ansiedad	87	3centr**, 7p*, 18q**	Superposición de la muestra con Abkevich y cols.
McGuffin y cols. (2005)	R-MDD	497	1p*	Enlace limitado a mujeres
Holmans y cols. (2007)	RE-MDD	656	8p*, 15q*, 17p*	Los enlaces del 8p y 17p se presentan en hermanos pares varones
Middeldorp y cols. (2009)	MDD	133	2p*, 8p*, 17p*	Muestra basada en gemelos
Kuo y cols. (2010)	MDD/MDDsx		22q*, 4q*	Familias indagadas vía probandos alcohólicos

MDD, depresión; R-MDD, depresión recurrente; RE-MDD, depresión recurrente de inicio temprano; MDDsx, síntomas depresivos.

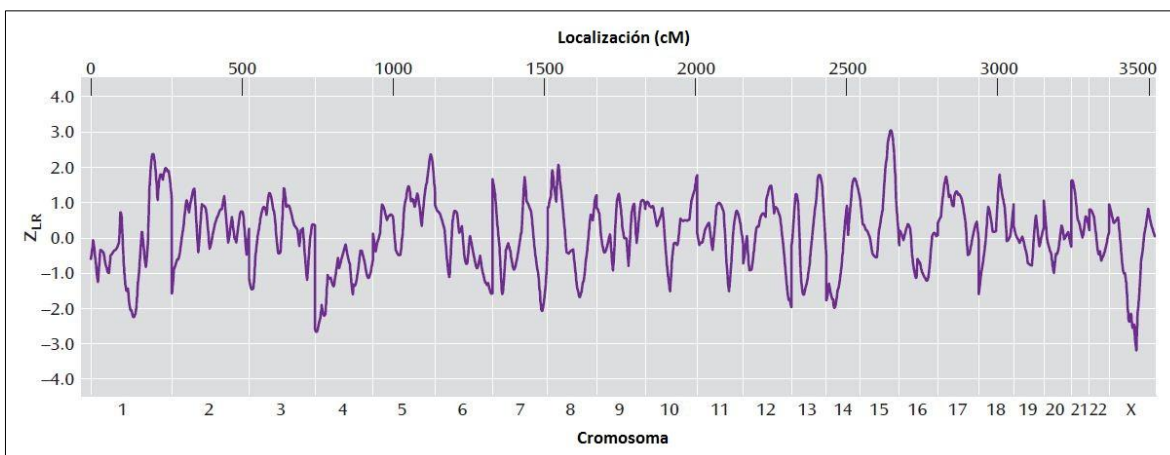
Tomado de: Hettema, J. (2010). Genetics of Depression. *FOCUS American Psychiatric Association*, 8 (3).

Una alternativa a los estudios de enlace corresponde a los estudios de asociación de candidatos, en los cuales la frecuencia de alelos polimórficos específicos es medida en una población, para compararla con otra (grupo control). Típicamente un grupo de individuos no emparentados son evaluados en busca de una similitud en un gen previamente señalado y asociado a un mayor riesgo para determinada enfermedad (Shyn y Hamilton, 2010).

Derivado de este tipo de investigaciones, se identificó un polimorfismo (alelo largo y corto) en la región que codifica el transportador de serotonina (SLC6A4). El alelo corto demostró un mayor riesgo relativo (OR = 1,11) para el desarrollo de un trastorno depresivo mayor, en comparación con el alelo largo (López y cols 2008). Este hallazgo, tal y como se comentará posteriormente, reduce la síntesis del transportador de serotonina; lo que produce una disminución de la velocidad con que cada neurona serotoninérgica se adapta a los cambios en su estimulación (Levinson, 2006).

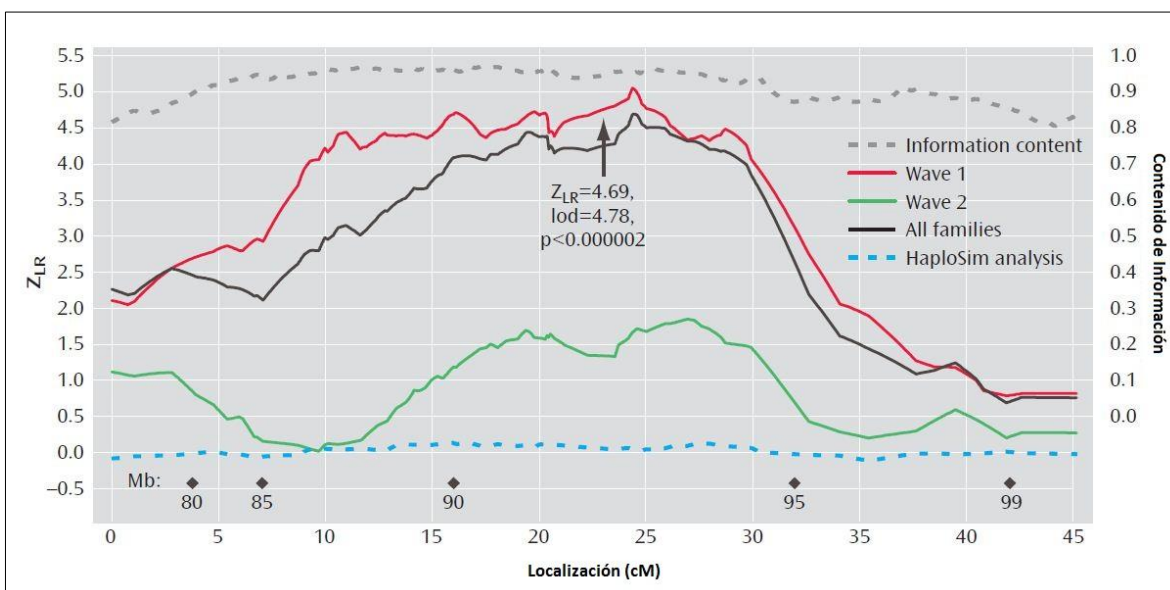
En un estudio reciente, en los que se utilizaron métodos de mapeo genético por micro-marcadores fluorescentes en 656 familias con 2 o más miembros de la familia con trastornos depresivos de

inicio temprano, se encontró una asociación con variaciones en la secuencia de ADN en uno o más genes en los cromosomas 15q, 17p y 8p (Holsman y cols, 2007).



(FIGURA 7) Resultados del escaneo del genoma del Trastorno Depresivo Mayor de inicio temprano. Z_{LR} = probabilidad de riesgo, según la puntuación estadística de Kong y Cox, a través del genoma para el análisis de enlace. (cM = centimorgans) Tomado de: Holmans y cols. (2007). Genetics of Recurrent Early-Onset Major Depression (GenRED): Final Genome Scan Report. *American Journal of Psychiatry*, 164, 248-258.

En forma independiente, Levinson (2007) también reportó que la región del cromosoma 15q produjo una evidencia positiva para su asociación con depresión (Levinson, 2007)



(FIGURA 8) Mapeo del Cromosoma 15. Z_{LR} = probabilidad de riesgo, según la puntuación estadística de Kong y Cox, a través del genoma para el análisis de enlace. El análisis de asociación para Trastorno Depresivo Mayor de inicio temprano, encontró polimorfismos en 631 familias. (cM = centimorgans). Tomado de: Levinson y cols. (2007). Genetics of Recurrent Early-Onset Major Depression (GenRED): Significant Linkage on Chromosome 15q25-q26 After Fine Mapping With Single Nucleotide Polymorphism Markers. *American Journal of Psychiatry*, 164, 259-264.

En los últimos 20 años ha existido un progreso rápido en las investigaciones respecto a la herencia y las interacciones entre los genes y el ambiente. En una revisión reciente, Bagot y Meaney (2010)

describieron hallazgos sobre estudios en animales, indicando que las influencias ambientales tempranas pueden tener un efecto significativo en las respuestas al estrés y que las modificaciones ambientales de la expresión genética pueden ocurrir a través del desarrollo. Estas revelaciones y avances en los estudios genómicos representan aspectos angulares del conocimiento científico actual.

Estudios recientes han mostrado que la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) de amplias regiones del genoma está influenciada por eventos externos en etapas tempranas de la vida. Estas modificaciones químicas del ADN o de las proteínas de control de transcripción (histonas) se asocian con el ADN para formar la cromatina. Las modificaciones epigenéticas de las proteínas histonas son generalmente transitorias y fácilmente reversibles. Estos cambios surgen como el principal factor para la concurrencia de influencias ambientales. Asimismo, la metilación del ADN, tiende a ser más estable, sostenida en el tiempo y expresada como cambios en el fenotipo, influenciadas por la experiencia temprana y el aprendizaje (Bagot y Meaney, 2010).

En modelos experimentales, tales efectos se asocian con alteraciones en la expresión genética y además influencia el desarrollo de diferencias individuales en funciones neurales específicas, que subyacen en la cognición y la emoción. En este sentido, la expresión genética está regulada por la asociación de factores de la transcripción a regiones específicas del ADN, lo que determinará la activación o represión de la transcripción genética. Señales ambientales regulan esa expresión y activación de dichos factores de transcripción, lo que en última instancia alterará la tasa de transcripción genética. (Bagot y Meaney, 2010).

La primacía de las interacciones genéticas y ambientales en regular la función celular, surge aparentemente de la apreciación de que la expresión genética es un evento regulado. Por ejemplo la Serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es un importante regulador de la expresión genética del receptor glucocorticoide, en la neuronas del hipocampo. Como es sabido, los niveles sinápticos de 5-HT varían en función de múltiples influencias internas o externas, por ejemplo disponibilidad de glucosa, impulsos eléctricos o interacción social. Este sustrato biológico en el cual los circuitos neurales son definidos por estímulos, generalmente sucede en etapas tempranas de la vida.

Se ha encontrado que la estimulación táctil incrementa la actividad de la serotonina en el hipocampo, y los estudios in vitro con neuronas hipocámpales cultivadas han mostrado que la serotonina actúa sobre los receptores tipo 7 (5-HT₇) para iniciar una serie de señales intracelulares que culminan con el incremento en la expresión del factor inductor del crecimiento nervioso tipo A (NGFI-A por sus siglas en inglés). Estos efectos ocurren en forma similar in vivo, e interesantemente la serotonina actúa durante el desarrollo para establecer diferencias en la conducta en respuesta al miedo (Bagot y Meaney, 2010).

Esta variación genómica al nivel de la secuencia de nucleótidos está asociada con diferencias individuales en la personalidad y se puede traducir en algún grado de vulnerabilidad o resistencia en el amplio espectro de enfermedades crónicas, incluyendo la depresión. El reto es conceptualizar estos hallazgos de la genética en la psiquiatría clínica aplicada para así intentar en forma integral modificar el ambiente del individuo.

Los estudios en gemelos y adopción han establecido que la herencia explica aproximadamente un 30% al 40% de la varianza en los trastornos depresivos. Asimismo, los estudios en familias han encontrado un mayor riesgo (estadísticamente significativo) para depresión entre parientes de primer grado; las tasas más altas de heredabilidad han sido encontradas en la descendencia de padres deprimidos (Rice y Thaper, 2002).

El impacto del ambiente en la expresión de ciertos genes depende del grado en que el individuo ha sido expuesto a diversos factores estresores, así como la conducta particular del individuo influye su medio ambiente. Recientemente, se ha incrementado el interés en aquellos cambios epigenéticos causados por las influencias del ambiente. Estos cambios en el genoma responden a la plasticidad fenotípica como el resultado potencial del remodelado genético, que no involucran cambios en la secuencia de nucleótidos. A través de la interacción del ambiente con el material genético del individuo, a la postre produce diferencias individuales específicas en la expresión de ciertos rasgos (Beardslee y cols, 2011).

Existe una considerable evidencia que asocia la presencia de antecedentes depresivos en familiares de sujetos deprimidos, es decir que existe “agregación familiar” en la depresión. Una revisión de meta-análisis de familias, adopción y estudios sobre depresión en gemelos ha

demostrado una agregación de depresión mayor en familias. Las influencias genéticas fueron el factor que más contribuyó en la aparición de trastornos de esta índole en diversas familias. La heredabilidad fue estimada en el rango del 31% al 42% (Zalsman y cols, 2006).

En resumen, las influencias genéticas en la depresión mayor señalan que ésta es una condición que tiene una modesta tendencia a la agregación familiar; principalmente debido a la gran cantidad de genes implicados con un efecto clínico pequeño. Es probable que este trastorno comparta algunos de sus factores de riesgo genético con otros fenotipos de problemas internalizados, tales como los rasgos neuróticos y los trastornos de ansiedad. Los estudios de ligamen no tienen la suficiente fuerza y consistencia para implicar regiones específicas en el genoma humano que alberguen esa susceptibilidad para la depresión en un locus específico, un problema que ha plagado también los estudios de ligamen genético de otros trastornos complejos.

A través de cientos de estudios reportados de asociación genética de candidatos, los meta-análisis solamente reportan una modesta evidencia que soporta la implicación de ciertos genes hasta ahora, tales como el transportador de dopamina, el receptor tipo 4 de dopamina, y el transportador de serotonina. Por su parte, los estudios ampliados del genoma humano incluyen algunas replicas sobre el gen receptor del glutamato (GRM7), pero aún carecen de comprobación o finalización de otros estudios.

Excepto por el gen transportador de serotonina, los modelos de interacción genética y ambiente en la depresión, probablemente algún factor importante aún no ha sido dilucidado para comprender cómo los factores genéticos y los eventos de la vida diaria producen la enfermedad en algunos individuos, pero no en otros. Asimismo, todavía falta mucho trabajo por hacer antes de tener una clara comprensión de la susceptibilidad genética de la depresión y su rol en el desarrollo de trastornos depresivos (Hettema, 2010).

3.2. SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES

3.2.1. Sistema Serotoninérgico

El inicio temprano del trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico tiende a tener una evolución crónica o recurrente que puede continuar en la edad adulta. Existe la interrogante de si

la depresión del adulto es la misma enfermedad que inicia en la infancia o la adolescencia. Algunos de los sistemas neurobiológicos, como el sistema serotoninérgico y noradrenérgico, evolucionan significativamente durante etapas tempranas de la vida y puede jugar un rol distinto en los trastornos afectivos en poblaciones pediátricas o adultas.

El estrés es un factor común que precipita la depresión. Sin embargo, no todas las personas expuestas al estrés se deprimen. El estrés interactúa con la estructura genética para determinar su riesgo a desarrollar un trastorno depresivo mayor. Esta interacción (genes y ambiente) sugiere que los portadores del alelo corto del transportador de serotonina pueden estar especialmente vulnerables a deprimirse si son expuestos al estrés. Esta fue la conclusión de un estudio prospectivo en el cual la combinación de estas dos variables demostró una mayor predicción para depresión (Caspi y cols, 2003). A similares conclusiones llegó Kendler y colaboradores (2005) en un estudio diseñado con 449 gemelos, donde según concluye la variación del transportador de serotonina (5-HTT) modula la sensibilidad de los individuos a los efectos depresores de los eventos estresantes durante la vida (Kendler y cols, 2005).

Los eventos adversos confieren estados del humor negativos en personas normales. La búsqueda de los fundamentos fisiológicos, por lo tanto, puede ser planteada como una extrapolación (desregulación) de la respuesta normal en muchas circunstancias. El trabajo de Kendler y colaboradores (2005) sugiere que ambos, la adversidad reciente y temprana, contribuyen significativamente al potencial para desarrollar un trastorno depresivo. Aún más, los eventos adversos de la infancia temprana, particularmente el abuso, parecen conferir un elevado riesgo.

El grupo de Caspi y colaboradores (2003), investigaron la contribución de un polimorfismo o cambio epigenético común y funcional del gen que codifica la Región Promotora del Transportador de Serotonina (5HTTLPR por sus siglas en inglés). Este gen es de especial interés debido a que contiene un polimorfismo que da paso a dos alelos diferentes (largo y corto). Normalmente las personas tienen dos copias de cada gen en su material genético, por lo tanto una persona puede ser homocigota para el alelo largo, homocigota para el alelo corto o heterocigota.

El Transportador de Serotonina (5HT-T) es el principal modulador de la actividad sináptica de Serotonina (5-HT), y es bloqueado por los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina

(ISRS). En su estudio, los investigadores evaluaron a 847 personas, y les dieron seguimiento por 2 décadas. Los resultados sugirieron que la interacción entre la variación “corta” del gen que codifica la Región Promotora del Transportador de Serotonina (5HTTLPR) y los eventos adversos en la infancia y edad adulta, confería mayor riesgo a las personas que portaban el alelo corto (Caspi y cols, 2003).

El alelo corto reduce la síntesis del transportador de serotonina, lo cual disminuye la velocidad con que cada neurona serotoninérgica se adapta a los cambios en su estimulación. Dado que un estresor agudo incrementa la liberación de serotonina, este polimorfismo en particular puede influenciar la sensibilidad de una persona hacia el estrés. En efecto, las personas saludables con el alelo corto muestran una activación exagerada de la amígdala cuando son expuestos a estímulos estresores evocados (Rot y cols, 2009).

Además, existe un efecto dependiente de la variedad genética, pues en personas que eran portadoras homocigotas de este polimorfismo (ambos alelos cortos), eran los que mostraban el riesgo más alto de todos para desarrollar depresión (Shelton, 2007).

En forma sumatoria, existe una relación entre los traumas de la infancia y el riesgo para depresión, que es modulada por el genotipo. Específicamente, personas que no tenían historia de maltrato infantil no mostraron ninguna asociación entre alelos transportadores y depresión. En aquellos individuos que sí presentaron maltrato temprano, el riesgo segregado de acuerdo al estatus de sus alelos, con los portadores homocigotas cortos mostraron un riesgo estadísticamente significativo, por encima de los de características contrarias (Caspi y cols, 2003).

Sin embargo, estas conclusiones difieren de otro estudio en el que se evaluó no sólo la asociación del genotipo del transportador de serotonina ligado a la región polimórfica, sino que también se incluyó la variable del número de eventos estresores o sus equivalentes. Concluye este estudio que no se demostró evidencia estadísticamente significativa, de que el transportador de serotonina solo o en interacción con eventos traumáticos elevaran el riesgo para desarrollar una depresión mayor (Risch, 2009).

3.2.2. Señales de Transducción Intracelular

Varios rasgos y comportamientos se heredan entre generaciones, sin mediación directa de los genes. Este mecanismo de herencia y la ciencia que está tras él se llaman epigenética: un sistema que “enciende” y “apaga” un gen en particular, haciendo que éste se manifieste o no en el desarrollo de un organismo. Ese proceso funciona gracias a indicadores químicos llamados biomarcadores epigenéticos. Los indicadores se pegan al ADN y les “dicen” a las células que usen o ignoren un gen en particular. El indicador más común es un tipo de molécula llamada “grupo metilo” (Levinson, 2005).

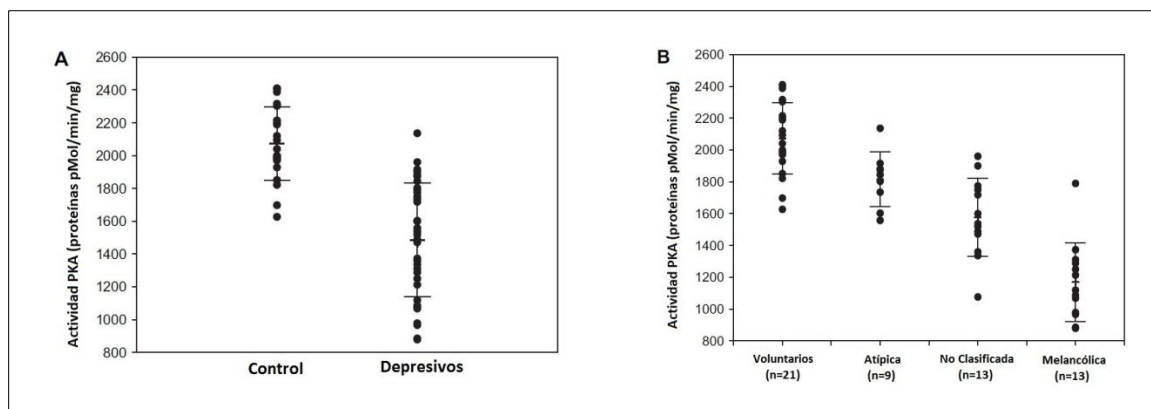
Otros estudios implican a las señales intracelulares (transducción intracelular) en la fisiopatología de la depresión. Unos de los mecanismos claves involucra la fosforilación de enzimas, incluyendo la Proteín-Kinasa A (PKA) y la Proteín-Kinasa C (PKC). La unión de un transmisor con el Receptor de Proteína G Ligada, activa la unión de Proteínas G (Gs y Gq) con segundos mensajeros enzimáticos, como la Adenilato Ciclasa o Fosfolipasa C. Estas enzimas a su vez catalizan la formación de segundos mensajeros como AMP cíclico y Diacil-glicerol. Estos últimos se ligan a PKA y PKC, respectivamente, facilitando la fosforilación por esas enzimas.

Las Proteín-Kinasas son elementos reguladores críticos de la respuesta a estímulos intracelulares. Un efecto importante es la subsecuente fosforilación del factor de transcripción del AMP cíclico que responde a Proteínas de Unión (CREB). La fosforilación de esta última proteína está ligada a la Norepinefrina y a la Serotonina (5-HT), las cuales son el objetivo de acción de la mayoría de antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos (Shelton, 2007).

La Proteína de Unión (CREB) una vez fosforilada se enlaza a regiones promotoras de los genes, regulando así su expresión. Esto representa una serie de mecanismos integrados, de los cuales la investigación molecular ha implicado deficiencias de la Proteín-Kinasa A y C en el subconjunto de pacientes depresivos.

Estudios controlados han señalado que en comparación con grupos controles normales, los pacientes con trastornos depresivos tienen niveles disminuidos de PKA y PKC, menor unión de AMP cíclico a PKA, fosforilación de CREB disminuida y alteración de los patrones de expresión genética. Esto incluye la expresión de proteínas claves que regulan la respuesta al estrés a nivel

cerebral, como por ejemplo el Factor Neurotrópico derivado del Cerebro (FNDC) y receptores glucocorticoides. En secciones posteriores se ampliará el rol que juega éste factor (FNDC) en la transcripción genética (Shelton, 2007).



(FIGURA 9) Actividad de la Proteín-Kinasa A (PKA) en pacientes depresivos y en controles normales. (A) Actividad en el grupo total de pacientes depresivos y controles. (B) Actividad en subtipos de depresión y controles. Tomado de: Shelton, R. (2007). The molecular neurobiology of depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 30, 1-11.

3.2.3. Sistema Dopaminérgico

La dopamina se ha relacionado de forma creciente en el rol de la fisiopatología de los trastornos depresivos mayores. Las amenazas ambientales procesadas por la amígdala incrementan los niveles de dopamina en la corteza prefrontal y el estriado ventral. El mecanismo de retroalimentación negativa local asegura un retorno a la homeostasis.

Sin embargo, un evento estresor severo puede interrumpir este mecanismo de retroalimentación, alterando los niveles de dopamina en áreas específicas del cerebro (núcleo estriado), lo que puede explicar la razón por la cual los pacientes deprimidos a menudo sobredimensionan estímulos negativos leves. Adicionalmente, los cambios a nivel del sistema dopaminérgico en el núcleo estriado son considerados la verdadera razón de la anhedonía que reportan muchos pacientes. Este síntoma ha sido catalogado por muchos como uno de los más importantes para la depresión. Asimismo, el placer asociado a la conducta alimenticia, social o sexual, es primariamente mediado por neuronas dopaminérgicas.

Se ha encontrado evidencia que un polimorfismo en el gen que codifica el receptor tipo 2 de dopamina se asocia a cambios en el humor asociados a eventos estresores en la vida, lo que una

vez más viene a plantear la hipótesis de vulnerabilidades individuales (genéticas) que interaccionan con el medio ambiente. Aunque las vías dopaminérgicas han sido ampliamente implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia, mucha evidencia apoya ahora el rol importante de estos circuitos en la depresión. De hecho, estudios postmortem e imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) han revelado una reducción de los sitios de unión de transportador de dopamina y un incremento en la densidad de los receptores sinápticos D2/D3 de dopamina, lo que indica una reducción en la disponibilidad del neurotransmisor en la depresión (Saveanu y Nemeroff, 2012)

Estos hallazgos sugieren que los tratamientos que tienden a aumentar la neurotransmisión de dopamina, tales como los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), agonistas del receptor de Dopamina y los inhibidores triples de recaptura Serotonina-Norepinefrina-Dopamina (actualmente bajo investigación) pueden representar una nueva alternativa para el tratamiento de la depresión resistente a los inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina (Saveanu y Nemeroff, 2012).

3.2.4. Sistema Noradrenérgico

Se considera que las vías noradrenérgicas están implicadas en los trastornos afectivos. Estudios neurobioquímicos y neuroendocrinos en pacientes deprimidos, sustentan la existencia de una disfunción de este neurotransmisor. Se han encontrado niveles bajos de metabolitos de la noradrenalina en orina y líquido cefalorraquídeo en pacientes depresivos. Además se ha documentado el aumento de densidad de receptores β -adrenérgicos en tejido cerebral cortical de pacientes que se han suicidado. Como es conocido, el estrés puede incrementar la actividad noradrenérgica en los circuitos cerebrales, lo cual puede precipitar episodios depresivos en pacientes vulnerables. Sin embargo, según la literatura revisada aún es necesario llevar a cabo más estudios respecto a este neurotransmisor en particular (Saveanu y Nemeroff, 2012).

(TABLA 6) Alteraciones de los principales sistemas de neurotransmisores asociados a los trastornos depresivos

Sistema Serotoninérgico

- Bajas concentraciones del ácido 5-hidroxitriptófano, principal metabolito de la Serotonina (5-HT).
- Incremento en la densidad de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, a nivel cerebral y plaquetario, en estudios post mortem de pacientes con depresión (¿respuesta compensatoria de bajas concentraciones sinápticas de 5-HT?).
- Disminución de la densidad de los sitios de unión de transportador 5-HT (SERT) en mesencéfalo y en plaquetas de pacientes con depresión.
- Concentraciones plasmáticas disminuidas de L-triptófano, el precursor de 5-HT, son encontradas en pacientes deprimidos.
- La suspensión de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en pacientes con remisión de su depresión, provoca recaída de los síntomas depresivos.
- Polimorfismos en los genes que median la transcripción de la serotonina, median los efectos depresivos en niños víctimas de abuso y negligencia.
- Incremento de la actividad de la Monoaminoxidasa A encontrada a nivel cerebral de pacientes con trastornos depresivos.

Sistema Dopaminérgico

- Dopamina es el principal neurotransmisor que media la habilidad de experimentar placer. La anhedonia es la inhabilidad de experimentar placer, una característica fundamental de la depresión.
- En pacientes con enfermedad de Parkinson, un desorden caracterizado por una degeneración de neuronas dopaminérgicas, se observa una alta tasa de depresión.
- Los estudios de imágenes cerebrales y los estudios post mortem, han revelado una disminución en la fijación del transportador de dopamina y un aumento de la densidad del receptor de unión dopaminérgico D₂/D₃; todo lo cual es indicativo de una reducción de la neurotransmisión dopaminérgica.
- En el líquido cefalorraquídeo de pacientes deprimidos, se ha documentado la reducción de los principales metabolitos de la dopamina.
- En el sistema nervioso central de pacientes deprimidos, se ha encontrado una mayor actividad de la Monoaminoxidasa A.
- Los medicamentos que aumentan la neurotransmisión tales como Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) y los bloqueadores de los receptores de la dopamina poseen propiedades antidepressivas.

Sistema Noradrenérgico

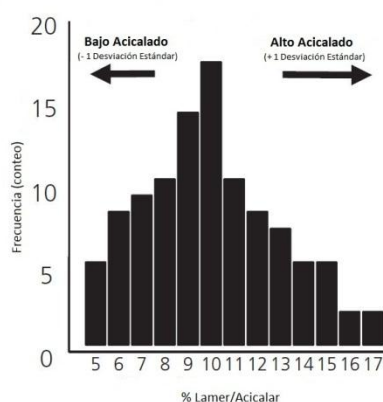
- Se encuentra niveles bajos de Norepinefrina en la orina y en el líquido cefalorraquídeo.
- En estudios post mortem, en tejido cerebral de víctimas de suicidio existe un aumento en la densidad de los receptores β -adrenérgicos.
- El estrés que precipita la depresión en personas vulnerables, aumenta la actividad de los circuitos noradrenérgicos a nivel cerebral.
- En el sistema nervioso central de pacientes deprimidos, se ha encontrado una actividad aumentada de la Monoaminoxidasa A.
- Se ha encontrado que en pacientes con trastornos depresivos en remisión, tratados con inhibidores de la recaptura de norepinefrina, si se suspende la medicación, precipita la recurrencia de síntomas depresivos.
- Pacientes deprimidos muestran una respuesta mitigada de la hormona del crecimiento a los agonistas D₂ adrenérgicos (clonidina).
- Los inhibidores de la recaptura de norepinefrina son antidepressivos efectivos (desipramina, reboxetina, maprotilina).

3.3. FACTORES NEURO-ENDOCRINOS

3.3.1. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

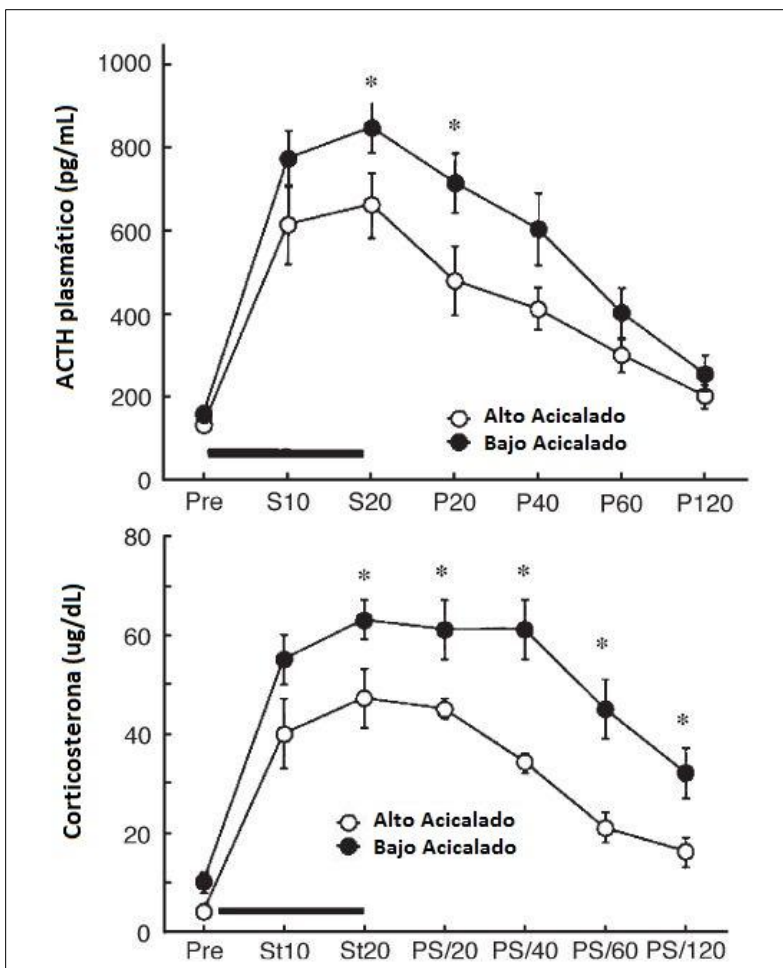
Los informes indican que un gran número de pacientes con depresión presentan una hipersecreción de cortisol, la principal hormona de estrés adrenocortical, apareció por primera vez hace cincuenta años. La observación de que los pacientes con la enfermedad del síndrome de Cushing frecuentemente experimentan una severa depresión y ansiedad y el aumento en la producción y secreción de glucocorticoides en individuos saludables expuestos al estrés, en parte ha contribuido a la hipótesis moderna del estrés y la depresión. Por lo tanto, el exceso en la secreción de cortisol y otras hormonas del eje hipotalámico- pituitario- adrenal (HPA) se ha señalado como un elemento que juega un rol importante en la etiología de la depresión.

En un estudio clásico llevado a cabo por Champagne y colaboradores (2003) con ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), se realizaron observaciones simples del comportamiento materno y la interacción entre la madre y sus crías. Una conducta en particular, el lamer y acicalar a las crías (del inglés “licking/grooming”), emerge con una alta variabilidad entre las madres, con diferencias en cuanto a la frecuencia. Esta conducta de lamer y acicalar a las crías es una fuente importante de estímulos táctiles, que regula la función endocrina y cardiovascular de la descendencia.



(FIGURA 10) Distribución de frecuencia acumulada del porcentaje de acicalado de los cachorros durante los primeros 6 días postparto. Las hembras lactantes para quienes el promedio de frecuencia era de 1 desviación estándar o más fueron designadas con altos niveles de acicalado, con una producción por encima de la media. Tomado de: Champagne y cols. (2003). Variations in maternal care in the rat as mediating influence for effects of environment on development. *Physiology & Behavior*, 79, 359-371.

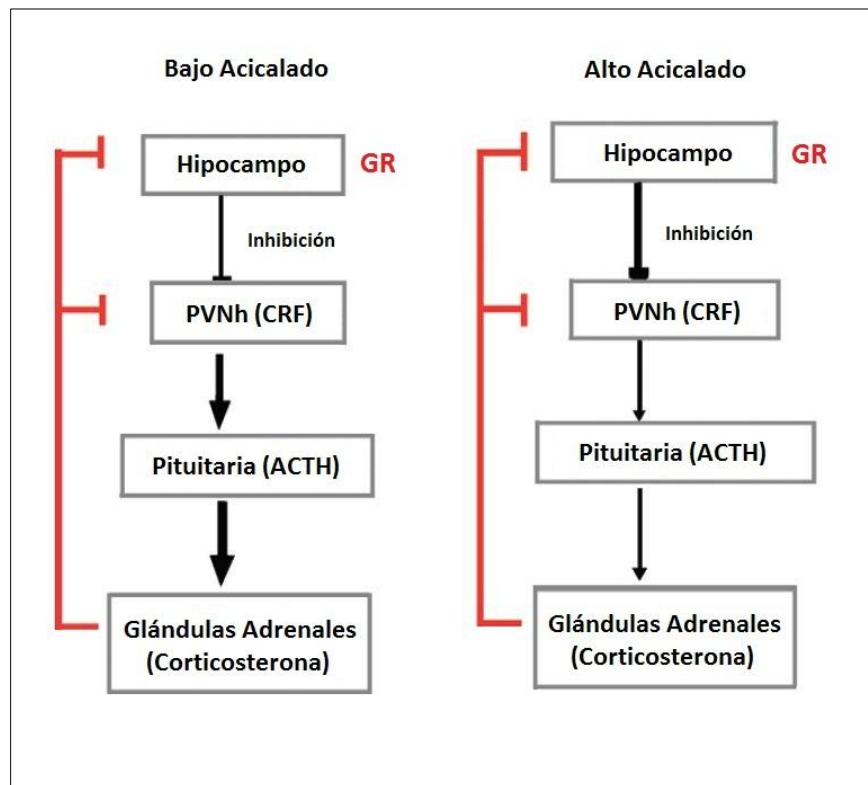
Existe evidencia considerable de que el cuidado materno sostenido tiene un efecto en las respuestas conductuales y endocrinas de su descendencia. En ese sentido aquellas crías que tuvieron alta frecuencia de acicalado materno, se mostraron menos temerosas y con menor respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal al estrés. Por el contrario, las crías que fueron menos lamidas o acicaladas, en forma interesante, fueron más temerosas (incluso hacia amenazas menores) y con conductas exploratorias más inhibidas (Champagne y cols, 2003).



(FIGURA 11) La calidad del cuidado materno, en términos de estimulación táctil y lactancia, afecta la respuesta al estrés de su descendencia. Las respuestas en los niveles plasmáticos de corticotropina (ACTH) y cortisol son estadísticamente diferentes ($p < .05$) en la descendencia de altos niveles de acicalado en comparación con aquella descendencia con bajos niveles. Tomado de: Ogren y Lombroso. (2008). Epigenetics: Behavioral influences on gene function, maternal behavior permanently affects adult behavior in offspring. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 3

Los efectos de cuidado materno en el desarrollo de las diferencias individuales en la respuesta al estrés por parte de las ratas, involucra alteraciones en la función del Factor Liberador de Corticotropina (FLC) en regiones específicas del cerebro. El FLC proporciona la señal crítica para la activación de respuestas conductuales, emocionales, autonómicas y endocrinas hacia el estrés. La

descendencia de las ratas con alta frecuencia de acicalado, mostraron una disminución en la expresión del FLC en el hipotálamo y una disminución del nivel plasmático de Adrenocorticotropina (ACTH) y de la respuesta de glucocorticoides al estrés, comparados con la descendencia de aquellas ratas que tuvieron menor tasa de acicalado (Champagne y cols, 2003; Ogren y Lombroso, 2008).

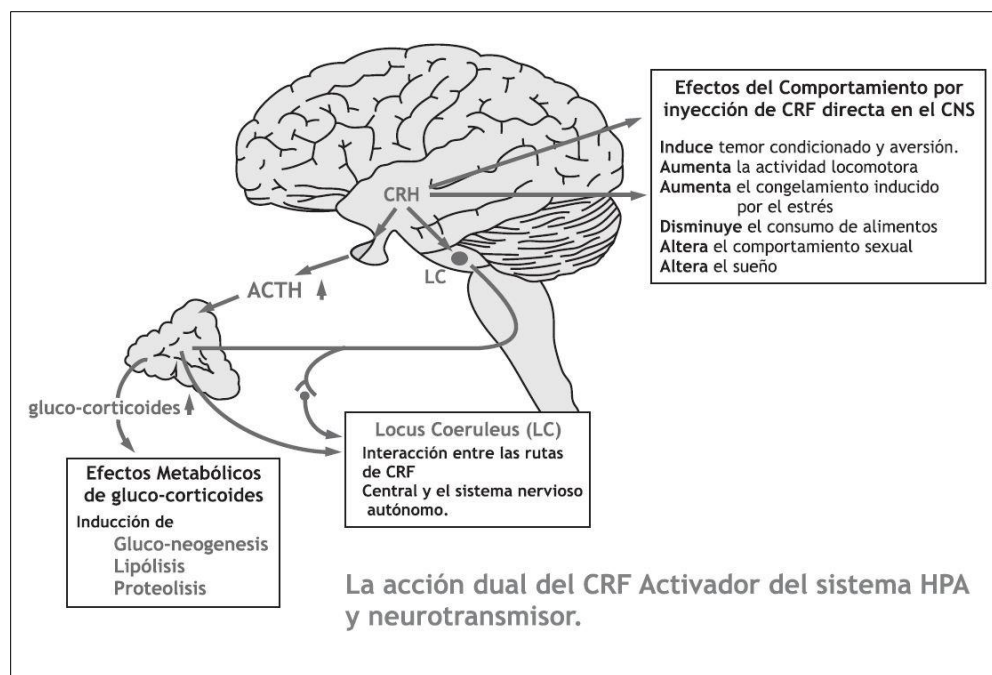


(FIGURA 12) La calidad de la nutrición materna influye en la actividad hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) en su descendencia. La respuesta de las glándulas adrenales está disminuida (columna derecha) en animales a los que sus madres los acicalan y lamen en mayor grado. Por el contrario, la respuesta adrenal está aumentada en aquellos animales que reciben menos acicalado. Estos efectos resultan de cambios en las neuronas hipocámpales y su efecto en la cascada sobre las glándulas pituitaria y adrenales. Tomado de: Ogren y Lombroso. (2008). Epigenetics: Behavioral Influences on Gene Function, Part I. Maternal Behavior Permanently Affects Adult Behavior in Offspring. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (3), 240-244.

Paralelamente, el glucocorticoide actúa en el receptor glucocorticoide situado en las estructuras cortico-límbicas, tales como el hipocampo, regulando la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Tal mecanismo de retroalimentación inhibe la expresión hipotalámica de FLC. Los descendientes de las madres con alta frecuencia de acicalado muestran un incremento en la expresión de receptores para glucocorticoides en el hipocampo, una sensibilidad aumentada para la retroalimentación glucocorticoide y una disminución de los niveles de FLC en el hipotálamo (Ogren y Lombroso, 2008).

Estos hallazgos sugieren que la conducta materna puede “programar” cambios estables en la expresión genética, que a su vez median la expresión de diferencias individuales en el comportamiento y las respuestas neuroendocrinas al estrés en la edad adulta. Sin embargo, el punto es cómo el cuidado materno puede afectar la expresión genética de forma estable.

La mayoría de las alteraciones del eje HPA en pacientes deprimidos, pueden ser un resultado de hipersecreción crónica de CRF. Consistente con esta hipótesis, se ha encontrado repetidamente que los pacientes deprimidos presentan concentraciones elevadas de CSF y CRF. Además, los estudios postmortem realizados en individuos deprimidos al momento de su muerte, o en aquellos que han cometido suicidio, han revelado una menor densidad de los receptores CRF en la corteza frontal, disminución en la expresión de CRF1, receptor mRNA y concentraciones de CRF aumentadas en una variedad de áreas corticales del cerebro y el locus coeruleus, comparado con individuos sanos (Pagliaccio y cols, 2012).



(FIGURA 13) Tomado de: Nemeroff, C. (2008). Recent Findings in the Pathophysiology of Depression. *FOCUS*, 6 (1), 3-14.

La evidencia ha demostrado un aumento de la actividad del eje HPA en niños y adolescentes con una severa depresión y una historia de abuso infantil. Datos obtenidos de diversos estudios sugieren que las experiencias en la infancia pueden alterar la reactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, y muestran que estas alteraciones son al menos mediadas por modificaciones

en genes que no involucran ningún cambio en el ADN subyacente (cambios epigenéticos). Específicamente, el hipocampo muestra estas modificaciones epigenéticas en el gen para el receptor glucocorticoide cuando el niño es privado de cuidados maternos durante la infancia. Esto en última instancia favorece la mediación de los efectos del cortisol liberado por las glándulas suprarrenales en la respuesta al estrés. El proceso que conduce a estos cambios epigenéticos que afectan la transcripción se conoce que también es influenciado por serotonina. Los cambios resultantes en la expresión del receptor glucocorticoide en el hipocampo, incrementa la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. (De Kloet y cols, 2005).

El estrés puede activar el hipotálamo, por lo tanto activa todo el eje directamente, estimulando la síntesis y liberación local del factor liberador de corticotropina. Asimismo, la liberación de este último factor puede proceder de neuronas de otras áreas cerebrales, incluyendo la amígdala. Estas neuronas también pueden contribuir a la activación de los sistemas de serotonina y norepinefrina, mediante conexiones recíprocas con el hipotálamo, creando así retroalimentación positiva en cascada, en la cual el estrés activa progresivamente el factor liberador de corticotropina y conjuntamente la liberación de norepinefrina. La activación de este sistema se cree incrementa la vigilancia y el miedo (Dunn y cols, 2004).

La alteración combinada del factor liberador de corticotropina puede explicar la razón por la cual los pacientes con trastornos depresivos mayores tienen niveles inapropiadamente altos del factor liberador de corticotropina y norepinefrina en plasma y líquido cefalorraquídeo, y por qué experimentan un proceso defectuoso en el procesamiento de amenazas ambientales y una reacción exagerada al estrés (Rot y cols, 2009).

Un estudio reciente sugiere que el abuso infantil tiene un impacto significativo en la vulnerabilidad de la persona para la depresión, y puede ser moderada por polimorfismos en el gen del receptor tipo 1 para el factor liberador de corticotropina (Bradley y cols, 2008).

3.3.2. Factor Neurotrópico Derivado del Cerebro

El factor de crecimiento derivado del cerebro (FNDC) juega un rol importante en la maduración de las células cerebrales durante el desarrollo. Asimismo, este factor es determinante en la asignación de cambios en las sinapsis entre neuronas (plasticidad sináptica) a través de la vida.

Este factor neurotrópico contribuye a estos procesos primariamente activando los factores de unión del ADN que estimulan la transcripción. Así por ejemplo, en el núcleo del rafe en el tallo cerebral, el factor neurotrópico derivado del cerebro estimula la transcripción de genes involucrados en la función de la serotonina, como el transportador de serotonina y la triptófano hidrolasa (enzima utilizada en la síntesis de serotonina). A su vez, la activación de receptores de serotonina, mediada por la liberación del mismo neurotransmisor en el núcleo del rafe, estimula la expresión del gen mediador del FNDC. Este ciclo promueve la extensión, formación de sinapsis y sobrevivencia de neuronas serotoninérgicas, así como la eventual inervación de múltiples áreas cerebrales (Marije y cols, 2009).

Un polimorfismo común en el gen que codifica el FNDC produce alelos llamados “Val” y “Met”. Esta variación afecta el transporte intracelular y la secreción del FNDC. En personas con el alelo Met se ha documentado un hipocampo relativamente más pequeño al nacimiento, así como hipoactividad hipocampal. Esto podría contribuir a una hipersensibilidad hipocampal al estrés, incrementando la vulnerabilidad a la depresión incluso si el factor estresante ocurre durante la infancia.

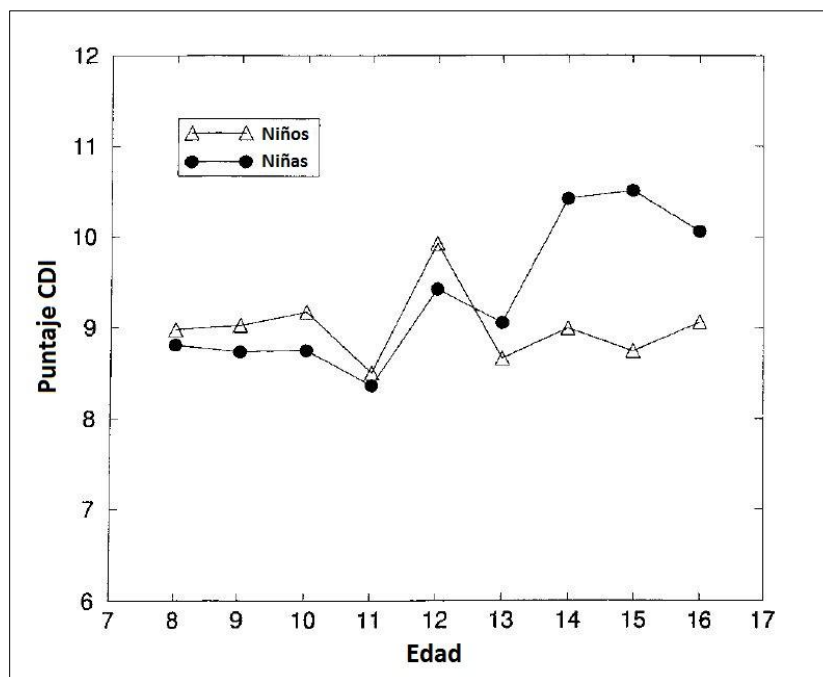
Una prueba más del rol del FNDC en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor proviene de los estudios postmortem, en los que se encontró niveles bajos de este factor a nivel del hipocampo y la corteza prefrontal de pacientes deprimidos (Martinowich y cols, 2007)

Sin embargo López y colaboradores (2008) no encontraron una asociación robusta con el polimorfismo en el FNDC (Val66Met); y un estudio meta-analítico sobre el FNDC y la depresión mayor, utilizando 3.879 casos, tuvo resultados negativos para esta asociación (Chen y cols, 2008).

3.4. GÉNERO

Tal y como se mencionó anteriormente, la depresión ocurre en aproximadamente un 2,5% de los niños y un 8,3% de adolescentes en los Estados Unidos de América. Antes de la pubertad, la depresión mayor ocurre en una tasa similar para ambos sexos. Sin embargo, una vez los niños alcanzan la adolescencia, la tasa de depresión en mujeres se duplica. Aunque los adolescentes varones también experimentan un incremento significativo en la depresión durante la pubertad, la

tasa de depresión en mujeres a esa edad supera con creces la de los hombres. Como resultado, la proporción de mujeres a hombres de depresión se convierte en 2:1 (Weller y cols, 2006).



(FIGURA 14) Diferencias en los puntajes del Inventario para Depresión en Niños, por género y edad.

Tomado de: Twenge, J., y Nolen, S. (2002). Age, Gender, Race, Socioeconomic Status, and Birth Cohort Differences on the Children's Depression Inventory: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 111 (4), 578-588.

Esta mayor prevalencia de depresión en mujeres adolescentes ha sido consistente en diferentes países y grupos étnicos. Conforme las mujeres entran en la edad adulta temprana, ellas están en mayor riesgo para: una recaída temprana luego de una remisión de un episodio depresivo, así como de tener episodios depresivos más severos, experimentar mayores limitaciones funcionales, y de presentar una evolución más crónica de su enfermedad que los hombres (Weller y cols, 2006).

Claramente, existen cambios dramáticos en la expresión de la depresión después de la pubertad, pero las razones para estos cambios aún no son bien comprendidas. Tal y como se mencionó, ambos sexos experimentan un incremento en los síntomas depresivos con la pubertad, al tiempo que ellos son enfrentados con las presiones de formar su propia identidad, lidiar con la sexualidad emergente, afrontar la separación e individuación de sus padres, así como realizar decisiones importantes en sus vidas. Asimismo, los adolescentes también se están adaptando a cambios

físicos, intelectuales, emocionales y hormonales que ocurren durante este período. Todos estos estresores pueden tener un rol potencial en el desarrollo de trastornos depresivos.

Las mujeres experimentan estresores adicionales conforme alcanzan la pubertad. Estos incluyen cambios biológicos (menarca y telarca) y estresores psicosociales (incremento en las preocupaciones respecto a la autoimagen y el cuerpo). Sin embargo estos factores por sí solos no logran explicar del todo el incremento de la depresión observado en mujeres adolescentes. Si estos estresores contribuyen al aumento de la depresión en jóvenes aún debe ser determinado.

Varias teorías biológicas han sido propuestas para explicar las diferencias de género en la depresión, pero las investigaciones basadas en la evidencia para sostener estas teorías es limitada.

Una teoría sugiere que la oxitocina (la cual se incrementa en las mujeres con el inicio de la pubertad) causa un incremento en la conducta emocional. En tal estado, una ruptura con un amigo, un padre, o un compañero puede ser percibida como una pérdida y llevar a una depresión (Bennett y cols, 2005).

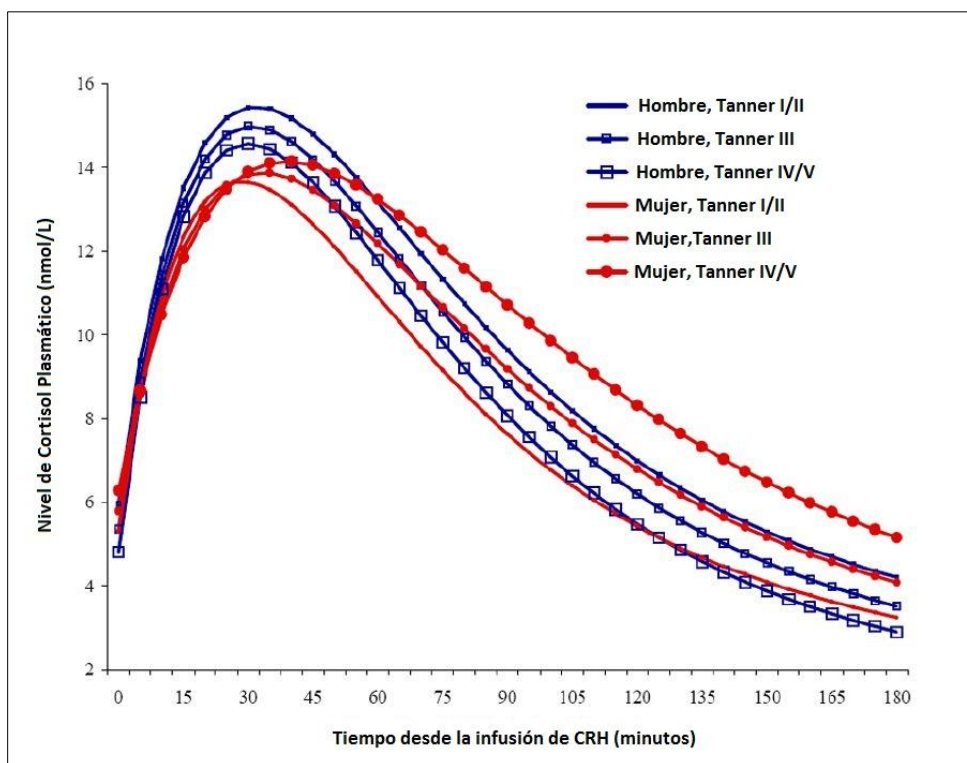
El rol de las hormonas tales como la progesterona, los estrógenos y el cortisol en causar diferencias de género en la pubertad ha sido evaluado. Hasta la fecha, existe limitada evidencia de que estas hormonas tengan influencia significativamente en el desarrollo de la depresión en las mujeres. Debido a que este incremento marcado en la frecuencia de la depresión ocurre durante un período de tiempo corto (aproximadamente 5 años), los cambios neuroendocrinos que ocurren en esta etapa se presume tienen alguna influencia (Weller y cols, 2006).

Interesantemente, existe una disminución en la prevalencia de depresión en la menopausia, aunque las mujeres con trastornos depresivos pre-existentes pueden estar en mayor riesgo para desarrollar más episodios depresivos durante esta etapa. Además, trastornos como la depresión postparto y el trastorno premenstrual disfórico también ocurren en tiempos de cambios hormonales.

En un estudio reciente se exploró los cambios hormonales en la pubertad y su efecto en el desarrollo de depresión. Stroud y colaboradores (2011) teorizaron que las diferencias de sexo

sobre la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal emergen durante la pubertad y conducen a las diferencias de género en la depresión en esta edad.

Las diferencias de sexo en los niveles de cortisol, en respuesta a la infusión de hormona liberadora de corticotropina (HLC), fue examinada entre niños sanos con edades comprendidas entre los 7 y 16 años. Asimismo se determinó la etapa del desarrollo físico según Tanner para cada participante. Los autores encontraron que los niveles sanguíneos de cortisol, en respuesta a la infusión de HLC, estaban aumentados entre las mujeres con etapas de Tanner mayores (Tanner V). Los niños mostraron un incremento por debajo del nivel de las niñas (Stroud y cols, 2011).



(FIGURA 15) Modelo de la respuesta del cortisol a la infusión de hormona liberadora de corticotropina, según género, a través de la etapa puberal de Tanner. Basado en un modelo mixto no lineal, con un nivel de cortisol promedio.

Tomado de: Stroud y cols. (2011). Sex differences in cortisol response to Corticotropin Releasing Hormone challenge over puberty: Pittsburgh Pediatric Neurobehavioral Studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (8), 1226–1238.

Los autores sugieren que pequeñas diferencias en la respuesta de la regulación pituitaria durante la pubertad, evidenciado por la respuesta del cortisol sanguíneo, puede jugar un papel en el incremento en las tasas de depresión en niñas durante este período. La reactividad del cortisol hacia los cambios interpersonales se asocia de manera más fuerte a la aparición de problemas internalizados (Natsuaki, 2009).

Los estudios genéticos en relación a las diferencias de sexo son limitados, y hasta la fecha las investigaciones únicamente sugieren que la predisposición genética emerge durante la pubertad cuando ciertos eventos negativos de la vida se combinan, y pueden desencadenar el inicio de trastornos depresivos en niñas prepuberales (Natsuaki y cols, 2009).

Por otra parte, existen algunas teorías psicosociales que explican las diferencias de género en la depresión, pero la mayoría son difíciles de sustentar en investigaciones basadas en la evidencia. Las diferencias de género en las variables cognitivas fueron estudiadas por Calvete y Cardeñoso (2005) en una muestra comunitaria de 856 adolescentes, con edades comprendidas entre los 14 y 17 años, para determinar si estaban asociadas con el desarrollo de síntomas depresivos o trastornos de conducta.

Los adolescentes varones y mujeres presentaron perfiles cognitivos diferentes. Específicamente, las adolescentes tendían a dudar de sí mismas o de la capacidad para resolver problemas, y tenían una percepción muy negativa sobre sus problemas. Además, se enfocaban en cogniciones negativas (tales como sentimientos de culpa y autocrítica negativa), expresaban menos pensamientos automáticos positivos, y necesitaban un mayor grado de aprobación que su contraparte masculina. Estos factores se correlacionaban mayormente con sintomatología depresiva (Calvete y Cardeñoso, 2005).

Estudios retrospectivos de adultos depresivos sugieren que las mujeres experimentaban con mayor frecuencia experiencias negativas en la vida, tales como abuso sexual infantil, o factores sociales negativos, tales como pobreza, menor acceso a la educación y oportunidades de empleo reducidas. La exposición temprana a estas variables, puede conducir a un incremento en la depresión de las adolescentes (Weller y cols, 2006).

4. FACTORES FAMILIARES ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La familia es una institución que cambia, se transforma, se debe adaptar, y puede constituir un elemento central en la organización de la vida y del bienestar propio. La importancia de la familia en la vida de las personas, no se remite únicamente a ser la primera fuente de socialización de los hijos, sino que se convierte en la principal fuente de apoyo a pesar de los conflictos que puedan suscitarse. El afecto y el apoyo dentro del contexto familiar son fundamentales para un adecuado desarrollo psicosocial de los niños y, sin duda alguna, un elemento clave del bienestar psicosocial. De esto se deduce que el papel de la familia va mucho más allá de asegurar la supervivencia física de sus miembros, ya que garantiza la integración sociocultural de éstos a los escenarios donde les toca desenvolverse como personas (Valdés, 2007).

A lo largo del tiempo, la familia experimenta continuas y variadas transformaciones. Dichos cambios se deben por un lado a diferentes acontecimientos externos, pero también se encuentran los cambios evolutivos de cada uno de los miembros que conforman una familia. Dentro de esas variaciones cobran una gran importancia las que se producen durante la infancia y la adolescencia, y que no sólo afectan al menor sino que también a los demás miembros del sistema familiar.

Una característica ideal de la familia es su capacidad para generar una arquitectura de relaciones basadas en el afecto y la expresión libre de los sentimientos. Esta idea de un grupo familiar empático se ha acompañado de un incremento de la necesidad de privacidad de la familia frente a la comunidad, e incluso de un aumento de la potestad de los progenitores y cuidadores sobre los hijos (Schechter y Willheim, 2009).

En este sentido, también se consideran como aspectos significativos de las funciones familiares los siguientes: 1) es el primer ambiente social del cual el ser humano depende por entero por un periodo largo; 2) es el ambiente social en el que mentes adultas (los padres o sus sustitutos) interactúan de forma recurrente, y en ciertos momentos exclusiva, con mentes en formación (los hijos) ejercitando un gran poder de modelado y; 3) es en este ambiente donde las frecuentes interacciones, intensas, duraderas en el tiempo, crean un alto grado de interdependencia que puede configurarse como exceso de implicación, o por el contrario de rechazo (Valdéz A, 2007; Álvarez y cols, 2009).

Por último, numerosos estudios relacionados con el desarrollo evolutivo de los miembros de la familia han vinculado esta función con el desarrollo a través de la potenciación de recursos como el apoyo social. En este sentido, el apoyo social, en concreto las relaciones que suponen una comunicación del afecto, se ha convertido en uno de los conceptos claves con los que interpretar la evolución del ser humano en sociedad. La tesis que subyace en estos trabajos refleja la convicción de que las relaciones familiares determinan la posterior orientación social de sus miembros. En el caso de que esta orientación sea negativa, como por ejemplo el rechazo hacia la sociedad o sentimientos de marginación, se reduce la capacidad del individuo para hacer frente a las distintas experiencias vitales por las que atraviesa, promoviendo su vulnerabilidad ante los estresores e incrementando la posibilidad de un pobre ajuste psicosocial. Alternativamente, una orientación social positiva como la implicación en el contexto social, proporciona una disminución en la vulnerabilidad y favorece el bienestar biopsicosocial (Schechter y Willheim, 2009).

Al nacer ninguno de nosotros somos capaces de regular nuestras propias emociones. La relación más temprana que se establece y nos permite aprender a regular nuestro sistema emocional es el vínculo afectivo o apego con el cuidador más próximo, que se encargará de responder a nuestras señales o reacciones emocionales. Estos lazos o vínculos afectivos que se establecen y perduran en el tiempo hacen que el individuo tenga sentimientos como la seguridad, el afecto y la confianza o en forma contrastante inseguridad, abandono y miedo. Así pues, la relación paterno-filial es el asiento fundamental de los sentimientos que acompañan las vinculaciones de buena y mala calidad.

Para Bowlby (1969), el apego es “cualquier forma de comportamiento que hace que una persona alcance o conserve proximidad con respecto a otro individuo diferenciado y preferido. En tanto que la figura de apego permanezca accesible y responda, la conducta puede consistir en una mera verificación visual o auditiva del lugar en que se halla y en el intercambio ocasional de miradas y saludos. Empero, en ciertas circunstancias se observan también seguimiento o aferramiento a la figura de apego, así como tendencia a llamarla o a llorar, conductas que en general mueven a esa figura a brindar cuidados”.

En consecuencia la familia puede significar en algunas circunstancias un factor de protección si la misma proporciona al niño o al joven, afecto, respeto, seguridad y autonomía, o en otras

ocasiones, ser un factor de vulnerabilidad si no proporciona lo anterior. En este sentido, pueden presentarse familias que son disfuncionales, y son la base para algunos factores de riesgo para la depresión.

A continuación se analizará los aspectos de la dinámica familiar que según la literatura revisada tuvieron una asociación significativa con el desarrollo de trastornos depresivos en niños y adolescentes, entre los cuales se encuentran: 1) la depresión materna, 2) un ambiente familiar negativo, 3) el divorcio o separación de los progenitores, 4) los acontecimientos negativos y maltrato infantil, y 5) el abuso sexual.

4.1. DEPRESIÓN MATERNA

Spitz describió en 1945 la depresión anaclítica, del griego *anaclinein*, que significa “apoyarse en”, refiriéndose a la necesidad de apoyo del niño en la madre durante el primer año de vida, tanto para su desarrollo físico como emocional. La depresión anaclítica la presentaban los lactantes a partir de los seis meses de edad que habían establecido previamente una relación normal con sus madres y que posteriormente sufrían una ruptura total sin que ninguna madre sustituta reemplazara a su madre biológica.

Otra perspectiva de la depresión en la temprana infancia es la descrita por Bowlby y Ainsworth, quienes entienden la depresión como la ruptura de un vínculo de apego, que se trata de una relación afectiva, estable y consistente que se establece entre el niño y su madre, como el resultado de la interacción entre ambos. Según Bowlby, el niño utiliza a la madre como una base segura desde la cual explorar el mundo y dependiendo del tipo de relación que el niño haya tenido, desarrollará luego modelos adaptativos o no que pueden ayudarle a tomar decisiones adecuadas o inadecuadas.

Tanto Spitz (1946) como Bowlby (1962) estudiaron el proceso de separación materno-infantil y describieron las fases por las que atravesaban los niños. Resultados similares a los encontrados por estos autores, se describieron en estudios experimentales realizados por Harlow y Suomi con animales en 1974.

A pesar de que la mayor parte de estudios psicopatológicos en la primera infancia se basan en modelos psicodinámicos, los estados depresivos en niños también pueden explicarse desde otros modelos psicológicos. Así pues, desde un punto de vista conductual la ausencia de refuerzos en las interacciones madre-hijo bien podría explicar los estados depresivos. Desde un enfoque social, la madre representa el modelo a partir del cual el niño imita y aprende sus comportamientos. Cuanto más pequeño es el niño, depende más de sus padres, por lo que las condiciones paternas pueden estar significativamente asociadas con el desarrollo de psicopatología en edades posteriores (Schechter y Willheim, 2009).

Numerosos estudios en niños de madres con trastornos depresivos, documentan la asociación entre “depresión materna” y una interacción madre-hijo menos óptima en el primer año y medio de vida del infante. Cuando se compara con madres no deprimidas, aquellas que presentaron síntomas depresivos exhiben un afecto más negativo y una disminución en el contacto facial con el menor. Además, las respuestas hacia el infante tienden a ser retrasadas, con menor contingencia y menos consistentes. En este sentido, los niños de madres depresivas tienen un rango limitado de expresión emotiva, un incremento de la irritabilidad, menos reciprocidad y menor compromiso en el establecimiento de relaciones sociales con sus pares (Carter y cols, 2001).

Varios estudios han reportado que la depresión materna aumenta el riesgo de un apego inseguro en el infante. Hallazgos consistentes respecto a la interacción madre-niño, señalan una evidencia más consistente en mujeres con formas más severas y crónicas de depresión y quienes viven circunstancias de vida adversas.

A pesar de considerables investigaciones, el o los mecanismos a través de los cuales la depresión materna confiere un riesgo para el desarrollo de depresión en niños no está bien entendido. La cronicidad y severidad de los síntomas depresivos han sido examinados como posibles mediadores de riesgo conferido. La depresión entre madres en edad reproductiva es alta, y representa un problema de salud pública a considerar. Se estima que al menos un 17% de las madres con niños muestran elevados niveles de síntomas depresivos, y éstos tienden a persistir a través de la etapa preescolar de los mismos. Asimismo, las mujeres diagnosticadas con depresión postparto eran seis veces más susceptibles a desarrollar síntomas recurrentes (Carter y cols, 2001).

Numerosos estudios han mostrado que los niños de padres depresivos tienen un mayor riesgo estadísticamente significativo para desarrollar depresión, comparado con los descendientes de padres no deprimidos. Estos niños de padres deprimidos tienen una posibilidad del 40% de desarrollar un trastorno depresivo hacia los 20 años, y una posibilidad del 60% hacia la edad de 25 años. (Weissman y cols, 2006).

Tal y como lo han demostrado estudios longitudinales, los niños con padres deprimidos continúan experimentando dificultades en la edad adulta, exhibiendo tasas más altas de depresión recurrente y notablemente trastornos de ansiedad, dependencia al alcohol y drogas, así como disfunción psicosocial (Kennard y cols, 2008).

En un estudio llevado a cabo por Bagner y colaboradores, en el que se realizó un seguimiento durante 12 años a 175 madres y sus hijos, se documentó que la depresión materna durante el primer año de vida del infante era un factor predictor para el desarrollo de problemas de conducta en sus hijos. Esto evaluado mediante la “lista de comprobación de la conducta del niño” (CBCL por sus siglas en inglés), llenada por la madre. Este estudio también determinó que la presencia de trastornos depresivos mayores en la madre tenían repercusión estadísticamente significativa, durante el primer año de vida, no así durante el embarazo, ni como antecedente prenatal (Bagner y cols, 2010).

Estudios recientes de gemelos y adopción, indican que la asociación entre depresión parental y depresión en jóvenes está mediada predominantemente por mecanismos ambientales, y sugieren que existe un importante rol en la adversidad dentro del seno familiar, tal como: dificultades en la paternidad, conflictos maritales, entre otros (Tully y cols, 2008)

Sin embargo persisten preguntas aún sin dilucidar. Una de ellas concierne al tiempo de exposición a la depresión materna y específicamente si el riesgo aumenta especialmente durante la infancia temprana, cuando la dependencia hacia la madre es máxima. Murray y colaboradores (2011) llevaron a cabo un interesante estudio longitudinal prospectivo, para establecer la relación entre depresión materna postnatal y el desarrollo de síntomas depresivos en niños y jóvenes, durante el seguimiento hasta los 16 años de estos últimos.

Como condición rescatable del estudio, se llevó a cabo una serie de mediciones observadas directamente en los menores, respecto al apego, autoestima y resiliencia, mediante el procedimiento de la situación extraña de Ainsworth, en el cual se realiza una medición estandarizada a través de la observación de la respuesta del infante a la separación materna y su posterior reunión en un ambiente poco familiar, y se clasifica al mismo como seguro o inseguro. Asimismo, se midió objetivamente mediante escalas el estado mental de la madre, el soporte materno obtenido por el grupo de apoyo primario, y la presencia de conflictiva marital (este último con una correlación del 46% en el grupo de madres depresivas).

Los resultados mostraron que los hijos de madres con depresión postnatal eran más propensos que el grupo control, a desarrollar depresión antes de los 16 años (41,5% contra un 12,5%, con un odds ratio 4,99 y un intervalo de confianza del 95%). De este estudio también se desprende que el riesgo para desarrollar un trastorno de ansiedad era el doble que el grupo control, estimado en un 32,1% versus un 15,0% (Murray y cols, 2011).

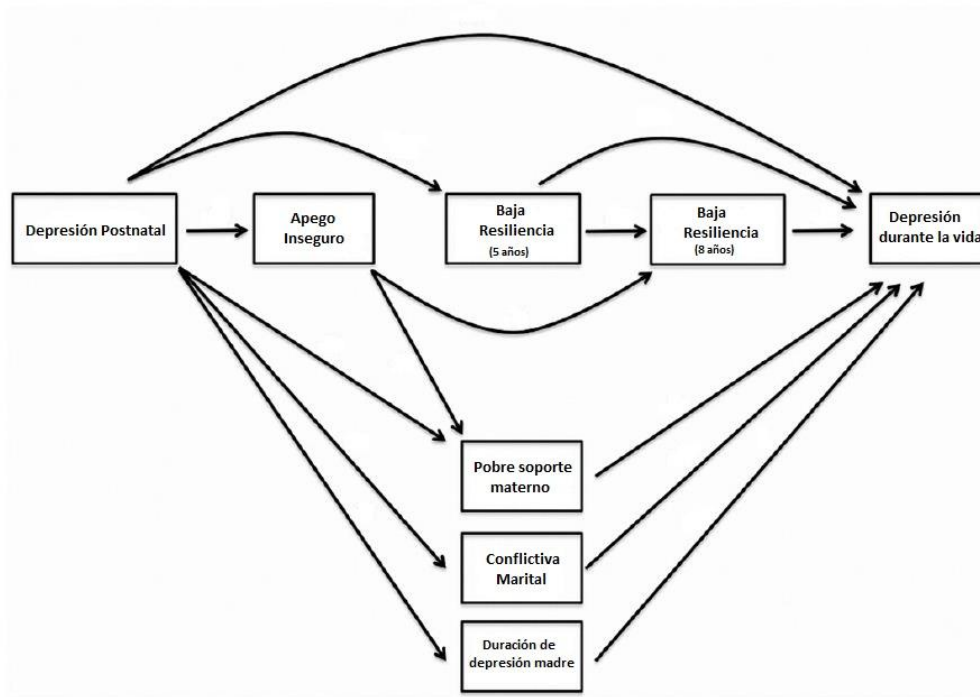
Prevalencia en la vida de Diagnósticos Psiquiátricos según Grupo Materno y Género del Niño

	%								
	Muestra total			Control			Depresión Postnatal		
	Total (N = 93)	Mujeres (n = 48)	Hombres (n = 45)	Total (n = 40)	Mujeres (n = 20)	Hombres (n = 20)	Total (n = 53)	Mujeres (n = 28)	Hombres (n = 25)
Cualquier diagnóstico Eje I	41.9	47.9	35.6	27.5	35.0	20.0	52.8	57.1	48.0
Trastorno depresivo									
Cualquiera	29.0	35.4	22.2	12.5	20.0	5.0	41.5	46.4	36.0
Episodio depresivo mayor	26.9	33.3	20.0	12.5	20.0	5.0	37.7	42.9	32.0
Distimia	4.3	6.3	2.2	2.5	5.0	0.0	5.7	7.1	4.0
Trastorno Ansiedad									
Cualquiera	24.7	33.3	15.6	15.0	20.0	10.0	32.1	42.9	20.0
Fobia Específica	12.9	14.6	11.1	7.5	10.0	5.0	17.0	17.9	16.0
Ansiedad Generalizada	5.4	6.3	4.4	0.0	0.0	0.0	9.4	10.7	8.0
Obsesivo Compulsivo	5.4	8.3	2.2	2.5	5.0	0.0	7.5	10.7	4.0
Fobia Social	3.2	4.2	2.2	2.5	0.0	5.0	3.8	7.1	0.0
Ansiedad de Separación	2.2	2.1	2.2	0.0	0.0	0.0	3.8	3.6	4.0
Agorafobia	2.2	2.1	2.2	0.0	0.0	0.0	3.8	3.6	4.0
Pánico	1.1	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	3.6	0.0
Estrés Postraumático	1.1	2.1	0.0	2.5	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Trastorno de Conducta									
Cualquiera	8.6	4.2	13.3	7.5	5.0	10.0	9.4	3.6	16.0
Déficit Atención/Hiperact.	5.4	2.1	8.9	5.0	0.0	10.0	5.7	3.6	8.0
Oposicionista/Desafiante	3.2	2.1	4.4	2.5	5.0	0.0	3.8	0.0	8.0
Trastorno Conducta	2.2	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0	3.8	0.0	8.0

(TABLA 7) Tomado de: Murray y cols. (2011). Maternal postnatal depression and the development of depression in offspring up to 16 years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50 (5).

Los autores contrastaron en sus conclusiones que el apego inseguro hacia la madre durante la infancia es un predictor para depresión en la adolescencia; además, notablemente la presencia de

adversidad familiar (pobre apoyo hacia la madre, conflictos maritales) así como la depresión materna prolongada, aumenta sustancialmente el riesgo en su descendencia. (Murray y cols, 2011).



(FIGURA 16) Modelo explicativo de la relación hipotética entre la depresión postnatal materna y la depresión en su descendencia, incluyendo el apego del infante, la resiliencia del niño y la adversidad familiar. Tomado de: Murray y cols. (2011). Maternal postnatal depression and the development of depression in offspring up to 16 years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50 (5).

Las madres con un estilo relacional sensible y afectuoso, tienden a adaptarse a las señales que da el infante; proveen respuesta con estímulos vocales, táctiles y afectivos apropiados. Este patrón tiende a ser consistente y predecible, lo que es considerado como la piedra angular del crecimiento social y emocional del niño. Debido a que esa sensibilidad maternal es crítica para la habilidad del niño en el manejo de procesos sociales, regular emociones negativas, y manejar el estrés fisiológico, su ausencia puede servir como un factor de riesgo adicional para la disrupción en los proceso de crecimiento cognitivo, fisiológico y socio-emocional (Feldman y cols, 2009).

Se sabe que la depresión materna durante el período del postparto interfiere en la capacidad de cuidado de la madre hacia su hijo. Estudios longitudinales han demostrado que los niños con madres depresivas exhiben menores habilidades cognitivas, neuropsicológicas, sociales y emocionales a

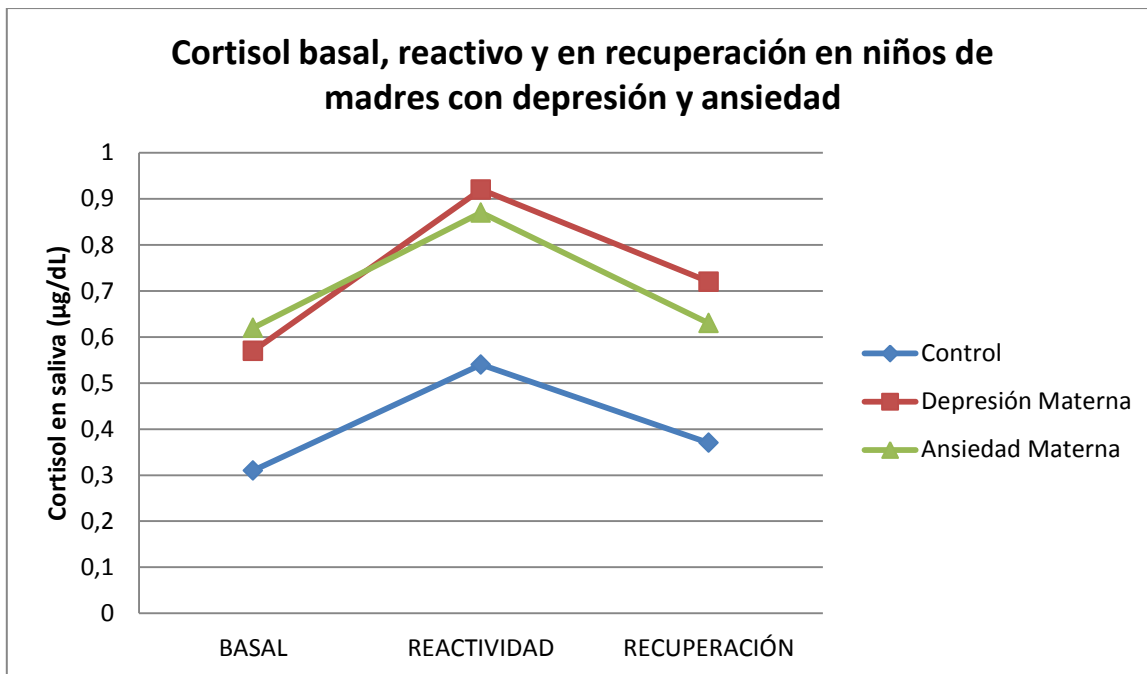
través de la infancia, hasta la adolescencia. Además, la depresión materna conlleva consecuencias negativas a largo plazo en la regulación fisiológica del niño, particularmente en la consolidación de la respuesta hacia el estrés (Garber J, 2006).

En busca de los mecanismos a través de los cuales la depresión materna afecta el desarrollo del infante, los investigadores han sugerido que, adicionalmente a la vulnerabilidad genética, las madres deprimidas son menos competentes en construir un ambiente que promueva el crecimiento, y su relación hacia el menor está caracterizada por una baja sensibilidad, un rango restringido de expresiones afectivas y un soporte inconsistente para el apego (Stein y cols, 2000).

Significativamente menos investigaciones se han enfocado en las interacciones entre las madres con trastornos de ansiedad y sus hijos. Mientras algunos estudios no mostraron diferencias entre madres ansiosas y sus controles, otros indican que las madres ansiosas sobre estimulan e invalidan las señales que brinda en infante. En oposición, la ansiedad materna y la depresión expresan dos estilos polarizados. Las madres ansiosas exhiben una conducta intrusiva que no es adecuada para el niño, mientras que la madre depresiva muestra un afecto aplanado y alejado, poco comprometido con un intercambio social real. Ambos estilos privan al niños de elementos críticos para su crecimiento integral (Feldman y cols, 2009).

Con la finalidad de examinar los resultados de la depresión postparto y la ansiedad materna en sus hijos, Feldman y colaboradores (2009) llevaron a cabo un estudio en el que valoraron la respuesta de los menores a nivel de su área social, respuesta al miedo y la reactividad fisiológica al estrés. Los hijos de aquellas madres depresivas tuvieron puntuaciones más bajas en cuanto a menor compromiso social, conductas regulatorias más deficientes, más negatividad emocional y niveles más altos de cortisol.

Sin embargo, los hijos de madres ansiosas (ansiedad generalizada, fobia social, fobias específicas o crisis de pánico) solamente mostraron una respuesta a la liberación de cortisol similar a la de aquellas madres con trastornos depresivos, en contraposición con el grupo control. La regulación del miedo y la reactividad hacia el estrés entre niños de madres ansiosas fue mayor que el grupo control, así como los niveles de cortisol en sangre (Feldman y cols, 2009).



(FIGURA 17) Tomado de: Feldman y cols. (2009). Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. *Journal American Academy of Child Adolesc Psychiatry*, 48 (9).

Las madres de los niños y adolescentes deprimidos tienden a ser menos facilitativas; se comprometen menos en ayudarles a resolver sus problemas, y ambos muestran altos niveles de afectividad negativa. En un estudio realizado por Dietz y colaboradores (2008), investigaron mediante una medición observacional, las interacciones entre las madres y sus hijos. Los investigadores establecieron tres grupos de estudio: en el primer grupo niños y adolescentes con depresión activa, en otro grupo menores con alto riesgo para desarrollar un trastorno afectivo (con antecedentes heredofamiliares de trastornos depresivos, incluyendo depresión bipolar), y un grupo control “sano”.

De un total de 112 niños y adolescentes, 43 presentaron criterios para un trastorno depresivo mayor, 28 entraron en el grupo de alto riesgo heredofamiliar, y 41 en el grupo de control. Mediante una entrevista de 10 minutos se observó el patrón de la diada madre-hijo, durante la discusión de dos temas conflictivos a nivel familiar, previamente reportados. Tanto las conductas y el afecto materno como de los niños (en forma conjunta) fueron comparadas a través de los grupos diagnósticos. Se incluyó en la evaluación aspectos como: efusividad, asertividad, comunicación, participación, autopercepción, ira, hostilidad, coerción, conflicto transaccional,

autoridad, control, afecto negativo, solvencia. Además se valoró el estilo de crianza, según Baumrind (autoritario no democrático, autoritario democrático, permisivo y negligente).

Los resultados obtenidos demostraron que las interacciones madre-niño a la hora de resolver problemas fueron más discordantes en el grupo de depresivos, en comparación con el grupo control. Asimismo, sugiere que las dificultades en la resolución de conflictos se asocian a hallazgos prodrómicos en la aparición de depresiones a corta edad.

Las madres de niños deprimidos demostraron las tasas más bajas de control y eran menos comprometidas cuando interactuaban con sus hijos. Estos últimos, también se mostraron menos positivos en la situación evaluada.

Análisis exploratorios de seguimiento revelaron que muchos aspectos de estas interacciones no cambiaron cuando los niños deprimidos remitieron sus síntomas, persistiendo así los patrones de afrontamiento de ambos, en presencia o no de depresión. Se podría inferir que tanto el compromiso materno, como la afectividad (positiva o negativa) del niño representan procesos recíprocos que refuerzan estilos de interacción mal adaptados, que también influyen en la cohesión del ambiente y soporte familiar. (Dietz y cols, 2008).

Evaluaciones estandarizadas de familias de niños (deprimidos y no deprimidos) han mostrado tasas más altas de expresión emotiva entre sus procreadores. En niños y adolescentes deprimidos se encontró que describían a sus familias menos cohesivas, proveedoras de menor apoyo y menos comprometidas. Asimismo mostraban mayores niveles de criticismo y rechazo, comparadas con grupos de control. A similares conclusiones llegan Stein y colaboradores (2000), luego de un estudio que examinó el rol de la unión y cohesión entre padres y niños, así como el funcionamiento familiar, en niños con síntomas depresivos, niños no deprimidos pero de alto riesgo (con familiares en primero grado de consanguinidad con historia de depresión) y un grupo control de bajo riesgo, sin historia heredofamiliar o personal de trastornos del afecto.

En el diseño del estudio se valoró objetivamente, a través de la “Escala de Valoración Familiar” y del “Instrumento de Unión Parental”. Éste último evalúa aspectos referentes al cuidado y a la

protección que ofrecen los padres (afecto, cercanía, empatía, reciprocidad, rechazo, frialdad e indiferencia).

Unión Parental en Niños Deprimidos, con Alto Riesgo y Bajo Riesgo							
	Niños						
	Deprimidos		Alto Riesgo		Bajo Riesgo		Estadística
Madre	<i>n</i> = 48		<i>n</i> = 20		<i>n</i> = 20		
Cuidado	27.00	(6.3) ^a	28.00	(5.1) ^{ab}	30.70	(3.7) ^b	$F_{2,85} = 3.17^*$
Protección	12.65	(3.7) ^a	10.25	(3.9) ^b	8.95	(3.5) ^b	$F_{2,85} = 8.01^{**}$
Tipo de unión maternal: No. (%)							
Soporte y Autonomía	20	(41.7) ^a	12	(60.0) ^{ab}	16	(80.0) ^b	
Débil	10	(20.8)	6	(30.0)	3	(15.0)	FET
Afecto Constreñido	7	(14.6)	1	(5.0)	1	(5.0)	$p \leq .03$
Control Poco Afectivo	11	(22.9)	1	(5.0)	0	(0.0)	
Padre	<i>n</i> = 39		<i>n</i> = 17		<i>n</i> = 20		
Cuidado	22.79	(8.2) ^a	26.29	(6.9) ^{ab}	28.80	(6.6) ^b	$F_{2,73} = 4.46^{**}$
Protección	11.85	(5.2)	9.29	(3.9)	9.80	(4.2)	$F_{2,73} = 2.28^{NS}$
Tipo de unión maternal: No. (%)							
Soporte y Autonomía	14	(35.8) ^a	12	(70.6) ^{ab}	12	(60.0) ^b	
Débil	9	(23.1)	1	(5.9)	4	(20.0)	FET
Afecto Constreñido	4	(10.3)	1	(5.9)	4	(20.0)	$p \leq .02$
Control Poco Afectivo	12	(30.8)	3	(17.6)	0	(0.0)	

Nota: el significado de las diferentes letras superescritas difieren significativamente unas de otras en $p \leq .05$. FET = Test Exacto de Fisher; NS = no significativo. * $p \leq .05$; ** $p \leq .01$.

(TABLA 8) Tomado de: Stein y cols. (2000). Parent-Child Bonding and Family Functioning in Depressed Children and Children at High Risk and Low Risk for Future Depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1387-1395.

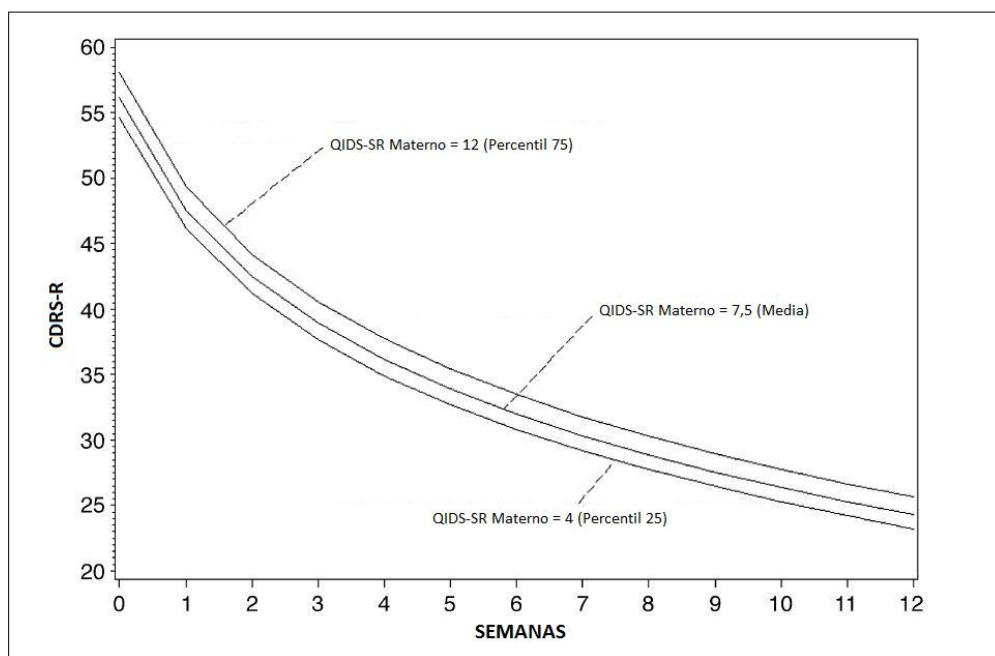
Como parte de las conclusiones que plantea el estudio, los niños con trastornos depresivos mayores describen sus interacciones con sus padres significativamente más dañadas o limitadas, comparadas con el grupo control de bajo riesgo. Consecuentemente, reportaron más dificultades en cuanto al apego, bajo cuidado maternal y paternal, elevada sobreprotección, indicativos de rechazo e intrusión en forma paralela.

Además, las madres de estos niños, percibieron a sus familias más disfuncionales en cuanto a la resolución de conflictos, menos comunicativas y menos integradas, incluso una vez habían remitido los síntomas depresivos en los menores. Asimismo, la depresión materna concomitante tiene un impacto indeleble en la percepción del niño sobre la protección materna y el cuidado paternal. Es claro entonces que existe una relación entre el impacto del patrón de paternidad, y la depresión en niños, y viceversa. (Stein y cols, 2000).

Las implicaciones clínicas de estas hipótesis plantean la necesidad de un abordaje integral y oportuno de la depresión materna, debido a su particular importancia sobre las relaciones hacia el menor, así como su efecto en la unión hacia el padre y la cohesión familiar.

Otra variante relacionada con la gravedad de los síntomas depresivos en la población en estudio, está determinado con el grado de severidad de la depresión materna. En el estudio publicado en el 2008 por Kennard y colaboradores, se analizó la relación entre la depresión materna y su capacidad predictiva en el resultado (respuesta) de la depresión del menor.

Se caracterizó una muestra de 146 menores, con edades comprendidas entre los 7 y 18 años. Para tal efecto se utilizó la “Escala Revisada de Clasificación para Depresión en Niños” (CDRS-R), y en sus madres se utilizó el “Inventario Rápido Autoreportado para Sintomatología Depresiva” (QIDS-SR16). Luego de 12 semanas de tratar a los menores con fluoxetina (10 – 40 mg diarios), la severidad de la depresión mejoró significativamente, con una tasa de remisión del 67,8% (Kennard y cols, 2008).



(FIGURA 18) Depresión Materna Basal (“Inventario Rápido Autoreportado para Sintomatología Depresiva” [QIDS-SR16]) como predictor de la severidad de la depresión infantil (“Escala Revisada de Clasificación para Depresión en Niños” [CDRS-R]) n=146. Tomado de: Kennard y cols. (2008). Maternal Depressive Symptoms in Pediatric Major Depressive Disorder: Relationship to Acute Treatment Outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (6), 694-699.

El efecto de la depresión materna basal en los puntajes de la “Escala Revisada de Clasificación para Depresión en Niños” (CDRS-R) a través del tiempo fue examinado usando un modelo aleatorio de regresión. Se encontró que estos puntajes en niños estaban asociados en forma directamente proporcional a los síntomas depresivos maternos; es decir, que a mayor severidad de la depresión materna, mayor severidad en la depresión infantil al inicio y a través del período de tratamiento.

A conclusiones más extensas llegaron Weissman y colaboradores (2006), mediante el análisis y seguimiento de los hijos de madres depresivas que participaron en el estudio multicéntrico llamado “Tratamiento Alternativo Secuencial para Aliviar la Depresión” (STAR-D, por sus siglas en inglés).

En dicho estudio, se eligió una muestra de 151 madres con un trastorno depresivo mayor no psicótico abordadas en forma ambulatoria, y cuya puntuación basal en la Escala de Hamilton para la Depresión fuese igual o mayor a 14 puntos.

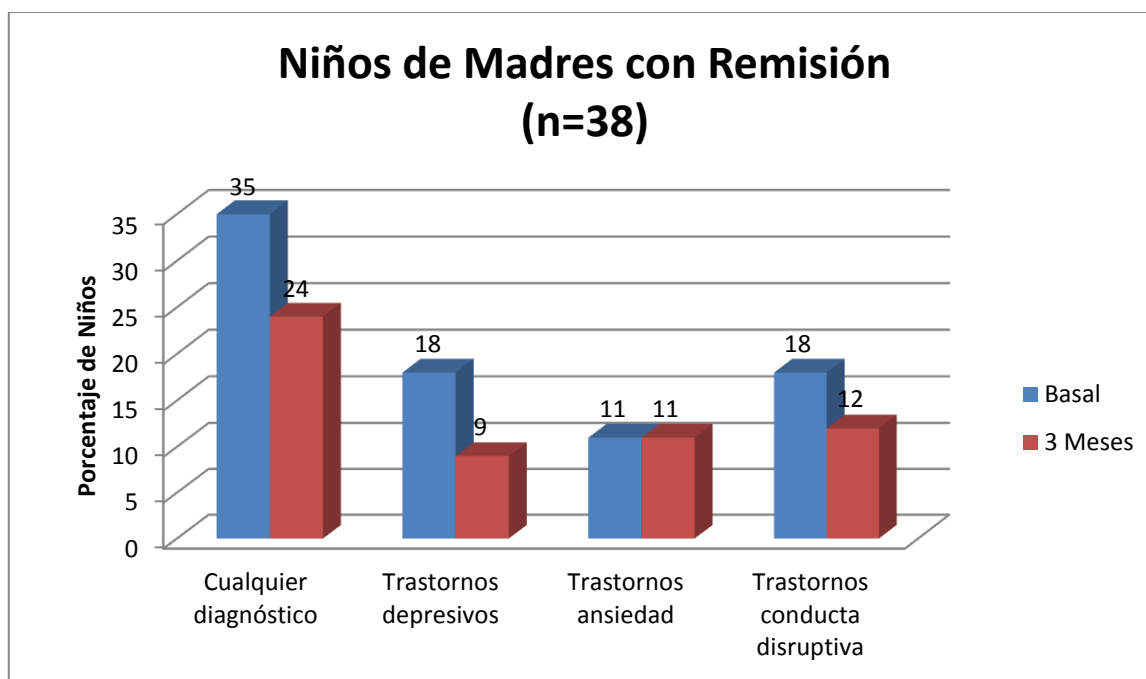
Paralelamente, se incluyó en el grupo de estudio a los hijos de éstas madres que viviesen con ellas y que tuviesen entre 7 y 17 años de edad. A pesar de que estos menores no recibieron tratamiento, aquellos que estuviesen recibéndolo por otros medios no fueron excluidos del estudio.

Los autores se enfocaron en el funcionamiento conductual y sintomático de estos niños y adolescentes, evaluados mediante la “Lista de Verificación Conductual” de Achenbach, y la “Escala Global de Evaluación del Niño”. La “Lista de Verificación Conductual” (CBCL, por sus siglas en inglés) clasifica los síntomas como internos (asociados a ansiedad y trastornos del afecto) y externos (asociados a conductas disruptivas).

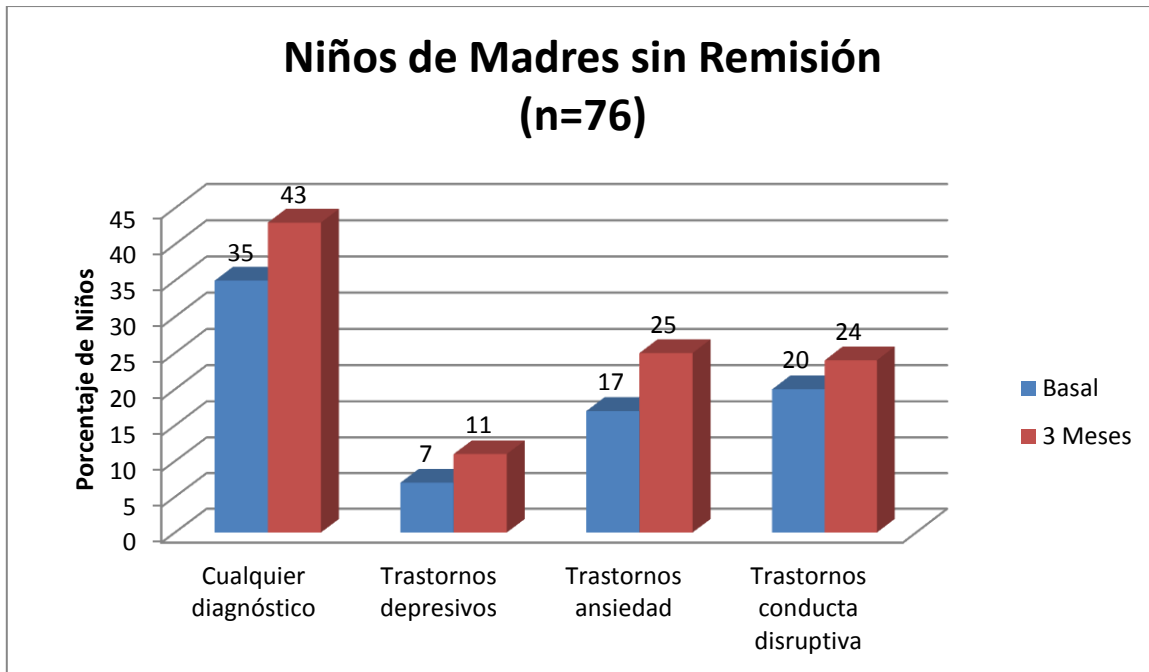
Los sujetos de estudio fueron evaluados basalmente, a los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento antidepresivo de sus madres, al año y 2 años luego de la remisión de la depresión materna (definida como una puntuación de 7 o menos en la Escala de Hamilton). Como dato a rescatar del protocolo, las evaluaciones de dichos menores fueron realizadas por terapeutas no involucrados en el tratamiento o seguimiento de sus madres.

Los análisis estadísticos de los resultados se enfocaron en dos variables independientes: el cambio en las tasas de diagnósticos luego de 3 meses de tratamiento materno, y el cambio en la puntuación de la CBCL basal y a 3 meses. Se encontró que cuando la depresión materna remitió en 3 meses, hubo un 11% de disminución en las tasas de diagnósticos psiquiátricos en los menores. En contraste, cuando la depresión materna no remitió, se incrementó en un 8% la tasa de cualquier diagnóstico en el I eje multiaxial en los menores (Weissman y cols, 2006).

El análisis independiente de los diagnósticos encontrados en los niños de madres que mejoraron de su depresión evidenció una disminución en las tasas de trastornos depresivos (18% al 9%), y trastornos disruptivos (18% al 12%). Pero no se evidenció cambio alguno en los trastornos de ansiedad, con un índice similar del 11%. Contrariamente cuando la depresión materna persistía, se documentó un aumento en las tasas de depresión infantil (7% al 11%), ansiedad (17% al 25%) y trastornos de la conducta disruptiva (20% al 24%).



(FIGURA 19) Los trastornos depresivos incluyen: trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno depresivo no especificado, y trastorno adaptativo con ánimo depresivo o mixto. Los trastornos de ansiedad incluyen: fobia específica, ansiedad de separación, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, y trastorno de ansiedad no especificado. Los trastornos de la conducta disruptiva incluyen: trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante y trastorno de la conducta perturbadora no especificado. Tomado de: Weissman y cols. (2006). Remissions in Maternal Depression and Child Psychopathology: A STAR*D-Child Report. *Journal of the American Medical Association – JAMA*, 295 (12), 22-29.



(FIGURA 20) Los trastornos depresivos incluyen: trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno depresivo no especificado, y trastorno adaptativo con ánimo depresivo o mixto. Los trastornos de ansiedad incluyen: fobia específica, ansiedad de separación, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, y trastorno de ansiedad no especificado. Los trastornos de la conducta disruptiva incluyen: trastorno por déficit atencional con hiperactividad, trastorno oposicionista desafiante y trastorno de la conducta perturbadora no especificado. Tomado de: Weissman y cols. (2006). Remissions in Maternal Depression and Child Psychopathology: A STAR*D-Child Report. *Journal of the American Medical Association – JAMA*, 295 (12), 22-29.

Los cambios en la severidad de los síntomas internos y externos de los niños luego de un período de 3 meses de seguimiento, fueron examinados a través de la “Lista de Verificación Conductual” (CBCL). Luego de controlar la edad y el sexo de los menores y ajustar la severidad basal de los síntomas maternos y de sus hijos, se identificó una disminución estadísticamente significativa en los sintomatología interna (8,6; $P < 0,001$), externa (6,6; $P=0,004$) y total (8,7; $P < 0,001$) entre aquellos cuyas madres tuvieron una remisión del trastorno depresivo mayor.

La asociación arriba mencionada entre la remisión materna y los síntomas del menor se mantuvo incluso más allá del potencial del estatus socioeconómico, tratamiento materno establecido y la ocurrencia concomitante de eventos estresores de la vida o incluso la presencia o no del padre en el hogar (Weissman y cols, 2006).

Relación entre el estatus de la remisión materna y los cambios en cualquier diagnóstico en el niño, al inicio y a los 3 meses*

Estatus Remisión Materna	No. (%)		Tasa de Ajuste Diferenciado, % (95% IC) [†]	Valor p [‡]
	Basal	3 Meses		
Tasas de diagnóstico actual en niños al inicio y a los 3 meses según el estatus de la remisión materna				
Remitió (n = 34)	12 (35)	8 (24)	-12.3 (0.08 to 23.8)	.02
No Remitió (n = 71)	25 (35)	30 (43)	+6.5 (-2.5 to 15.4)	
Estatus de la remisión materna según estatus del diagnóstico del niño a los 3 meses con diagnóstico basal				
	Present	Absent		
Remitió (n = 12)	8 (67)	4 (33)		.21§
No Remitió (n = 25)	22 (88)	3 (12)		
Estatus de la remisión materna según estatus del diagnóstico del niño a los 3 meses sin diagnóstico basal				
Remitió (n = 22)	0	22 (100)		.05
No Remitió (n = 46)	8 (17)	38 (83)		

* Los números pueden variar en cada categoría debido a la pérdida de datos.

† Ajustada según sexo y edad

‡ El valor de p en los términos de interacción de la prueba fueron igualados según las diferentes tasas de remisión materna

§ Prueba X²

|| Valor basado en la Prueba Exacta de Fisher

(TABLA 9) Tomado de: Weissman y cols. (2006). Remissions in Maternal Depression and Child Psychopathology: A STAR*D-Child Report. *Journal of the American Medical Association – JAMA*, 295 (12), 22-29.

Weissman y colaboradores (2006) concluyen que la reducción de la depresión materna se asocia a una reducción general en la psicopatología de sus hijos. Además, la mejoría en los niños puede tener un impacto positivo en sus madres. De ahí que es de especial interés el impacto de la intervención de aquellas madres con dicha sintomatología.

A pesar de ello, este estudio muestra limitaciones en su diseño, pues utiliza un antidepresivo (citalopram), sin un grupo control con placebo, lo que no permite comparar si la remisión materna y su efecto en los niños hubiese sido otra, no utilizando ninguna u otra intervención farmacológica, o si la asociación de psicoterapia en forma paralela hubiese tenido otro resultado (Weissman y cols, 2006).

En una revisión bibliográfica publicada por Gunlicks y Weissman (2008), con el objetivo de identificar y evaluar sistemáticamente los estudios empíricos publicados que examinasen la relación entre la mejoría de la depresión parental y su impacto en la psicopatología infantil. La revisión de los autores incluyó estudios publicados entre los años 1950 y 2007, y abarcó estudios clínicos abiertos y controlados de padres tratados por depresión, así como la respuesta indirecta en sus hijos (menores de 18 años).

A pesar de la variabilidad de los criterios de inclusión y exclusión, la mayoría de los estudios requirieron el diagnóstico de trastorno depresivo mayor o distimia. De estas investigaciones, 9 de ellas evaluaron los síntomas y diagnósticos psiquiátricos en la descendencia, y 6 incluyeron

valoraciones específicas en las áreas psicosociales, tales como: apego, calidad de las interacciones entre padres e hijos, emoción, temperamento, salud física y funcionamiento cognitivo, académico y global.

De los 9 estudios que valoraron la psicopatología de los niños, aquellos cuyos padres recibieron tratamiento para la depresión, 5 encontraron que el tratamiento de la depresión parental se asoció con mejoría en sus diagnósticos en el I eje multiaxial. Específicamente, se asoció mayormente con reducción de los síntomas emocionales y problemas de conducta. Asimismo, de los 6 estudios que examinaron los resultados a nivel psicosocial de estos menores, 5 encontraron que el tratamiento materno influía positivamente en este ámbito. Paralelamente, la mejoría de los síntomas depresivos en las madres, era predictivo para un mejor funcionamiento académico y global de sus hijos (Gunlicks y Weissman, 2008).

Contradictoriamente a otros estudios citados anteriormente, no se encontraron asociaciones significativas entre el tratamiento materno de la depresión (durante el postparto) y el desarrollo cognitivo, apego, temperamento y emocionalidad (Clark y cols, 2003; Murray y cols, 2003).

El tratamiento exitoso de la depresión parental es una estrategia que potencialmente mejorará la salud de los niños en su cuidado. Los datos mínimos existentes sugieren que este objetivo es efectivo. La reducción de síntomas en los padres no es, desde luego, lo único para mejorar la historia futura de la descendencia, pero si es un recurso fácilmente disponible para retardar o incluso prevenir el comienzo de algunos trastornos depresivos (Gunlicks y Weissman, 2008).

(TABLA 10) Estudios que examinaron las asociaciones entre la mejoría de la depresión parental y su resultado en los hijos

Autores	Muestra (Tamaño muestra y edades)	Diseño del Estudio	Diagnóstico psiquiátrico basal de padres	Resultados en padres	Evaluaciones al niño	Resultados en niños
Billings y Moos, 1986 Timko y cols, 2002	Menores 18 años N=249	Evaluaciones de los hijos de padres que habían iniciado tratamiento para la depresión, y niños cuyos padres no tenían depresión clínica.	Trastorno depresivo mayor o menor. Excluidos síntomas maníacos concurrentes y abuso de alcohol.	Seguimiento a 1 año: 60% remitió, 40% sin remisión. Seguimiento a 4 y 10 años: 24% remisión, 53% remisión parcial y 23% sin remisión.	Dominios: salud psicológica, física y funcionamiento conductual. Informantes: padres.	Seguimiento a 1 año: los niños con padres que tuvieron remisión de su depresión, tuvieron un funcionamiento mayor en los ámbitos evaluados, comparado con la descendencia de aquellos padres de continuaron deprimidos. Sin embargo tuvieron un funcionamiento más bajo que el grupo control Seguimiento a 4 años: los niños de padres con remisión de forma sostenida funcionaban en forma similar a aquellos cuyos padres nunca estuvieron deprimidos. Seguimiento a 10 años: la descendencia de los padres con remisión sostenida funcionaban similar a aquellos con depresión persistente en todos los dominios, excepto en los problemas físicos. Pero su funcionamiento físico y psicológico estaba por debajo del grupo control.

(Continúa en próxima página)

Continuación

Autores	Muestra (Tamaño muestra y edades)	Diseño del Estudio	Diagnóstico psiquiátrico basal de padres	Resultados en padres	Evaluaciones al niño	Resultados en niños
Byrne y cols, 2006	4 a 6 años edad N=260	Asignación aleatoria de los padres a medicación antidepresiva, psicoterapia o ambas	Distimia. Excluidos: trastorno bipolar, esquizofrenia y síntomas psicóticos	66,9% de los padres mostraron al menos un 40% en la reducción de los síntomas depresivos (Escala de Clasificación de la Depresión de Montgomery-Asberg, Entrevista Clínica Estructurada por DSM-III)	Dominios: síntomas internalizados y externalizados (Lista de Comprobación de la Conducta del Niño) Informantes: padres	Los niños de padres que demostraron al menos un 40% en la reducción de los síntomas depresivos tuvieron menos síntomas internalizados y externalizados que aquellos que sus padres no mejoraron tal porcentaje.
Clark y cols, 2003	1 a 24 meses edad (media 8,9 meses) N=39	Asignación aleatoria de madres con psicoterapia interpersonal, terapia grupal y en lista de espera	Trastorno depresivo mayor (Inventario Depresión de Beck > 16). No reportaron criterios de inclusión o exclusión para diagnósticos comórbidos	Sintomatología durante las evaluaciones de la terapia interpersonal y grupal, menores al grupo control.	Dominios: calidad de las interacciones entre madre e hijo (evaluación observacional), estrés en la crianza (Índice de estrés en la crianza), desarrollo cognitivo y motor (Escala de Bayley del Desarrollo del Infante). Informantes: madres y evaluadores independientes	Las madres que tuvieron dos de las modalidades de tratamiento (psicoterapia individual y grupal) reportaron mayor adaptabilidad del niño y conductas de refuerzo. Tuvieron mayor participación afectiva positiva y verbalización hacia sus hijos. Las madres del grupo control se mostraron menos afectivas hacia el menor que aquellas que sí recibieron psicoterapia. El desarrollo cognitivo y motor del niño no se relacionó con el tratamiento materno.

(Continúa en próxima página)

Continuación

Autores	Muestra (Tamaño muestra y edades)	Diseño del Estudio	Diagnóstico psiquiátrico basal de padres	Resultados en padres	Evaluaciones al niño	Resultados en niños
Forman y cols, 2007	6 meses N=176	Asignación aleatoria de madres deprimidas a psicoterapia individual y en lista de espera; las madres no deprimidas evidentemente no recibieron tratamiento alguno	Trastorno depresivo mayor (Inventario para el diagnóstico de la depresión, Escala para la clasificación de la depresión de Hamilton > 12, Entrevista Clínica Estructurada por DSM-III) Criterios exclusión: TAB, esquizofrenia, trastorno personalidad antisocial, sintomatología psicótica asociada, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno obsesivo compulsivo, abuso de sustancias, crisis pánico.	Síntomas: psicoterapia individual < control. Remisión: psicoterapia individual > control.	Dominios: emoción del infante (Cuestionario de la Conducta del Infante, evaluación observada), sensibilidad materna, temperamento (Cuestionario de la Conducta del Niño), apego (Q-Set de apego), problemas de conducta (Lista de verificación de la conducta del niño). Informantes: madres y evaluadores independientes.	Los resultados de las evaluaciones de los niños no se relacionaron con la reducción o remisión de la depresión materna.
Lee y Gotlib, 1991	7 a 13 años N=75	Evaluaciones a los hijos de madres que habían iniciado tratamiento para depresión y niños de madres no depresivas	Trastorno depresivo mayor (Escala para la clasificación de la depresión de Hamilton > 14). Criterios exclusión: abuso alcohol, síntomas psicóticos	Síntomas: postratamiento < pretratamiento	Dominios: síntomas internalizados y externalizados (Lista de Comprobación de la Conducta del Niño). Informantes: madres y evaluadores independientes	Los síntomas internalizados como externalizados en los niños no tuvieron cambios significativos con el tratamiento antidepressivo de la madre.
Murray y cols, 2003	Recién nacidos N=193	Asignación aleatoria de madres a rutinas o charlas de cuidado primario, asesoramiento de soporte, terapia cognitivo-conductual o terapia psicodinámica	Trastorno depresivo mayor (Escala de depresión postnatal de Edinburgo > 12) Criterios exclusión o inclusión para diagnósticos comórbidos no reportados	Síntomas: asesoramiento no directivo, terapia cognitivo conductual y terapia psicodinámica < control. Remisión: terapia psicodinámica > control	Dominios: calidad de la relación madre-hijo e interacciones (evaluación observacional). Informantes: madres y evaluadores independientes	Postratamiento: mujeres en los 3 tratamientos activos reportaron menos problemas en la relación madre-infante, e interacciones más sensibles hacia sus hijos, comparado con las madres que recibieron sólo charlas

(Continúa en próxima página)

Continuación

Autores	Muestra (Tamaño muestra y edades)	Diseño del Estudio	Diagnóstico psiquiátrico basal de padres	Resultados en padres	Evaluaciones al niño	Resultados en niños
Verduyn y cols, 2003	2 a 4 años N=119	Asignación aleatoria de madres a terapia cognitivo conductual, un grupo de soporte y un grupo control sin terapia alguna	Trastorno depresivo mayor o distimia (Inventario de Beck Depresión > 15) Criterios exclusión: cualquier comorbilidad	Síntomas: terapia cognitivo conductual al resto de grupos	Dominios: síntomas internalizados y exteriorizados (Lista de Comprobación de la Conducta del Niño) Informantes: madres, maestros y evaluadores independientes	No se encontraron diferencias significativas en los subgrupos analizados. Sin embargo los niños cuyas madres tuvieron terapia cognitivo conductual mostraron reducciones en problemas de conducta a los 6 y 12 años de seguimiento
Weissman y cols, 2006	7 a 17 años N=151	Asignación aleatoria de las madres a distintos medicamentos	Trastorno depresivo mayor (Escala de depresión de Hamilton > 14). Criterios exclusión: depresión con síntomas psicóticos, trastornos de la alimentación y trastorno obsesivo compulsivo	33% remitió de sus síntomas basales	Dominios: síntomas internalizados y externalizados (Lista de comprobación de la conducta del niño), diagnósticos psiquiátricos y funcionamiento global Informantes: madres y evaluadores independientes	Las remisiones maternas se asociaron a una disminución de los síntomas y diagnósticos en los niños. Una reducción de al menos el 50% de la sintomatología materna era necesaria para notar mejorías en el pronóstico de los infantes.

Modificado de: Gunlicks y Weissman. (2008). Change in child psychopathology with improvement in parental depression: A systematic review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (4), 379-389

4.2. AMBIENTE FAMILIAR NEGATIVO

En el estudio de las relaciones causales bidireccionales, los niños y adolescentes deprimidos tienen familias más disonantes, marcadas por altas tasas de conflictos, hostilidad y rechazo, menor soporte y cohesión, así como una pobre comunicación. Estos hallazgos persisten incluso después de superados los episodios depresivos. Estas interacciones familiares mal adaptativas han sido postuladas como uno de los mecanismos a través de los cuales la depresión se desarrolla y es mantenida en niños y adolescentes en riesgo (Schechter y Willheim, 2009).

Varios aspectos del ambiente familiar pueden influir directamente en el desarrollo de la depresión y los problemas de conducta entre niños y adolescentes. La depresión durante la infancia y la adolescencia es un problema frecuente y recurrente que no sólo se ha asociado con trastornos emocionales, sino también con disfunciones en el área social y laboral en etapas adultas, e incrementa las tasas de intentos de suicidio y actos consumados. La mayoría de adolescentes derivarán en episodios depresivos recurrentes y una disfunción social interepisódica.

La discordia familiar tiene una prevalencia alta entre los padres deprimidos. Debido a que la depresión parental y la discordia familiar están altamente relacionadas, es difícil establecer la contribución de aquellos relacionados con estresores familiares de los causados por la depresión parental. Es claro el hecho de que la depresión en los criadores afecta negativamente el funcionamiento familiar y la crianza de los hijos, lo que a la postre crea atención insuficiente y disminución en la calidad de la interacción padres-hijos.

A similares conclusiones llegaron Pilowsky y colaboradores (2006), en un estudio longitudinal de seguimiento a 20 años, en el cual se evaluó la descendencia de padres deprimidos y no deprimidos, enfocándose (por separado) en la psicopatología depresiva y los factores de riesgo relacionados a la conflictiva o discordia familiar, medida a través de: pobre ajuste marital, conflictiva paterno-filial, control autoritario, poca cohesión familiar y divorcio parental.

El estudio contó con una muestra total de 182 descendientes, de los cuales 125 provenían de familias de “alto riesgo”, y 57 de familias de “bajo riesgo”. Los hallazgos a través de los 20 años de seguimiento, fueron consistentes con el hecho de que la conflictiva familiar se asoció al desarrollo de trastornos depresivos en la descendencia del grupo de familias sin padres depresivos. Sin

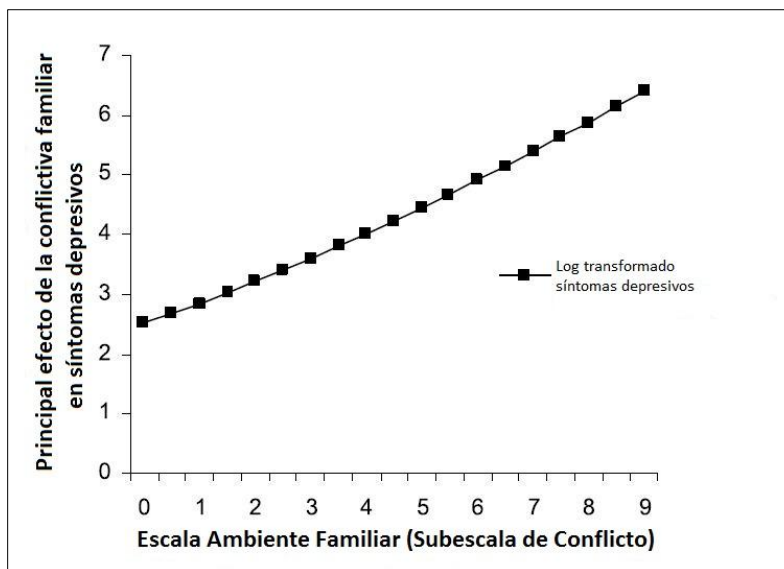
embargo el efecto de la discordia familiar disminuyó a través del tiempo (evaluados a los 2, 10 y 20 años de seguimiento). Así por ejemplo, la conflictiva marital se asoció al desarrollo de sintomatología depresiva y ansiosa en los menores, luego de 10 años de seguimiento (OR=4,8; $p \leq 0,05$); pero no se asoció significativamente luego de 20 años de estudio (OR=1,6; $p=0,69$) cuando el paciente ya había formado su propia familia (Pilowsky y cols, 2006).

Paralelamente, el impacto de un estilo autoritario de paternidad (poco afectiva y excesivamente controladora) se asoció con el desarrollo de psicopatía depresiva y ansiosa, incluso 20 años después. Asimismo, se determinó que este patrón de paternidad incrementaba el riesgo de abuso de drogas.

El estudio concluye también, que la depresión parental constituye un factor de riesgo independiente para la descendencia, a pesar de la existencia o no de conflictiva familiar (Pilowsky y cols, 2006)

Por su parte, Rice y colaboradores (2006) evaluaron la relación entre depresión y conflictos familiares en niños y adolescentes gemelos (5 a 16 años de edad). A través de la Subescala de Ambiente Familiar y el Cuestionario de Humor Depresivo, aplicados en dos periodos con un intervalo de tres años, encontraron una relación estadísticamente significativa entre los síntomas depresivos y los conflictos familiares, particularmente en los adolescentes que tenían padres o algún familiar cercano que fuese depresivo.

Colectivamente, la evidencia señala que la influencia de la conflictiva familiar como predictor para depresión en niños y adolescentes difiere de acuerdo con el riesgo genético. La implicación es que los niños que han tenido historia familiar de depresión están en mayor riesgo para desarrollar síntomas depresivos en respuesta a conflictiva familiar. Asimismo, las características heredadas pueden influenciar el impacto de las problemas ambientales en la psicopatología del niño, en línea con los estudios supra citados sobre la variación en el gen transportador de serotonina, por ejemplo (Rice y cols, 2006).



(FIGURA 21) Varianza de componentes de síntomas depresivos para diferentes niveles de conflictiva familiar.

El eje X brinda el rango de las puntuaciones observadas en la subescala de conflictiva familiar e ilustra como la varianza de componentes genéticos y ambientales de los síntomas depresivos cambian a medida que la conflictiva familiar aumenta. Tomado de: Rice y cols. (2006). Family Conflict Interacts With Genetic Liability in Predicting Childhood and Adolescent Depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45 (7), 841-848.

En este sentido, la presencia de depresión y eventos indeseables en la vida de familiares en primer grado de menores de edad, constituyen una asociación que refleja un factor familiar común. El notable “Estudio de la Depresión Cardiff” (Farmer y cols, 2000) intentó determinar la “familiaridad” de los eventos negativos de la vida y la depresión, y si éstos constituían un factor familiar común influenciando una vulnerabilidad para desarrollar trastornos depresivos.

Este estudio se diseñó con una muestra de 108 probandos con depresión, y sus hermanos fueron comparados con 105 controles y sus respectivos hermanos en busca de psicopatología y eventos negativos de la vida, mediante el Registro de Acontecimientos de la Vida y Dificultades (Brown y Harris, 1978).

Se encontró que el riesgo de desarrollar un trastorno depresivo en los hermanos de sujetos deprimidos, comparado con los hermanos del grupo control era de 9,74. Aunque estos grupos no se diferenciaron en las mediciones de eventos de la vida. Asimismo, distintas categorías de eventos mostraron una correlación significativa, pero esto se debió a que el mismo evento afectó a ambos hermanos; es decir que a pesar de que los trastornos depresivos tienen una fuerte asociación entre familiares, no hubo evidencia de que los efectos de las experiencias familiares negativas tuvieran un factor común (Farmer y cols, 2000).

En el estudio llevado a cabo por Vázquez y colaboradores, se evaluó la diferencia en la depresión que presentaban los adolescentes, dependiendo del contexto en el que vivían (con la familia o fuera el núcleo familiar). Los autores aplicaron el Inventario de Beck a 68 estudiantes entre los 13 y 17 años de edad, de los cuales 34 vivían con su familia, y el resto fuera de ésta. De acuerdo a los datos informados, los adolescentes que no habitaban con sus familias de origen presentaban mayores tasas de trastornos depresivos mayores, que aquellos que contaban con redes de apoyo familiar (Vázquez y cols, 2004).

Cabe señalar, que en algunas investigaciones se ha encontrado que la influencia del clima familiar en la etiología de la depresión en los adolescentes varía de acuerdo a ciertos factores sociales y culturales. En un estudio llevado a cabo por Herman y colaboradores (2007) se examinó la relación de la cohesión familiar, conflictos familiares y depresión en adolescentes afroamericanos y euroamericanos, cuyas edades oscilaban entre los 12 y 17 años. Se encontró diferencias entre los dos grupos evaluados, específicamente los bajos niveles de cohesión familiar se asociaron con los síntomas depresivos únicamente en los adolescentes afroamericanos. Mientras que la correlación entre conflictos familiares y depresión fue significativa sólo en los adolescentes euroamericanos, misma relación que no se mostró con los indicadores de cohesión familiar.

Sin embargo, a diferentes conclusiones llegaron Álvarez y colaboradores (2009) al realizar un estudio cuyo propósito fue evaluar la relación entre la depresión y los conflictos familiares en adolescentes provenientes de comunidades rurales y urbanas. Un segundo objetivo de este estudio fue identificar diferencias en los niveles de depresión en función del sexo. Los investigadores no encontraron diferencias significativas entre los niveles de depresión que obtuvieron las mujeres y los hombres evaluados, esto en contraste con el estudio anteriormente citado. Asimismo, respecto a los niveles de depresión entre los estudiantes de regiones rurales y urbanas, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas, ya que las puntuaciones en la escala de Beck fueron muy semejantes (Álvarez y cols, 2009).

En lo referente al planteamiento de la relación entre depresión y conflictos familiares en la población evaluada, es posible señalar que existe una relación inversamente proporcional entre la

puntuación obtenida por los adolescentes en la Escala de Depresión de Beck y la Escala de Cohesión Familiar de Moos (Álvarez y cols, 2009).

Con respecto a lo anterior puede argumentarse que el contexto familiar influye de manera importante en los individuos; principalmente en la infancia y la adolescencia, ya que interviene en la forma en que se enfrentan las situaciones cotidianas. Es así como la carencia de redes de apoyo en el ambiente familiar de los menores afecta su proceso psicosocial, siendo ello potencial factor de riesgo para la depresión y otros tipos de conductas autodestructivas como el suicidio, las adicciones y conductas disruptivas.

En otro estudio, Aydin y cols (2004), exploraron la relación entre la depresión y el ambiente familiar en 311 adolescentes de 16 y 17 años de edad. Los instrumentos que emplearon para obtener datos respecto a cada una de las variables fueron la Escala de Ambiente Familiar (FES), el Cuestionario de Pensamientos Automáticos (ATQ) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI).

Los autores reportaron una relación inversa entre la cohesión familiar, el grado de pensamientos automáticos y el humor depresivo presentados por los adolescentes de la muestra. Es decir, los adolescentes que mantenían relaciones distantes y hostiles con sus padres, obtuvieron puntajes más altos en las subescalas de depresión y pensamientos automáticos que aquellos que contaban con amplios recursos de apoyo familiar (Aydin 2004)

Cabe señalar, que en algunas investigaciones se ha encontrado que la influencia del clima familiar en la etiología de la depresión en los adolescentes varía de acuerdo a ciertos factores sociales y culturales. En el estudio realizado por Herman y colaboradores (2007), se examinó la relación cohesión familiar, conflictos familiares y depresión en adolescentes afroamericanos y euroamericanos, cuyas edades oscilaban entre los 12 y los 17 años. Se hallaron diferencias entre los dos grupos evaluados; específicamente los bajos niveles de cohesión familiar se asociaron con los síntomas depresivos únicamente en los adolescentes afro americanos. Mientras que la correlación entre conflictos familiares y depresión fue significativa sólo en los adolescentes euro americanos, misma relación que no se mostró con los indicadores de cohesión familiar.

Cantoral y colaboradores (2005), pretendieron indagar la influencia de las condiciones socioculturales y económicas en la depresión de adolescentes, así como las diferencias explicativas de este trastorno entre mujeres y varones. Para ello evaluaron 241 adolescentes (133 varones y 108 mujeres) cuyas edades se encontraban entre 12 y 15 años, y quienes asistían a una secundaria chiapaneca en la que acudían adolescentes tanto de poblaciones rurales como urbanas. A través de la Encuesta de Depresión para Estudiantes de Secundaria, las autoras hallaron que la prevalencia de la sintomatología depresiva se presentó con mayor frecuencia entre las mujeres en comparación con los hombres. Siete de cada diez de ellas se encontraban deprimidas respecto a cinco de cada diez varones.

También encontraron diferencias entre hombres y mujeres depresivas en función del grupo sociocultural al que pertenecían, ya que en las comunidades rurales se encontraron índices más elevados de depresión, en comparación con adolescentes de comunidades urbanas. Estos estudios muestran que el clima familiar y los recursos de apoyo con los que cuentan los jóvenes están relacionados con la sintomatología depresiva. Asimismo, evidencian que aspectos socioculturales como el género y el tipo de comunidad en la que habitan los adolescentes son factores importantes en la etiología de la depresión, en tanto que los estilos de crianza, las normas y los valores familiares varían de acuerdo a dichas condiciones (Cantoral y cols, 2005).

Existe un interés creciente en los efectos a largo plazo de la estructura familiar en niños. Investigaciones previas sugieren la asociación entre la estructura familiar (por ejemplo el divorcio parental) en la infancia y el riesgo de desarrollar trastornos depresivos. Gavin y colaboradores (2009) investigaron los efectos de la estructura familiar en la infancia y la prevalencia de trastornos depresivos mayores en estos niños a largo plazo. Llevaron a cabo este estudio en una muestra representativa de 4918 afroamericanos, y exploraron las asociaciones entre la estructura familiar y la presencia de trastornos depresivos, basados en cuatro tipos de estructura familiar: 1. La presencia de ambos padres biológicos, 2. Un padre biológico y un padre no biológico, 3. Sólo un padre biológico y 4. Ningún padre biológico.

Los hallazgos sugirieron que aquellos niños que crecieron en familias con un padre biológico y un padre no biológico, presentaron un mayor riesgo relativo (OR:1,56; intervalo de confianza 95% = 1.16-2.09) a desarrollar trastornos depresivos en la edad adulta, comparados con aquellos que

fueron criados por ambos padres. A pesar de que el riesgo asociado a este tipo de estructura familiar era elevado entre ambos sexos, la asociación era estadísticamente significativa entre mujeres. Estos hallazgos fueron independientes de los factores de riesgo sociodemográficos conocidos en la edad adulta de la muestra. Lo anterior sugiere que la estructura familiar durante la infancia influye en la salud mental de las personas a largo plazo. (Gavin y cols, 2009).

Asociación entre la prevalencia de por vida de trastornos depresivos mayores y la estructura familiar en el Estudio Nacional de Vida Americana

(2001-2003)	Total		Mujeres		Hombres	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Criado por ambos padres biológicos	1.00	–	1.00	–	1.00	–
Criado por un padre biológico y un padre de crianza	1.56	1.61, 2.09	1.57	1.11, 2.22	1.32	0.63, 2.76
Criado por un padre biológico	1.27	0.93, 1.73	1.15	0.77, 1.70	1.37	0.60, 3.16
Criado por ningún padre biológico	1.21	0.79, 1.83	1.35	0.85, 2.14	0.65	0.25, 1.67
Información Perdida	1.46	0.75, 2.88	1.62	0.67, 3.93	1.10	0.28, 4.22

(TABLA 11) Tomado de: Gavin y cols. (2009). Association between family structure in childhood and lifetime depressive disorder in adulthood among a nationally representative sample of blacks. *General Hospital Psychiatry*, 31, 484-493.

La manifestación de trastornos depresivos en niños y adolescentes puede estar influenciada por diversos factores, sin embargo, muchos estudios han destacado la importancia del rol que desempeña el ambiente familiar en su desarrollo emocional y psicológico. Los niños que provienen de familias disfuncionales están en mayor riesgo de desarrollar algún desorden psicopatológico que aquellos de familias estables.

La percepción del ambiente familiar parece tener una relación fuerte con el funcionamiento psicológico de los niños y adolescentes. El ajuste adecuado o no de un niño tiene una relación positiva con su percepción sobre la cohesión familiar, la expresión emocional entre miembros de la familia, la independencia, y la organización familiar. Cuando los estresores en la familia aumentan, el funcionamiento de su descendencia se deteriora. Existe también el hecho de que una relación positiva entre el padre, la madre y sus hijos sirve de protección contra estresores familiares. Asimismo, la percepción y recepción del amor, al igual que la atención de los padres son esenciales para la maduración emocional de la persona.

La expresión emotiva a nivel familiar es un parámetro que valora el clima afectivo a nivel de la misma, y ha cobrado especial interés en el entendimiento de los factores de riesgo familiar para el desarrollo de depresiones en niños y adolescentes. Este concepto abarca aquellas actitudes emocionales de los miembros de la familia hacia el niño, las cuales se enfocan en el criticismo y la

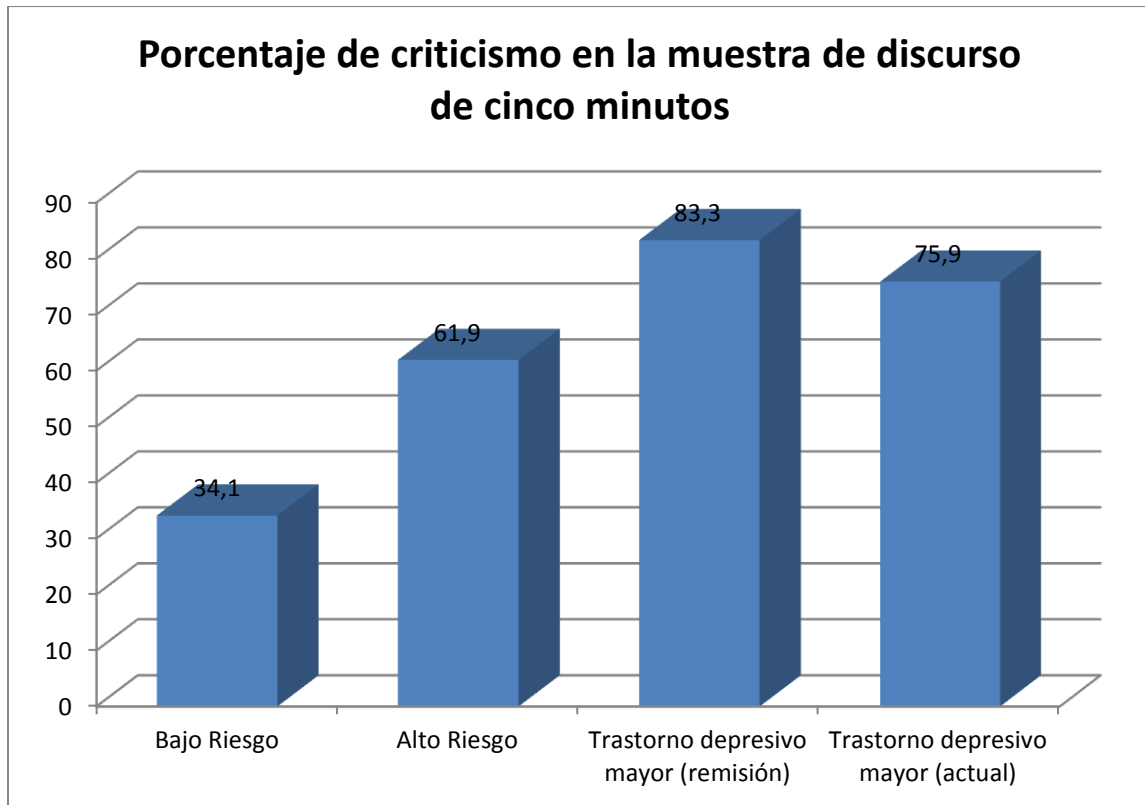
sobreprotección (sobreimplicación). Evidentemente, estas actitudes tienen origen en los complejos procesos transaccionales a nivel inconsciente, entre padres e hijos. (Silk y cols, 2009).

Silk y colaboradores (2009) examinaron la expresión emotiva en las madres de menores (8 a 19 años de edad) con depresión recurrente, depresión en remisión y jóvenes con alto riesgo familiar para depresión (basado en los antecedentes heredofamiliares para dicho trastorno en parientes en primer y segundo grado de consanguinidad). Estas mediciones fueron comparadas con una muestra de menores con bajo riesgo (control).

La expresión emotiva fue evaluada mediante la “muestra de discurso de cinco minutos” (Magana y cols, 1986), en la cual se grabó a los padres mientras describían a sus hijos y la relación entre ellos durante cinco minutos. Las transcripciones y el puntaje posterior abarcó dos dimensiones de la expresión emotiva: el nivel de crítica (criticismo) y la sobreprotección (sobreimplicación). Así pues, altos niveles de crítica reflejaban actitudes que remarcaban aspectos negativos del niño, antagonismo parental, negatividad, disgusto, dureza y baja respuesta en las interacciones entre ambos. Por su parte la sobreimplicación reflejaba aspectos tales como preocupación excesiva, auto sacrificio, poca autonomía hacia el joven y sobre identificación.

Ambas dimensiones, teóricamente pueden provocar un efecto cíclico en escalada de crítica y afecto negativo bidireccional (padres – hijos). Las familias con niños depresivos y con alto riesgo, habitualmente se caracterizan por vulnerabilidades genéticas y temperamentales, provocando así una desregulación emocional en la díada parental, así como factores ambientales como el estrés, pobre soporte social. A la larga todo esto influye en sesgos a nivel cognitivo, lo que en combinación puede desencadenar una cascada de crítica y negativismo mutuo que se perpetúa.

Los resultados de este estudio indicaron que las madres de niños y adolescentes con depresión actual, depresión en remisión y aquellos con alto riesgo heredofamiliar para depresión, mostraron niveles más altos de expresión emotiva crítica hacia sus hijos, que aquellas del grupo control. Aunado a esto, la expresión crítica alta (encontrada en un 76% de las madres) se constituyó en un factor pronóstico para futuros episodios depresivos en estos niños (Silk y cols, 2009).



(FIGURA 22) Adaptado de: Silk y cols. (2009). Expressed emotion in mothers of currently depressed, remitted, high risk and low risk youth: links to child depression status and longitudinal course. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 38 (1), 36–47.

Los autores no encontraron asociación estadística significativa entre la sobreprotección y aumento de la depresión en los grupos de estudio. Esto es consistente con la mayoría de estudios, aunque en algunos se reportó una asociación entre la sobreimplicación y el desarrollo de trastornos ansiosos (Silk y cols, 2009).

Entre otros aspectos importantes a evaluar respecto a la depresión en niños y adolescentes, corresponde a aquellos factores asociados al ambiente en que se desarrolla el menor. En un estudio llevado a cabo por Lewis y colaboradores (2011), investigaron la asociación entre la depresión materna y su asociación o no con factores ambientales externos, tales como la adversidad compartida, eventos negativos de la vida, ingreso económico familiar y estatus socioeconómico.

Los autores estudiaron 852 familias provenientes de 19 clínicas de fertilización in vitro en Inglaterra y 1 clínica de los Estados Unidos de América. Se incluyó niños concebidos por cualquiera de los cuatro métodos de fertilización in vitro: homólogos (n=436), donación sólo de

esperma (n=208), donación sólo del óvulo (n=173) y donación del embrión (n=35). Evidentemente, el grupo no relacionado genéticamente a la madre (n=208) consistía en aquellos en donde fue donado el óvulo y el embrión. Los menores estudiados tenían edades comprendidas entre los 4 y 10 años al inicio del estudio, con una media de 6,3 años. El 91% de estos niños residía con ambos padres (Lewis y cols, 2011).

Lo valioso de este estudio, al igual que otros similares que examinaron menores en adopción, es no incluir el factor hereditario en aquel grupo donde no hay asociación genética entre madre e hijo, y así aumentar la sensibilidad en forma independiente de aquellos factores que determinaron alguna transmisión ambiental.

Los resultados derivados de este estudio encontraron en forma consistente que la depresión materna es un factor de riesgo para depresión en niños, independiente de la transmisión genética, pues se evidenció que ésta se asociaba a pesar de no estar genéticamente asociados. Por lo tanto, estos hallazgos consolidan la evidencia de que la transmisión intergeneracional de la depresión es al menos en parte producto de mecanismos ambientales y no surge enteramente de una vulnerabilidad genética compartida (Lewis y cols, 2011).

La exposición a altos niveles de conflictos parentales y familiares durante la infancia se ha asociado a un amplio rango de problemas de ajuste, incluyendo síntomas que se internalizan, y pueden desarrollar problemas psicológicos a largo plazo. Sin embargo algunos niños expuestos a tales conflictos, pareciera no verse afectados. De ahí surge la hipótesis de que algunos individuos tienen mayor propensión heredada a ser más sensibles que otros hacia los estresores ambientales a nivel familiar. Sin embargo, la posibilidad de que las características genéticas puedan influenciar y moderar la asociación entre la conflictiva familiar y la psicopatología ha recibido atención limitada (Rice y cols, 2006).

4.3. DIVORCIO PARENTAL

El divorcio parental ha sido correlacionado con diversos problemas en niños y adolescentes, tales como uso de drogas, problemas de conducta y problemas emocionales. Muchos de los estudios en el tema se han enfocado en los procesos ambientales que pueden mediar la asociación entre el

divorcio y el ajuste en los menores, como las prácticas perjudiciales en la crianza de los hijos, conflictos persistentes entre ambos progenitores, pérdida del contacto con el padre no custodio, y factores económicos (D'Onofrio y cols, 2007).

Pero también existen factores genéticos que contribuyen al mayor riesgo para desarrollar trastornos depresivos si se asocian con divorcio; esto debido a que los padres no solamente proveen sus genes, sino que también modelan el ambiente familiar. En ese sentido D'Onofrio y colaboradores (2007) llevaron a cabo un estudio diseñado con gemelos con la finalidad de explorar el riesgo entre el divorcio de los padres y síntomas depresivos en su descendencia. Los autores encontraron que la inestabilidad marital se asoció con dificultades emocionales y trastornos depresivos mayores (Odds ratio=1.45, $p < 0.001$).

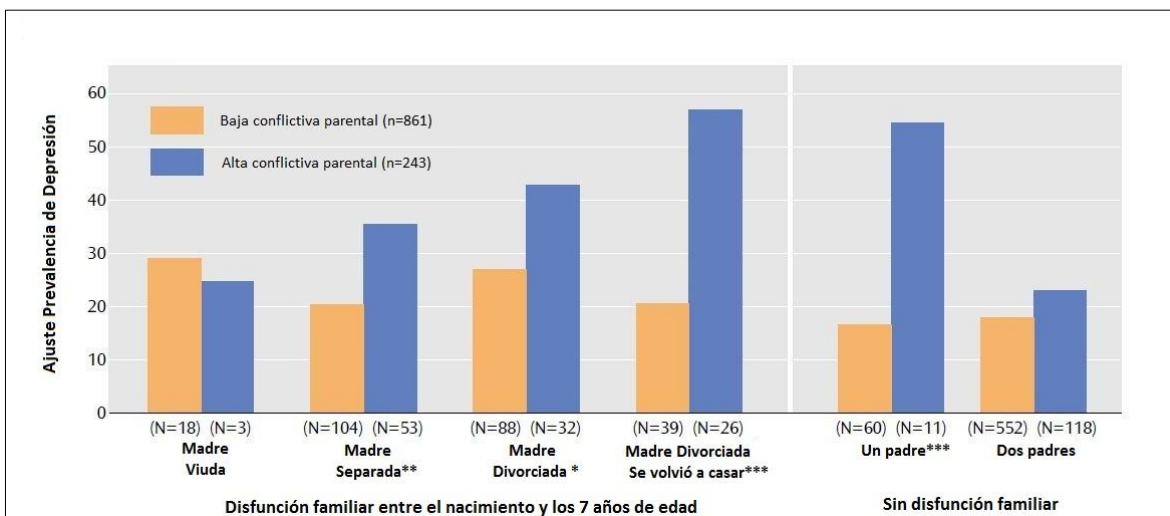
Los efectos a largo plazo del divorcio y otras formas de disrupción familiar en el desarrollo de la depresión plantean la interrogante sobre si la ruptura o la conflictiva familiar que a menudo le acompaña, lo que posee un riesgo sobresaliente para una subsecuente depresión.

Con el objetivo de examinar la influencia de la conflictiva parental en relación a la ruptura familiar y el riesgo de desarrollar síntomas depresivos a futuro, Gilman y colaboradores (2003) evaluaron la descendencia de 1104 madres durante el embarazo, y 7 años más tarde. Se analizó la prevalencia de depresión en los hijos de estas madres, la presencia de conflictiva de pareja y la conformación del núcleo familiar (ambos padres en el hogar, madre separada, divorcio, segundo matrimonio).

Los resultados determinaron que el 22% de la muestra total manifestó que existía algún grado de conflictiva parental (consistencia interna de $\alpha = 0,83$), y la presencia de alta conflictiva se relacionó en forma independiente con un mayor riesgo relativo para el desarrollo de depresión a largo plazo (odds ratio=1.71, CI=95% 1.30-2.34, $p < 0.001$). Los conflictos entre padres parecieron exacerbar el efecto a largo plazo de la ruptura familiar, aun si el nivel de conflictiva fuese bajo.

La asociación de la ruptura familiar y conflictiva familiar, arrojó datos interesantes, pues al participar ambas variables, se documentó que la presencia de divorcio confería mayor de riesgo (odds ratio=1.95, CI=95% 1.01-3.38, $p < 0.05$) para el desarrollo de depresión en los hijos.

Llamativamente, el riesgo era aún mayor (odds ratio=3.45, CI=95% 1.90-6.27, p<0.001), si la madre se volvía a casar (Gilman y cols, 2003).



(FIGURA 23) Prevalencia ajustada para depresión mayor en la vida, entre 1.104 sujetos del Proyecto Nacional Perinatal Colaborativo en Providence, Rhode Island, seguidos hasta edad adulta de acuerdo con la disfunción familiar en la infancia y la conflictiva parental reportada retrospectivamente^a. Tomado de: Gilman y cols. (2003). Family Disruption in Childhood and Risk of Adult Depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 939–946.

^a Las tasas de prevalencia fueron ajustadas por sexo, raza, historia familiar de enfermedad mental, edad materna al nacimiento, edad al momento de la entrevista, y el estudio de los factores de selección usando una regresión lineal. Los valores p indican la significancia estadística de las diferencias en el ajuste de la prevalencia de por vida de la depresión entre los participantes que reportaron altos niveles contra bajos niveles de conflictiva parental en cada categoría de la disfunción familiar durante la infancia.

* p<0.06 **p<0.05 ***p<0.01

En otro estudio longitudinal a 11 años plazo, Ge y colaboradores (2006) encontraron que el divorcio parental afectaba en forma adversa la severidad y prolongaba el curso de la depresión en niños y adolescentes. Los hijos de padres divorciados tenían tasas más altas de depresión a la edad de 15 años. Además las niñas tenían una edad de inicio más temprana y los niños tenían un curso más sostenido de los síntomas. Asimismo, el divorcio parecía hacer a los niños y adolescentes más vulnerables a estresores concurrentes.

4.4. EVENTOS NEGATIVOS EN LA VIDA Y MALTRATO INFANTIL

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el abuso o maltrato de menores abarca toda forma de maltrato físico y/o emocional, abuso sexual, abandono o trato negligente, explotación comercial o de otro tipo, de la que resulte un daño real o potencial para la salud, la supervivencia, el desarrollo o la dignidad del niño en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder (Ferreira y cols, 2009).

Esta organización estima que 40 millones de niños sufren violencia en el mundo y en la Región de las Américas y el Caribe ésta se da en todas las formas. La mayoría de los menores sometidos a castigos corporales se encuentran entre los 2 y los 7 años de edad, aunque las edades más afectadas comprenden entre los 3 y los 5. Un 85% de las muertes por maltrato son clasificadas como accidentales o indeterminadas y, por cada muerte, se estiman 9 incapacitados, 71 niños con lesiones graves e innumerables víctimas con secuelas psicológicas (Butchart y Harvey, 2009).

El maltrato infantil es un problema complejo. Tanto su dinámica como los factores que lo fomentan, así como las estrategias eficaces para su prevención difieren notablemente en función de la edad de la víctima, del entorno en que se produce el maltrato y de la relación entre la víctima y el perpetrador. Sin embargo la ampliación específica en este tema se aparta de los objetivos iniciales de esta revisión, por lo que su análisis será en función únicamente de su asociación como factor de riesgo para el desarrollo de depresión en niños.

La violencia infligida a los niños por adultos de su propia familia es una de las formas menos conspicuas de maltrato infantil, ya que en muchos casos se desarrolla en el ámbito privado del hogar, pese a ser un fenómeno prevalente en todas las sociedades. El maltrato de un niño por sus padres o cuidadores hace particularmente difícil planificar estrategias de prevención y servicios a las víctimas, ya que los perpetradores son, al mismo tiempo, quienes ejercen la mayor influencia en el niño. Aunque no es posible determinar en términos absolutos el número de niños maltratados por sus padres u otros miembros de la familia, la gravedad del maltrato infantil como problema de salud pública, de derechos humanos, jurídico y social ha sido reconocida internacionalmente.

La naturaleza y gravedad tanto de la violencia como de sus consecuencias pueden variar enormemente. En los casos extremos, el maltrato infantil puede llegar a causar la muerte. En la mayoría de los casos, sin embargo, las lesiones físicas no son tan lesivas para el bienestar del niño como las consecuencias psicológicas y psiquiátricas agudas y sus efectos duraderos sobre el desarrollo neurológico, cognitivo y emocional del niño y su salud en general.

Los eventos traumáticos en la niñez suelen tener un impacto psicológico que predispone al individuo a enfermedades psiquiátricas a corto y largo plazo. Cualquier evento traumático

durante el período de maduración cerebral podría afectar los diferentes procesos de maduración cerebral dependiendo de la interacción entre la genética y el entorno. Así, procesos neurobiológicos (celulares, bioquímicos y neurofisiológicos) adecuados y condiciones de apego seguras pueden servir como amortiguadores de la respuesta al estrés o trauma, pero el abuso y negligencia en la niñez tendrían un efecto contrario (Tamayo, 2008).

Tal y como revisamos al inicio de este trabajo, las hormonas asociadas al estrés en ratas embarazadas ejercen un efecto en la maduración emocional de las crías. La actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol se encuentran elevados en ratas embarazadas expuestas a situaciones de estrés físico de alta complejidad. En el hipocampo, y contrario a los efectos neurológicos de los mineralocorticoides, los glucocorticoides como el cortisol, elevados a largo plazo comprometen su desarrollo morfológico. Los receptores de glucocorticoides en el hipocampo son esenciales en la retroalimentación los mismos. Los fetos expuestos a altos niveles de glucocorticoides (endógenos o exógenos), durante la gestación tardía, exhiben alteraciones permanentes en el funcionamiento del eje HPA, modificaciones comportamentales, cambios en la morfología cerebral y en el funcionamiento de otros sistemas endocrinos (Kaufman y cols, 2000; Rot y cols, 2003; Pagliaccio y cols, 2012).

Un estudio en humanos demostró que los incrementos en los niveles de cortisol materno a las 15, 19 y 25 semanas de gestación y en los niveles de CRH a la semana 31, se asocian significativamente con la disminución de la maduración cerebral en la progeñe de sexo masculino, mientras la elevación de cortisol a la semana 31 disminuye significativamente la maduración cerebral en las niñas (Ellman y cols, 2008).

Estas investigaciones preclínicas han servido de guía para investigaciones en humanos al punto que hoy sabemos que la exposición temprana al abuso y al estrés se asocia en humanos a anormalidades electroencefalográficas, alteraciones en el cuerpo calloso y a una reducción en el volumen y densidad sináptica del hipocampo (Pagliaccio y cols, 2012).

El estrés psicosocial durante la niñez es percibido según el grado de maduración cognitiva, comportamental y socio-emocional, las experiencias previas y el contexto actual. Experiencias

estresantes controlables se asocian a la activación preferencial del sistema noradrenérgico periférico y central, pero el estrés incontrolable, que suele deberse a estrategias cognitivas y comportamentales inadecuadas, conduce a la activación del eje HHA y a la liberación de cortisol.

Un estado de hipercortisolemia por persistencia y manejo inadecuado del estrés lleva a la desestabilización de circuitos neuronales y conexiones sinápticas previamente establecidas y finalmente a la reorganización patológica de los mismos. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimula receptores inhibitorios en el locus coeruleus disminuyendo la actividad noradrenérgica normal en respuesta al estrés (Kaufman y cols, 2000).

Estudios clínicos de pacientes con historia de abuso en la niñez han demostrado igualmente una disfunción de los sistemas noradrenérgico y del hipocampo. Esto puede explicar las altas tasas de depresión mayor en niños, adolescentes y adultos expuestos a maltrato en la niñez. Sin embargo, además de las características medioambientales, varios autores han encontrado una asociación con factores neurobiológicos que predisponen a ciertos individuos a los efectos deletéreos del estrés en la niñez como polimorfismos de los genes para el receptor de serotonina 5-HT_{1A}, el transportador de serotonina, receptores α 2-adrenérgicos y receptores de CRH en hipotálamo. De igual manera, factores psicosociales como emociones positivas, optimismo, humor, flexibilidad cognitiva, espiritualidad, apoyo social, modelaje y ejercicio, pueden modular la respuesta adaptativa al estrés (Kaufman y cols, 2000).

El maltrato en la niñez en sus diferentes formas es común a todas las sociedades y culturas. Se estima que más de 40 millones de niños menores de 15 años son víctimas de maltrato cada año en el mundo. Se han descrito varios tipos de maltrato en la niñez: 1) Abuso físico o sexual por adultos o pares, 2) Negligencia, 3) Maltrato psicológico, 4) Ser testigo de actos violentos, especialmente contra la madre. El abuso sexual es una de las principales causas de maltrato en los niños y depende del género del menor de edad y suele asociarse a mayores tasas de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno de conducta, abuso de drogas y comportamientos suicidas (Tamayo J, 2008).

En múltiples estudios retrospectivos se ha reportado asociaciones significativas entre adversidades de la infancia y psicopatología en la edad adulta. Estas adversidades en algunos casos pueden

tener un efecto sumatorio si confluyen diversos tipos de eventos negativos, pero en algunos casos, el efecto a largo plazo puede atenuarse con la edad (pero no siempre). Se ha señalado que el 44,6% de los trastornos en niños se asocian con eventos adversos, pero esta frecuencia disminuye en la edad adulta con una asociación del 25,9% al 32% (Green y cols, 2010).

En una réplica del Estudio de Comorbilidad Nacional de los Estados Unidos de América (2001 al 2003), llevado a cabo por Green y colaboradores (2010), se analizó una muestra de 9282 participantes adultos, y se indagó sobre la existencia de adversidades en la infancia (antes de los 18 años), categorizados en: 1. pérdida interpersonal (muerte parental, divorcio parental y otra separación de padres o cuidadores), 2. desajuste parental (enfermedad mental, abuso drogas, criminalidad y violencia), 3. maltrato (abuso físico, abuso sexual y negligencia), y 4. otras adversidades (enfermedad física severa en la infancia y dificultades económicas extremas). Asimismo, se evaluó la presencia de comorbilidad psiquiátrica, enfocada en 4 tipos de trastornos (afecto, ansiedad, conducta disruptiva y farmacodependencia).

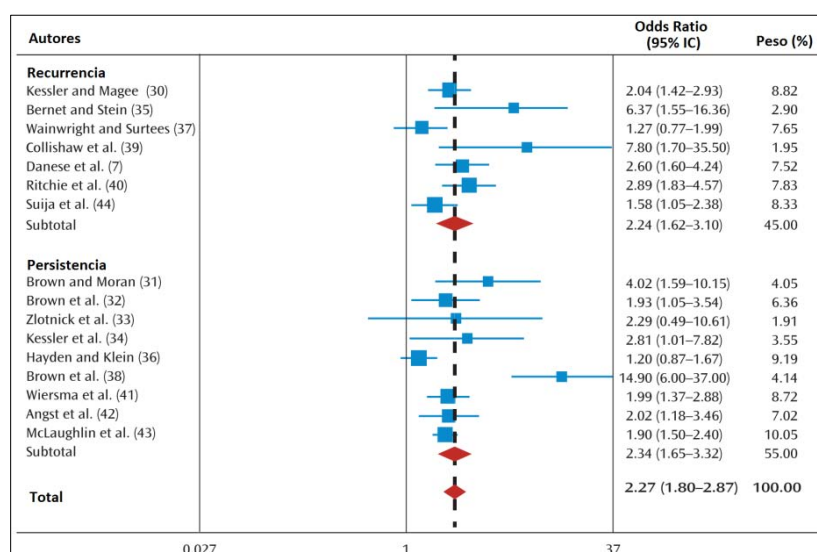
Al contrastar los resultados con la presencia de trastornos mentales en la edad adulta se encontró que los eventos adversos que representaron mayor riesgo para el desarrollo de trastornos depresivos fueron: abuso sexual, negligencia, enfermedad mental en los padres, farmacodependencia en padres, abuso físico, violencia familiar y criminalidad.

Asociación entre la adversidad infantil y el subsecuente inicio de trastornos mentales según DSM-IV y CIE-10 basado en un modelo interactivo simple (n = 5692)					
	OR (95% CI)				
	Humor	Ansiedad	Uso Substancias	Conducta Disruptiva	Todos
Disfunción Familiar					
Enfermedad mental padres	1.8 (1.4-2.3) ^c	1.7 (1.5-2.0) ^c	1.4 (1.0-1.9) ^c	1.8 (1.4-2.3) ^c	1.7 (1.5-1.9) ^c
Abuso sustancias padres	1.7 (1.4-2.1) ^c	1.4 (1.2-1.6) ^c	2.3 (1.7-3.1) ^c	2.0 (1.5-2.5) ^c	1.7 (1.5-1.9) ^c
Criminalidad parental	1.3 (1.0-1.7) ^c	1.3 (1.2-1.5) ^c	1.4 (1.1-2.0) ^c	1.7 (1.2-2.3) ^c	1.4 (1.2-1.7) ^c
Violencia familiar	1.4 (1.1-1.8) ^c	1.6 (1.4-1.9) ^c	1.8 (1.4-2.4) ^c	2.0 (1.6-2.6) ^c	1.7 (1.5-2.0) ^c
Abuso físico	1.5 (1.2-1.8) ^c	1.6 (1.3-1.8) ^c	1.6 (1.2-2.1) ^c	2.0 (1.6-2.6) ^c	1.6 (1.4-1.9) ^c
Abuso sexual	2.1 (1.6-2.6) ^c	1.9 (1.6-2.4) ^c	1.7 (1.1-2.4) ^c	1.6 (1.2-2.1) ^c	1.8 (1.5-2.2) ^c
Negligencia	1.8 (1.3-2.4) ^c	1.6 (1.3-1.9) ^c	1.8 (1.3-2.5) ^c	1.8 (1.3-2.4) ^c	1.7 (1.4-2.0) ^c
χ^2	46.4 ^{ac}	115.2 ^c	38.2 ^c	53.0 ^c	88.0 ^c
Otras adversidades infantiles					
Muerte parental	1.0 (0.8-1.2)	1.2 (1.0-1.4)	1.0 (0.8-1.3)	1.0 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.2)
Divorcio parental	1.0 (0.9-1.2)	1.0 (0.8-1.1)	1.0 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.3)	1.0 (0.9-1.1)
Otra pérdida parental	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (1.0-1.3)	1.5 (1.1-2.0) ^c	1.6 (1.3-2.1) ^c	1.3 (1.1-1.4) ^c
Enfermedad física	1.2 (1.0-1.5)	1.5 (1.3-1.7) ^c	1.0 (0.8-1.4)	1.5 (1.2-1.9) ^c	1.3 (1.2-1.5) ^c
Adversidad económica	1.1 (0.9-1.4)	1.2 (1.0-1.5) ^c	0.9 (0.6-1.2)	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (1.0-1.3)
χ^2_5	7.5	57.5 ^c	7.4 (0.19)	36.4 ^c	35.3 ^c
χ^2_{12}	52.5 ^c	193.7 ^c	44.5 ^c	84.2 ^c	120.3

(TABLA 12) Tomado de: Green y cols. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey Replication I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67 (2), 113-123.

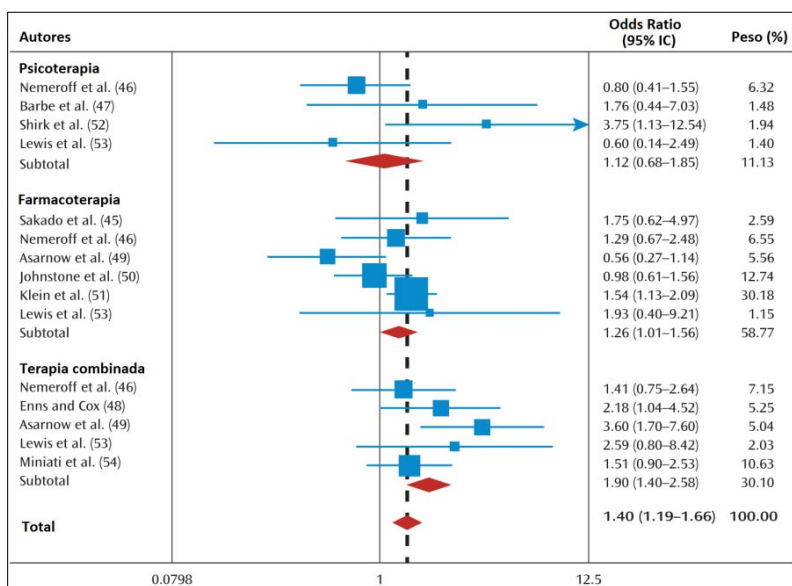
La evidencia sugiere que el maltrato infantil puede afectar negativamente no sólo el riesgo de por vida de la depresión, sino también las medidas de depresión clínicamente relevantes, como el curso de la enfermedad y el resultado del tratamiento. Nanni y colaboradores (2012) llevaron a cabo un meta-análisis, con el fin de examinar la relación entre el maltrato en la infancia y estas medidas clínicamente relevantes de depresión. Los autores realizaron búsquedas en MEDLINE, PsycINFO y Embase para artículos que analizan la asociación del maltrato en la infancia con el curso de la enfermedad (es decir, la recurrencia o persistencia) y con el resultado del tratamiento en la depresión que aparece en la literatura hasta el 2010. La recurrencia se definió en términos de número de episodios depresivos, después de haber remitido del episodio inicial; y la persistencia se definió en términos de duración del episodio depresivo actual. El resultado del tratamiento se definió en términos de una respuesta o reducción del 50% en la clasificación de la severidad de la depresión desde la medición inicial o remisión, es decir una disminución en la severidad de la depresión, por debajo de un nivel de significancia clínica predefinida.

El estudio incluyó 16 estudios epidemiológicos, con un total de 23,544 participantes. Los resultados demostraron que el maltrato infantil se asoció con un riesgo elevado de desarrollar episodios depresivos recurrentes y persistentes (Odds ratio=2.27, intervalo de confianza 95%= 1,80 a 2,87).



(FIGURA 24) Meta-análisis de estudios epidemiológicos investigando la asociación entre maltrato infantil y el curso de la depresión (efectos aleatorios). Los diamantes de color rojo muestran la medición del efecto combinado en la persistencia y recurrencia de la depresión, así como el tamaño del efecto total del meta-análisis. Tomado de: Nanni y cols. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcomes in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169 (2), 141-151.

En relación a la respuesta, se revisó 10 ensayos clínicos, con 3.098 participantes, cuyos datos revelaron que el maltrato en la infancia se asoció con la falta de respuesta o remisión durante el tratamiento (farmacológico, psicoterapéutico o combinado) para la depresión (Odds ratio=1.40, intervalo de confianza 95%=1,19 a 1,66).



(FIGURA 25) Meta-análisis de estudios epidemiológicos investigando la asociación entre maltrato infantil y respuesta al tratamiento psicofarmacológico, psicoterapéutico o combinado. Los diamantes de color rojo muestran la medición del efecto combinado en la respuesta de la depresión, así como el tamaño del efecto total del meta-análisis. Tomado de: Nanni y cols. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcomes in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169 (2), 141-151.

La validez de este meta-análisis se comprobó con una meta-regresión, lo que sugirió que los resultados no fueron significativamente afectados por el sesgo de publicación, la elección de la medida de resultado, la inclusión de muestras de prevalencia o incidencia, la calidad del estudio, la edad de la muestra, o la prevalencia de la depresión de por vida (Nanni y cols, 2012).

Las implicaciones clínicas de los efectos neurobiológicos de las experiencias adversas en etapas tempranas de la vida se resumen en el siguiente cuadro:

(TABLA 13) Efectos del estrés en etapas tempranas de la vida: implicaciones clínicas

Hallazgos preclínicos	Hallazgos clínicos	Implicaciones
El estrés durante la infancia está asociado con un incremento central de la CRH y NE en edades adultas.	Adultos con depresión tienen incrementada la secreción, CRH y NE en el líquido cefalorraquídeo. Muchos antidepresivos efectivos regulan los receptores centrales de NE.	Las drogas antagonistas de CRH están en estudios preclínicos para ser utilizados como una nueva clase de medicamentos antidepresivos y ansiolíticos.
El estrés temprano promueve una disminución en el tono del sistema inhibitorio central GABA/BZ.	Los adultos con depresión tienen una reducción a nivel cortical del GABA.	Los medicamentos que modulan selectivamente la biosíntesis de ALLO (un neuroesteroide que potencializa la transmisión GABA) en regiones específicas del cerebro, actualmente se estudian como una nueva clase de antidepresivos y ansiolíticos.
El estrés durante etapas tempranas de la vida está asociado con alteraciones en el desarrollo de fibras monoaminérgicas en la corteza prefrontal media.	Los estudios en adultos con depresión han reportado alteraciones estructurales y funcionales en la corteza prefrontal media y en regiones cerebrales conectadas (amígdala).	La mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las fibras de la corteza prefrontal media pueden ser identificar nuevos objetivos para tratamientos farmacológicos para la depresión mayor.
El estrés durante la infancia ha sido asociado con atrofia hipocampal	Las investigaciones clínicas utilizando MRI indican que los adultos con depresión tienen un volumen hipocampal reducido. El grado de atrofia se correlaciona con la duración total de la enfermedad, haciendo surgir preguntas sobre si estos cambios representan alteraciones primarias asociadas al inicio de la depresión o son cambios cerebrales secundarios asociados a la recurrencia.	Aún son necesarios estudios longitudinales de pacientes depresivos, con múltiples evaluaciones neurológicas en diferentes etapas de la enfermedad. La intervención terapéutica temprana y agresiva puede ser importante para prevenir alteraciones neurobiológicas asociadas a la depresión mayor.
Los efectos del estrés infantil pueden ser moderados por subsecuentes experiencias de cuidado adecuado.	Los estudios clínicos indican que las relaciones de apego positivas pueden atenuar los efectos deletéreos de un abuso infantil en etapas tempranas.	Estos hallazgos destacan la importancia de intervenciones dirigidas a proporcionar ambientes seguros a los niños maltratados para optimizar la probabilidad de mejores pronósticos.
Los efectos del estrés en etapas tempranas de la vida pueden ser moderados por factores genéticos.	Los estudios en gemelos sugieren que los individuos con un alto riesgo genético para desarrollar trastornos afectivos, son más propensos a desarrollar depresión luego de eventos negativos en la vida, en comparación con otros individuos con bajo riesgo genético.	El proyecto del genoma humano y la evolución de las tecnologías en constante avance van a ayudar a identificar aquellos genes que confieren riesgo para diversos trastornos afectivos.

CRH, hormona liberadora de corticotropina; NE, norepinefrina; GABA/BZ, ácido γ -aminobutírico/benzodiazepina; ALLO, allopregnanolona; MRI, imagen de resonancia magnética. Adaptado de: Kaufman y cols. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 778-790.

4.5. ABUSO SEXUAL

El abuso sexual es considerado un tipo de maltrato caracterizado por contactos e interacciones entre un niño y un adulto, cuando el adulto en su rol de agresor usa al niño para estimularse sexualmente, estimular al niño o a otra persona, incluye abuso por coerción (con fuerza física, presión o engaño) y el de la diferencia de edad entre la víctima y el agresor; los que impiden una verdadera libertad de decisión y hacen imposible una actividad sexual común, ya que entre los participantes existen marcadas diferencias en cuanto a experiencias, grados de madurez biológica y expectativas. Así pues, el abuso es un contacto sexual impuesto a un menor que carece de desarrollo emocional y cognitivo. Habiendo señalado lo anterior podemos entender que el abuso sexual es una forma de violencia, hacia un individuo (Putnam, 2003).

El abuso sexual incluye la desnudez, la exposición a material sexualmente explícito el tocamiento corporal, la masturbación, el sexo oral, anal y/o genital, el exhibicionismo, las insinuaciones sexuales, conductas sugestivas, el presenciar que abusen sexualmente de otro menor, la exposición a actos sexuales entre adultos, la prostitución y la pornografía.

Existe un creciente reconocimiento de que muchos pacientes vistos por médicos generales tienen historia de abuso sexual. Las tasas de prevalencia del abuso sexual en adultos varía de un 4% a un 21,4%, y en niños de un 3% a un 33,2% (Chen y cols, 2010). Estos datos varían sustancialmente dependiendo del género de la víctima, pues las muestras en mujeres menores de 18 años van del rango del 12% al 35%; en contraste, en hombres menores las cifras reportan de un 4% a un 9% (Putnam, 2003). Sin embargo, es probable que estos datos estadísticos sean subestimados, pues frecuentemente el abuso sexual es sub-diagnosticado.

La literatura médica ha reportado ampliamente una asociación entre el abuso sexual y los síntomas psiquiátricos, así como la naturaleza de esa asociación. En este sentido Chen y colaboradores (2010) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios retrospectivos y prospectivos existentes (1980 a 2008) en relación al abuso sexual y psicopatología asociada a las víctimas.

Esta revisión sistemática exhaustiva de 37 estudios comparativos observacionales incluyó un total de 3.162.318 participantes encontró una asociación entre una historia de abuso sexual y

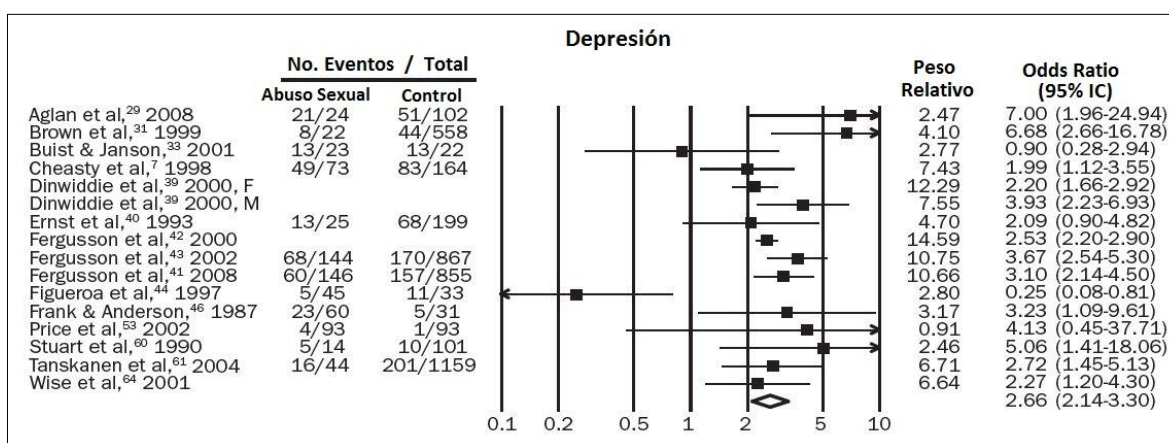
trastornos de ansiedad (Odds ratio=3.09; IC 95%=2.43-3.94; p=.001), depresión (Odds ratio=2.66; IC 95%=2.14-3.30; p=.001), trastornos de la conducta alimentaria (Odds ratio=2.72; IC 95%=2.04-3.63; p=.001), trastorno por estrés postraumático (Odds ratio=2.34; IC 95%=1.59-3.43; p=.001), trastornos del sueño (Odds ratio=16.17; IC 95%=2.06-126.76; p=.01) e intentos suicidas (Odds ratio=4.14; IC 95%=2.98-5.76; p=.001).

Abuso sexual y diagnósticos psiquiátricos en la vida ^a				
Resultado	Estudios	Odds ratio (95% CI) ^b	I ^{2c}	Valor P
Trastornos ansiedad	8	3.09 (2.43-3.94)	40	.001
Depresión	16	2.66 (2.14-3.30)	57	.001
Trastornos alimenticios	11	2.72 (2.04-3.63)	20	.001
Estrés Postraumático	3	2.34 (1.59-3.43)	0	.001
Esquizofrenia	3	1.36 (0.81-2.30)	0	.45
Trastornos del sueño	1	16.17 (2.06-126.76)	NA	.01
Trastorno Somatomorfo	3	1.90 (0.81-4.47)	4	.17
Intentos suicidas	19	4.14 (2.98-5.76)	60	.001

^a CI = Intervalo confianza; NA = No aplicable.
^b Todos los meta-análisis fueron realizados usando modelos de efectos aleatorios.
^c Valores de I² de < 25%, 50%, y > 75% representan niveles de heterogeneidad bajos, moderados y altos, respectivamente.

(TABLA 14) Tomado de: Chen y cols. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceed*, 85 (7), 618-629.

Esta asociación persistió a pesar del género del sobreviviente del abuso o la edad a la que éste ocurrió. Asimismo, el antecedente de violación fortaleció la asociación con depresión (Odds ratio=6.27; IC 95%=1.96-20.06; p=.001), trastornos de la conducta alimentaria (Odds ratio=21.69; IC 95%=1.26-373.39) y trastorno por estrés postraumático (Odds ratio=2.67; IC 95%=1.13-5.87).



(FIGURA 26) Odds ratio (OR) de la asociación entre abuso sexual (AS) y diagnóstico de depresión en la vida. IC=intervalo de confianza. Tomado de: Chen y cols. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceed*, 85 (7), 618-629.

El estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre abuso sexual y el consecuente desarrollo de esquizofrenia o trastornos somatomorfos. Como dato rescatable del diseño metodológico del estudio fue el hecho que el análisis de los subgrupos para depresión e intentos suicidas, se encontró una heterogeneidad alta, con un valor estadístico $I^2 > 50\%$ (Chen y cols, 2010).

Asimismo, existe evidencia de que los antecedentes de abuso sexual en la infancia puede alterar la presentación clínica de la depresión mayor. Por ejemplo, en una muestra de 653 casos de depresión mayor, los individuos con historia de abuso sexual presentaron más síntomas neurovegetativos de la depresión, tales como incremento del apetito, aumento de peso e hipersomnias, comparativamente con aquellos sin dicho antecedente (Putnam, 2003).

En niños y adolescentes, la evidencia señala que la asociación entre abuso sexual y trastornos depresivos tiene una similitud a los estudios llevados a cabo en adultos, y asocian mayores tasas de prevalencia en niños abusados, en contraste con aquellos niños control. Ferguson y colaboradores (2008) analizaron una muestra de 1.000 individuos entre los 16 y 25 años de edad. Los resultados señalaron que el abuso sexual en la infancia se asoció con un aumento en las tasas para depresión mayor ($p < .0001$). Asimismo, los autores demostraron que el tipo del abuso sexual (sin contacto físico, con contacto físico, intento de violación y violación consumada) se asociaba a un riesgo de hasta 2,4 veces para depresión en aquellos con intentos de violación o violación consumada (Fergusson, 2008).

Asociación entre la exposición al abuso sexual infantil y las tasas de trastornos mentales (edades 16-18, 18-21, 21-25)				
Variable (% reportado)	Tipificación del abuso sexual infantil			
	Control	Sin contacto	Contacto	Intento/Penetración
Depresión Mayor				
16-18	16.8	42.9	55.8	57.8
18-21	19.6	42.9	41.5	54.0
21-25	18.4	35.7	44.2	40.9

Variable (% reportado)	Total (n)	Tipificación del abuso sexual infantil			
		Control	Sin contacto	Contacto	Intento/Penetración
Tamaño muestra					
16-18	1,025	881	28	52	64
18-21	1,011	867	28	53	63
21-25	1,001	855	28	52	66

Nota: las variables resultantes del efecto abuso sexual infantil fueron estadísticamente significativas en todos los casos (LR X2), $p < .0001$.

(TABLA 15) Tomado de: Fergusson y cols. (2008). Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse & Neglect*, 32, 607-619.

5. FACTORES SOCIALES ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

El grupo de pares está constituido por iguales que no tienen que ser necesariamente de la misma edad, sino que la característica que mejor define al grupo de pares es que suelen estar en el mismo nivel o en fases similares de desarrollo o madurez social, emocional y cognitivo. La característica fundamental de la interacción con los compañeros que determina su potencial evolutivo es la igualdad. La relación entre ellos sirve de prototipo para sus futuras relaciones en la edad adulta.

Lo que parece indudable es que el grupo de compañeros, así como la amistad más íntima con otra persona, constituyen una de las experiencias del niño y adolescente, más decisivas y cumple una función importante de apoyo psicológico. El grupo se convierte ahora en la institución socializadora, ya que, entre otras cosas, ofrecen apoyo emocional, recursos para solucionar problemas y obtener conocimientos, ayudan a adquirir habilidades sociales básicas. Es su círculo de amistades quien tendrá una función importante en la formación de la identidad del niño y del adolescente y en su búsqueda de independencia (Garber, 2006).

Por otro lado, ser aceptado por un grupo es un aspecto importante para el individuo, por ello una de sus principales preocupaciones es su grado de popularidad e integración entre sus compañeros. El efecto de la presión que el grupo ejerce para que el adolescente se ajuste a sus normas y participe en sus actividades puede considerarse una variable importante de prevención, pues se halla en el origen de muchos problemas de conducta (Calles, 2007).

Respecto al desarrollo del individuo, la teoría más influyente es la Teoría Interpersonal de Sullivan (1953). Esta teoría sugiere que en cada período de la vida surgen necesidades sociales distintas. Los adolescentes se ven inmersos en una gran cantidad de relaciones y cada una de éstas satisface varias necesidades. Al mismo tiempo, los cambios en la amistad durante la adolescencia coinciden con cambios importantes en las relaciones familiares. En esta etapa, el joven se preocupa por la autonomía y la identidad, lo que conlleva una mayor independencia de los adolescentes con respecto a sus padres y una mayor dependencia de sus pares, de ahí los jóvenes pueden aprender competencias interpersonales que serán importantes en sus relaciones posteriores (Erikson, 1968).

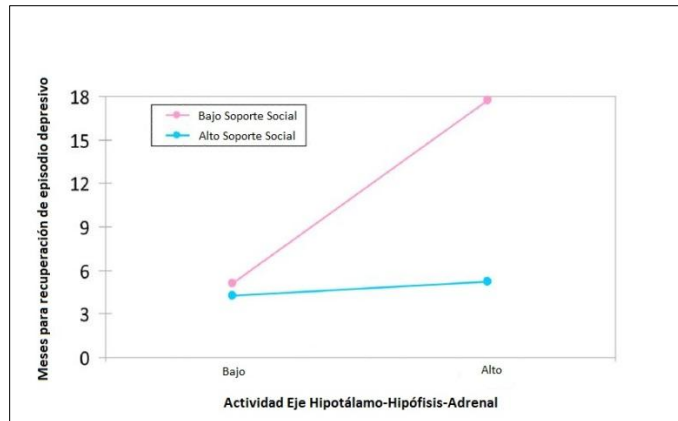
Según la Teoría del Apego de Bowlby (1980), se asume que las competencias adquiridas en las experiencias tempranas de relación entre padres e hijos, se manifestarán en las relaciones posteriores con los amigos. Por tanto, se considera que las relaciones tempranas padres-hijo son críticas y que existe cierta continuidad en su funcionamiento a través de las relaciones con el amigo.

La percepción y comprensión temprana del niño así como sus expectativas, están incorporadas en un modelo activo interior que influye en la manera en que el niño entra en las nuevas relaciones en la vida (Bowlby, 1988). El apego seguro en la niñez temprana producirá modelos activos que, a través de la interacción entre pares y las competencias subsecuentes, llevará al desarrollo de relaciones positivas entre amigos en la adolescencia. Por su parte, un apego inseguro llevará a un modelo activo interior en que las relaciones interpersonales serán contrarias

En definitiva, los sistemas de relación del adolescente con los padres y con los pares se interrelacionan. Existen continuidades entre ambos sistemas, y dichas continuidades predicen mejor los resultados en el desarrollo del individuo de lo que lo hace el examen de la relación entre padres y adolescentes o la relación entre éstos y los pares por separado.

Una vez establecido un episodio depresivo, el apoyo social es un factor que mejora el curso de la misma, disminuyendo el tiempo de recuperación, además de asociarse a niveles más bajos de actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Rao y cols, 2010).

En este sentido, la evidencia ha señalado una serie de factores a nivel social que pueden asociarse al desarrollo de episodios depresivos, tanto en niños como en adolescentes. Entre los cuales se encuentran: el rechazo social, persecución o acoso por los pares, la violencia y la pobreza.



(FIGURA 27) Tiempo de recuperación de un episodio depresivo durante seguimiento conjunto con la función de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la percepción del soporte social medido al tiempo del reclutamiento. Tomado de: Rao y cols. (2010). Longitudinal course of adolescent depression: neuroendocrine and psychosocial predictors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (2), 141-151.

5.1. RECHAZO SOCIAL, INTIMIDACIÓN O PERSECUCIÓN POR LOS PARES

La intimidación o persecución es la experiencia entre niños o adolescentes, en la cual la víctima es el objetivo de conducta agresiva por parte de sus pares. El término en inglés se define como “bullying”, que corresponde a intimidación, persecución, acoso o victimización, y constituye una serie de acciones negativas dirigidas contra un menor de forma repetida y durante un tiempo. Se pueden distinguir la intimidación directa como agresiones inmotivadas y por otro lado, aquellas acciones dirigidas a socavar la autoconfianza o seguridad del individuo, a través de su aislamiento, humillaciones, rumores maliciosos u otros. La frecuencia de esta condición varía según el estudio, la edad y el país; sin embargo se estima entre un 6% hasta un 46% (Fekkes y cols, 2003; Brunstein y cols, 2007)

En los años recientes, diversos investigadores han identificado en forma independiente, que las víctimas de intimidación sufren mayores desajustes psicosociales, cuando se compara con aquellos que no sufrieron intimidación. En una revisión meta-analítica de estudios de corte transversal, llevada a cabo por Hawker y Boulton (2000), se cotejó mediante el Coeficiente de correlación de Pearson, la intimidación y el desajuste psicosocial resultante asociado. Según la revisión metodológica utilizada por los autores, se catalogó la intimidación como: 1. indirecta (mentiras, rumores, etc.), 2. relacional (excluir a la víctima, no hablarle, rechazarlo, no participarlo), 3. físico (golpes, empujones), 4. verbal (ridiculizado, burlarse, sobrenombres) y 5. Genérica (atormentar, herir sentimientos). Asimismo, se caracterizó las formas de desajuste psicosocial resultantes del acoso como: depresión, soledad, baja autoestima y ansiedad.

(TABLA 16) Resumen de los estudios publicados sobre la asociación entre victimización y desajustes psicosociales

Variable dependiente	Tamaño del efecto promedio (rs)	
	Estudios sin varianza compartida	Estudios con varianza compartida
Depresión	.29	.45
Soledad	.25	.32
Autoestima global	.21	.39
Autoconcepto social	.23	.35
Ansiedad social	.14*	.25
Ansiedad generalizada	.21*	.25
Ansiedad total (social/generalizada)	.19	.25

* p < .01

Las otras rs tienen un significado estadístico de p < .0001

Tomado de: Hawker y Boulton. (2000). Twenty years research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41 (4), 441-455.

La evidencia es clara en asociar positivamente la intimidación con la depresión ($r=.45$, $p<.0001$, 20.3% varianza compartida / $r=.29$, $p<.0001$, 8.4% varianza compartida). Es decir, las víctimas de agresión por sus pares, tendieron a ser más depresivas que aquellos que no habían sido víctimas (Hawker y Boulton, 2000). Asimismo, los resultados mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la intimidación, la soledad y una baja autoestima. Estos datos comprueban que la intimidación/acoso no sólo tiene un efecto potencial en el ámbito social, sino que también en el área emocional de las víctimas.

Estudios publicados de las asociaciones entre la victimización y la depresión						
Estudio	N	Edad (años)	Informante	Subtipos de victimización ^a	r	Z
Con método de varianza compartida						
Vernberg (1990)	73	12-14	Víctima	GPV	.23	1.80
Slee (1995b)	220	12-17	Víctima	GPV	.26	3.86
Slee (1994a)	363	12-15	Víctima	G	.31	5.72
Björkqvist et al. (1982)	67	14-16	Pares	G	.38	2.33
Austin & Joseph (1996)	425	8-11	Víctima	GPV	.39	7.93
Crick & Grotpeter (1996)	438	8-12	Víctima	PRI	.42	8.79
Slee (1995c)	290	<i>M</i> = 10.9	Víctima	GPV	.51	8.60
Callaghan & Joseph (1995)	120	10-12	Víctima	GPV ^b	.53	4.21
Neary & Joseph (1994) ^c	60	10-12	Víctima	GPV ^b	.81	6.27
Mean effect size					.45****	
Sin método de varianza compartida						
Boivin et al. (1995)	567	9-12	Pares	GPV	.24	5.41
Callaghan & Joseph (1995)	63	10-12	Pares	G ^b	.26	2.85
Neary & Joseph (1994) ^c	60	10-12	Pares	G ^b	.36	2.79
Mean effect size					.29****	

^a G = victimización general; P = victimización física; V = victimización verbal; R = Victimización relacional; I = victimización indirecta.
^b Tamaño del efecto por separado fueron publicados de victimización autoreportada y por los pares.
^c Sólo niñas
**** p < .0001.

(TABLA 17) Tomado de: Hawker y Boulton. (2000). Twenty years research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41 (4), 441-455.

Aunque en los primeros trabajos se puso interés solo en la figura de la víctima, estudios posteriores han señalado que el intimidador también presenta problemas emocionales. En un estudio alemán, de corte transversal, llevado a cabo con 2.766 niños, con edades comprendidas entre los 9 y 12 años (media de 10,1 años), se analizó la presencia de depresión entre los cohortes de víctimas (14,2%), agresores (3,5%), o ambos (2%); y fueron comparados con un grupo control que correspondió al 80,2% (Fekkes, 2004).

Los resultados obtenidos por Fekkes y su equipo, demostraron que los niños intimidados (víctimas) estaban en alto riesgo para el desarrollo de depresión. La prevalencia de depresión moderada era tres veces (Odds ratio=5.15, IC 95%=4.07-6.51, $p<001$) más alta que el grupo control. Asimismo, la prevalencia para depresión severa todavía más alta (Odds ratio=7.72, IC 95%=5.24-11.37, $p<001$).

Sin embargo, como dato llamativo de este estudio, al comparar los resultados del grupo que era al mismo tiempo víctima y victimario (ambos), se documentó una prevalencia de depresión más alta, comparativamente con el grupo control (Odds ratio=5.73, IC 95%=2.32-14.14, $p<001$). Este último dato puede estar asociado en general con un estilo de vida o ambiente familiar problemático (Fekkes, 2004).

Similares conclusiones plantea un estudio llevado a cabo entre 2.342 adolescentes, pertenecientes a los niveles 9º a 12º de colegio, del estado de Nueva York. El estudio fue operativo entre los años 2002 y 2004, y comparó la presencia de depresión, ideación suicida e intentos suicidas entre dos subgrupos (víctimas y victimarios). Los análisis de regresión logística encontraron que aquellos estudiantes que estuvieron involucrados en acoso (ya sea como víctima o victimario), tuvieron un riesgo significativamente más alto para depresión, ideación suicida seria e intentos suicidas. Este riesgo conferido tuvo una relación directamente proporcional a la frecuencia en que se presentaba el acoso, así entre más frecuente era el acoso, mayor era el riesgo (Brunstein, 2007).

5.2. VIOLENCIA COMUNITARIA

La violencia constituye una de las principales causas de mortalidad alrededor del mundo. Cada año más de un millón de personas pierden la vida y muchos más sufren lesiones no mortales (Organización Mundial de la Salud, 2002). Si bien es cierto, los contextos de violencia son diversos

(el ambiente familiar, escolar y comunitario), en este apartado se analizará la violencia en el ámbito social.

Los efectos de la violencia cubren un amplio rango de consecuencias a nivel social, económico, e individual, con los correspondientes desajustes psicológicos como depresión, adicciones, ansiedad, estrés postraumático, entre otros (Margolin y Gordis, 2004).

La investigación sobre la violencia desde distintas disciplinas ha aumentado considerablemente en los últimos años y se ha concentrado en la identificación de sus causas individuales, familiares, escolares, sociales y políticas. Dentro de estos estudios la exposición a la violencia se ha identificado como uno de los factores que tiene mayor influencia en desajustes emocionales y conductuales en niños y adolescentes.

La exposición a la violencia se refiere a ser receptor de acciones de violencia en calidad de víctima (exposición directa) u observador (exposición indirecta), o a vivir en medio de situaciones de violencia. La exposición directa incluye el ser víctima de actos violentos de cualquier índole, que producen efectos físicos (heridas, lesiones o daño) y psicológicos (ansiedad o temor, depresión, trastorno de estrés agudo o postraumático). La violencia comunitaria en forma directa abarca el sufrir actos de robo, asaltos físicos, asesinatos, violaciones, o peleas callejeras. La exposición indirecta se refiere a situaciones en las que la persona presencia, es testigo, o es informada de actos violentos cometidos contra otras personas. Esta exposición indirecta también puede incluir la observación a través de las imágenes que se presentan en los medios masivos de comunicación (Lynch, 2003).

En relación con la incidencia de exposición a violencia, los estudios han mostrado resultados variables. Se ha encontrado que el 19% de los niños de primero y segundo grado de primaria ha sido víctima de exposición directa a violencia. Respecto de los efectos de la exposición indirecta a la violencia, como es de esperar, las cifras sean superiores. Se ha encontrado índices de exposición indirecta que fluctúan entre el 40% y el 61%. Esta variabilidad se puede atribuir tanto a los diferentes criterios de exposición como a diferencias en las poblaciones estudiadas (Finkelhor y cols, 2010).

Además de los estudios sobre incidencia de exposición a violencia en diferentes poblaciones y los diferentes tipos de exposición, se ha encontrado que la exposición directa o indirecta a distintas formas de violencia tiene efectos particularmente en los procesos emocionales, como altos niveles de ansiedad y depresión, así como en conducta exteriorizada, aumento en los niveles de agresión, violencia y delincuencia. Asimismo, se ha documentado una relación positiva entre exposición a violencia y aumentos posteriores en conducta agresiva, desadaptación social entre pares, conducta antisocial y delictiva (Faver y cols, 2005).

La infancia temprana es un período particularmente importante, pues es en esta época que los niños comienzan a adquirir habilidades cognitivas y sociales básicas para construir patrones fundamentales de interacción con el mundo exterior, así como para el desarrollo de la regulación propia y autocontrol. Estos niños son particularmente vulnerables a la exposición a la violencia, debido a que no pueden protegerse por sí mismos de los efectos potencialmente dañinos de ésta. Asimismo, son menos capaces de verbalizar sus sentimientos y experiencias que los niños más grandes, provocando así que su estrés pase desapercibido por los adultos.

En cuanto a los factores emocionales, se ha encontrado una clara relación entre diferentes formas de exposición a la violencia y síntomas de depresión y ansiedad, como se muestra en la revisión de estudios de la influencia de situaciones de guerra en niños y adolescentes. Además del estudio de la relación entre los tipos de exposición a violencia y ansiedad y depresión, se ha establecido que existe una clara relación entre los grados de exposición y la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión (Allwood y cols, 2002).

A pesar de que la investigación ha demostrado que la exposición a la violencia es un factor predictor para el desarrollo de problemas psicológicos en niños y adolescentes, los factores que pueden potencialmente mediar estos resultados negativos no han sido completamente identificados.

La literatura encontrada sobre investigaciones clínicas en este campo, ha documentado los efectos neurológicos y fisiológicos del trauma en las reacciones individuales al estrés. Tal y como se expuso anteriormente en esta revisión bibliográfica, la exposición crónica a eventos traumáticos, parece resultar en una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que puede guiar a una

hiperexcitación que a su vez puede contribuir a una hipervigilancia o a síntomas del trastorno por estrés postraumático, y en última instancia instaura sentimientos de impotencia y depresión (Lynch, 2003).

En revisiones menos recientes, se ha reportado que la depresión ha sido asociada a experiencias de victimización por violencia comunitaria, pero no así con experiencias de atestiguar situaciones de violencia (Fitzpatrick, 1993).

Adicionalmente a los síntomas depresivos y ansiosos observados en niños y adolescentes, la exposición a la violencia comunal se ha asociado a baja autoestima y sentimientos de inseguridad en las relaciones interpersonales. En forma particular, la victimización por violencia comunitaria ha sido relacionada con baja autoestima en poblaciones urbanas de 7 a 12 años. Las mujeres tienden a verse más afectadas que los hombres por dicha forma de violencia. Los niños por su parte, no muestran mucho cambio en la calidad emocional de sus relaciones en función de la exposición a la violencia, pero tienden a presentar más problemas externalizados (Lynch, 2003).

Un meta-análisis llevado a cabo por Fowler y colaboradores (2009), en el cual se revisaron 114 estudios sobre violencia comunitaria, se encontró que la exposición total a la violencia comunitaria se prevé más acertadamente externalizando los problemas que internalizándolos, con los efectos más marcados para trastorno de estrés postraumático.

Dentro de los subtipos de exposición a la violencia comunitaria, el meta-análisis reveló que la victimización directa tuvo efectos más fuertes que el haber presenciado violencia, sobre problemas internos. La victimización tuvo efectos más fuertes sobre problemas externos que el haber escuchado hablar de violencia comunitaria (Fowler y cols, 2009).

Finalmente, los tamaños de los resultados varían según la edad. Se descubrieron resultados de violencia comunitaria más fuertes entre adolescentes que entre niños. Sin embargo, después de tomar en cuenta las características del estudio, el análisis estadístico más a fondo sugirió que los efectos más fuertes de violencia comunitaria eran entre adolescentes (en edades entre 12 a 25), mientras que se encontraron efectos más significativos entre niños (en edades de 11 años y

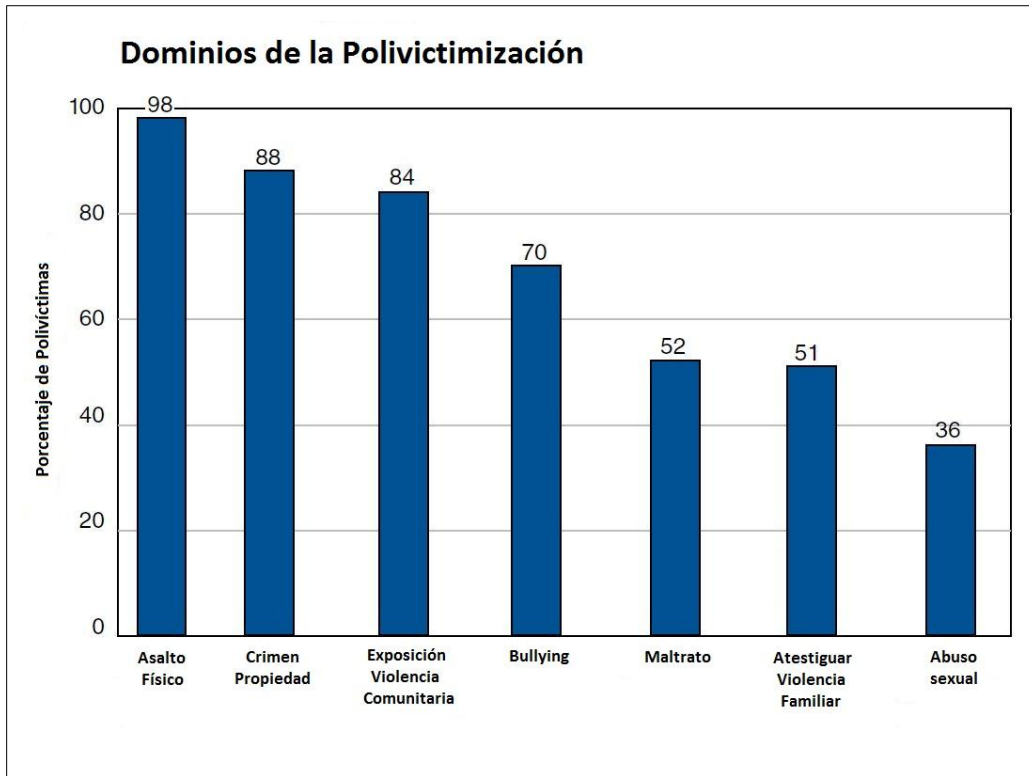
menores), en comparación con adolescentes, en lo concerniente con problemas internalizados (Fowler y cols, 2009).

En un estudio llevado a cabo en Colombia, se intentó analizar la relación entre la exposición a la violencia comunitaria (directa e indirecta) y sus efectos emocionales, en una muestra de 1.362 niños con edades comprendidas entre los 7 y 14 años. El diseño metodológico del estudio incluyó tres cohortes de estratos socioeconómicos (alto, medio y bajo). Los autores encontraron una relación significativa entre los niveles de exposición a la violencia y la presencia de sintomatología depresiva. El riesgo fue mayor cuando la violencia era directa (victimización). Asimismo, al comparar los resultados de los hallazgos en ansiedad, depresión y estrés postraumático, es interesante destacar que aunque los síntomas depresivos y el estrés postraumático presentaron frecuencias importantes y con significaciones clínicas, éstas eran más bajas al compararlas con las tasas de ansiedad. La presencia de factores causales comunes también justificó la presencia de altos índices de comorbilidad (Cuevas y Castro, 2009).

Hasta la fecha, los estudios clínicos sobre la exposición de los niños a la violencia y su ajuste psicológico han sido principalmente descriptivas, con algunas excepciones, y se ha prestado poca atención a comprender los mecanismos que median los efectos negativos asociados con estas experiencias adversas. La mayoría de los estudios muestran limitaciones metodológicas para realizar mediciones de la violencia, y diferencias de clases sociales y grupos étnicos.

5.2.1. Poli-victimización

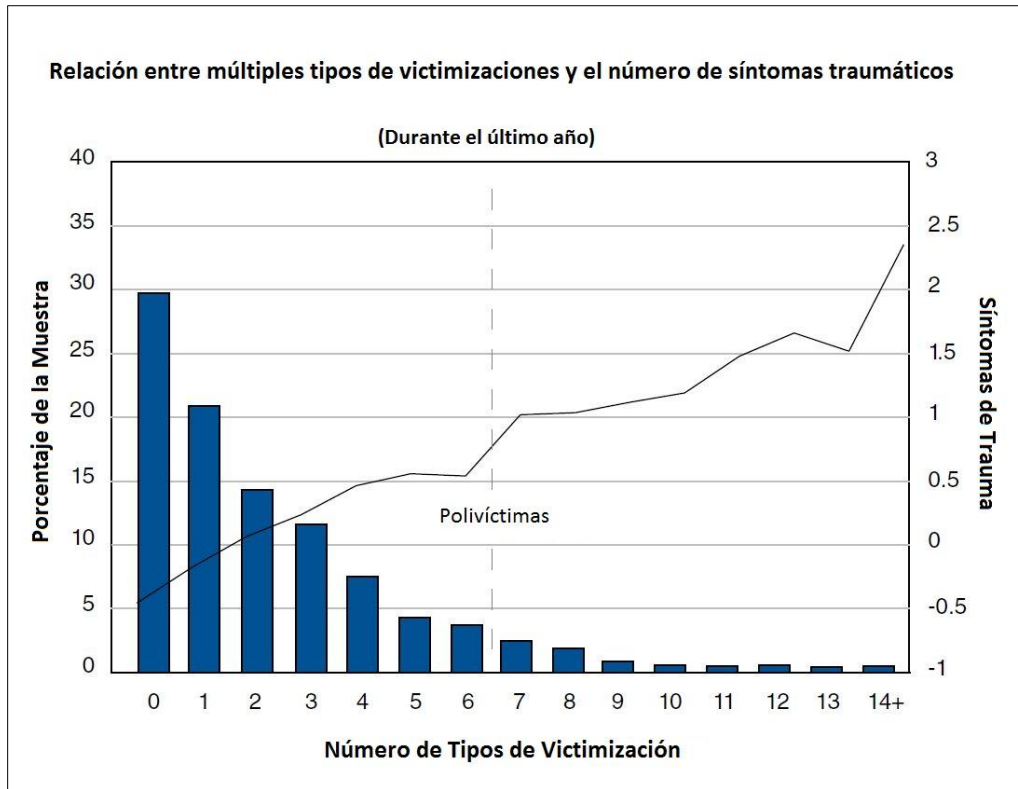
Las investigaciones recientes también apuntan al papel de múltiples exposiciones a la violencia sobre los resultados en los niños y adolescentes, a lo que se le ha llamado “poli-victimización”. Este término es definido como haber experimentado múltiples victimizaciones de diferente clase, como abuso sexual, abuso físico, intimidación por los pares, y exposición a violencia familiar. La definición hace énfasis en la presencia de distintos tipos de victimización, más que múltiples episodios del mismo tipo de violencia, debido a que esto pareciera ser una señal de una vulnerabilidad más generalizada (Finkelhor y cols, 2011).



(FIGURA 28) Tomado de: Finkelhor y cols. (2011). Polyvictimization: Children’s exposure to multiple types of violence, crime and abuse. United States Department of Justice, Office of Juvenile Justice (www.ojp.usdoj.gov).

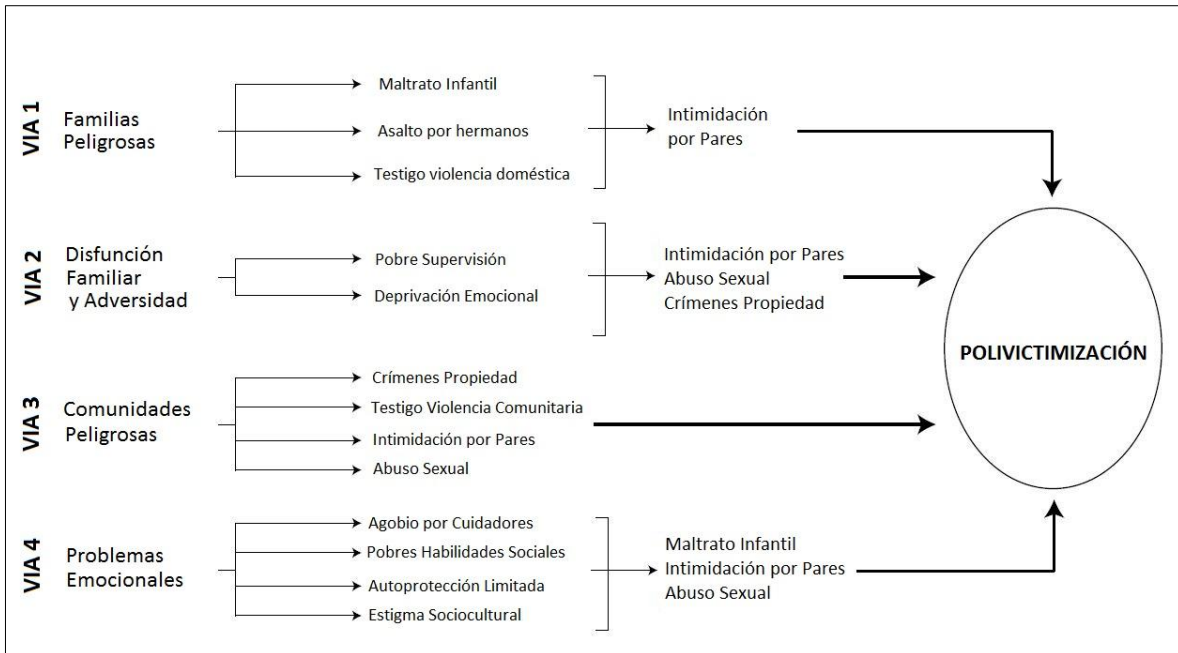
En el año 2011 se publicaron los resultados del estudio nacional sobre la “Exposición de los niños a la violencia”, llevado a cabo por el Departamento de Justicia de los Estados Unidos de Norteamérica. En dicha investigación aproximadamente el 10,9% de los niños reportó altos niveles de exposición directa a diversos tipos de violencia, lo que los autores señalan como un “trauma complejo” (Finkelhor y cols, 2011).

Los autores encontraron un notable riesgo acumulado para enfermedades mentales (un promedio de 4,7 comparado con un 2,1 de aquellos sin tal condición). Asimismo, la presencia de síntomas ansiosos, depresivos, enojo, y trastorno por estrés postraumático, mostró niveles más altos en relación con la cantidad de tipos de victimización. La puntuación de los síntomas para polivíctimas fue mayor a una desviación estándar, en comparación con el grupo control (Finkelhor y cols, 2011).



(FIGURA 29) Tomado de: Finkelhor y cols. (2011). Polyvictimization: Children's exposure to multiple types of violence, crime and abuse. United States Department of Justice, Office of Juvenile Justice (www.ojp.usdoj.gov).

Finkelhor y colaboradores (2011) resaltan un modelo conceptual que identifica cuatro vías en las que los niños son poli-victimizados, y cada vía contribuye en forma independiente para ello. Estas cuatro vías son: 1) vivir en una familia que experimenta considerable violencia o conflictos (familias peligrosas); 2) tener una familia acosada por problemas económicos, desempleo, y drogadicción, lo que puede comprometer la supervisión del menor o crear necesidades emocionales insatisfechas (disrupción familiar y adversidad); 3) residir en una comunidad peligrosa (vecindarios peligrosos); y 4) ser un niño con problemas emocionales preexistentes que incrementan el riesgo para conductas peligrosas (problemas emocionales).



(FIGURA 30) Tomado de: Finkelhor y cols. (2011). Polyvictimization: Children's Exposure to Multiple Types of Violence, Crime, and Abuse. United States of America Department of Justice, Office of Justice Programs. October 2011 Bulletin. (www.ojp.usdoj.gov).

5.3. BAJO NIVEL SOCIOECONÓMICO

Las investigaciones epidemiológicas han demostrado consistentemente un incremento en el riesgo de depresión entre individuos de estatus socioeconómico bajo.

En nuestro país, según la Encuesta de Hogares del 2011 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), la pobreza afectó al 21,6% de los hogares del país, de ellos el 6,4% se encuentra en pobreza extrema. La región central es la que presenta el porcentaje más bajo de hogares en pobreza, con un 17,7%, estando por debajo del valor nacional. El segundo lugar lo ocupa la Región Pacífico Central, con un 26,6%. Por otra parte, las regiones Brunca (32,7%) y Chorotega (31,6%) son las que muestran el mayor porcentaje de hogares pobres. La pobreza extrema en hogares se acentúa más en las áreas rurales respecto al área urbana, a razón de 1,86 por cada hogar en el área urbana. Los hogares en estado de pobreza, en especial pobreza extrema, tienen mayor cantidad de niños y niñas menores de 5 años. La población mayor de 15 años tiene menor escolaridad, menor cantidad de ocupados, mayor desempleo y el porcentaje de jefatura femenina es más alto en comparación con los hogares no pobres (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2012).

Luego de analizar las diferencias económicas y ocupacionales de los padres de 1.132 niños, al nacer y a la edad de 7 años, Gilman y colaboradores (2002), encontraron que pertenecer a un nivel socioeconómico bajo durante la infancia ha sido asociado significativamente al desarrollo de la depresión mayor. En este estudio, la ocupación de los progenitores fue clasificada como: manual, no manual y desempleados. Independientemente del nivel educativo de los padres, aquellos pertenecientes a los estratos socioeconómicos más bajos tenían un riesgo para desarrollar depresión entre 1,69 a 2,07 veces más alto que aquellos de estratos más altos.

El riesgo conferido para el desarrollo de una depresión mayor a lo largo de la vida fue de un 17,1% en los participantes de los niveles económicos más altos (trabajadores no manuales), pero en aquellos con trabajos manuales o desempleados, el riesgo se situó entre el 24,9% y el 27,1%, con una razón de probabilidades (odds ratio) mayor a 1. Asimismo, aquellos niños cuyos padres tenían niveles educativos bajos, asociaron un mayor riesgo de depresión, en forma independiente al nivel socioeconómico y otras variables sociodemográficas del modelo (Gilman y cols, 2002).

Gilman y colaboradores (2003), publicaron un año después un estudio más complejo, en el cual además del nivel socioeconómico se evaluaron otras variables como la disrupción familiar y estabilidad residencial. Los investigadores encontraron una consistencia entre otros estudios al respecto. El riesgo para el desarrollo de depresión, en una muestra con una edad promedio de 7 años, fue estadísticamente significativo entre individuos de los estratos socioeconómicos más bajos (OR=1.57, intervalo de confianza del 95%=1.08-2.29). Además, el riesgo para desarrollar una depresión, al pertenecer al grupo de bajo nivel socioeconómico, persistió hasta la edad adulta (OR=1.60, intervalo de confianza del 95%=1.10-2.34).

En un estudio longitudinal que abarcó 21 años de seguimiento, Najman y colaboradores (2010) analizaron los ingresos anuales de 2.609 familias australianas. Los sujetos de estudio fueron evaluados mediante la "Lista de comprobación de conductas del niño". Los autores encontraron que el efecto acumulativo de la exposición a pobreza familiar tuvo su impacto en forma más consistente en la adolescencia y etapa adulta temprana.

La pobreza experimentada durante la adolescencia fue el predictor independiente más fuerte para el desarrollo no sólo de depresión, sino también para la ansiedad. Estos hallazgos no fueron consistentes con la pobreza durante el embarazo o la infancia temprana (Najman y cols, 2010).

A pesar de la evidencia sustancial sobre la relación inversa entre estatus socioeconómico y depresión, los mecanismos subyacentes aún no son completamente entendidos. Algunos investigadores han propuesto que el nivel socioeconómico se relaciona a factores psicológicos predictores de depresión.

El sentido de alienación y pérdida de control sobre la propia vida, que es común entre grupos de marginados, contribuye a las inequidades en la génesis de la depresión. Durante el desarrollo temprano, los ambientes con desventajas sociales pueden tener consecuencias particularmente adversas a largo plazo, debido a sus efectos sobre el desarrollo psicológico. Los niños en este contexto pueden adquirir menos control sobre su ambiente (indefensión aprendida) y pueden desarrollar dificultades en la formación de relaciones íntimas (apego). Ambos factores pueden incrementar la vulnerabilidad del niño a la depresión a través del curso de la vida (Twenge y cols, 2002; Gilman y cols, 2002).

Adicionalmente, los individuos de ambientes económicamente desventajosos, pueden estar más expuestos a experiencias y eventos estresantes en la vida, y ser menos capaces de afrontar estos eventos cuando ocurren. Otros mediadores potenciales de esta asociación, incluye la privación material, disrupción familiar, ambiente social tenso y un limitado acceso a los servicios de salud (Beardslee y cols, 2012).

CONCLUSIONES

Al plantear las consideraciones finales de este trabajo, una vez analizada cada una de las fuentes bibliográficas atinentes al tema, hemos encontrado evidencia consistente que sustenta a la depresión en niños y adolescentes como un síndrome clínico reconocido y válido, que no solo abarca aspectos relacionados a la esfera afectiva, sino que implica una afectación global del funcionamiento del menor; y en muchos casos la evolución de los trastornos depresivos de inicio temprano forma un continuo con el establecimiento de trastornos afectivos en etapas adultas.

Asimismo, la evidencia clínica ha demostrado que los trastornos depresivos en general, y en especial en niños y adolescentes, tienen una génesis multifactorial que no es explicada en su totalidad por los factores genéticos constituyentes del individuo, sino que abarca el medio ambiente en el que se vive, llámese ambiente familiar, escolar, social y sus múltiples variables culturales, morales y económicas.

En cuanto a los factores genéticos asociados al desarrollo de trastornos depresivos, aproximadamente una tercera parte del riesgo es hereditario. Sin embargo los estudios científicos aún no han identificado el gen o la serie de genes que causan específicamente la depresión. A pesar de ello, se han empezado a reconocer una serie de variaciones en dichos genes, que pueden incrementar el riesgo para desarrollar diversas formas de depresión o plantear vulnerabilidades individuales hacia los estresores de la vida diaria.

En este sentido, el polimorfismo del gen que codifica la región promotora del transportador de serotonina es el que se ha señalado de manera consistente en diversos estudios. Lo anterior se ha asociado a una disminución de la síntesis y velocidad de la neurotransmisión serotoninérgica, en respuesta a diversos estímulos estresantes.

Sin embargo, todavía faltan más estudios genéticos, con la suficiente fuerza y consistencia para implicar más regiones específicas en el genoma humano que señalen susceptibilidad para la depresión.

De manera más sólida, la evidencia en este trabajo ha señalado las diversas alteraciones en los sistemas de neurotransmisores en el sistema nervioso central y su asociación con los trastornos depresivos en niños y adolescentes. En forma sumatoria, los estresores ambientales en conjunto con el genotipo van a determinar diversas modulaciones en los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico asociadas a los trastornos depresivos.

Estas variables anteriormente citadas van a determinar cambios neuroendocrinos asociados en forma significativa a la fisiopatología de la depresión. De estos, los cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal son los que han sido más relacionados con dicha condición. La evidencia expuesta en este trabajo ha demostrado un aumento en la actividad de dicho eje neuroendocrino en niños y adolescentes con depresiones e historias de abuso o maltrato infantil.

No menos importante, el ambiente o dinámica familiar ha demostrado su asociación como factor de riesgo o protector en la génesis de los trastornos depresivos en la infancia y adolescencia. De ellos, tal y como lo postularon teóricos psicoanalíticos décadas atrás, es la relación de la diada madre-hijo (o su sustituto) la que juega un papel preponderante en el establecimiento de un afecto seguro o no, y su impronta será determinante de la evolución de los trastornos depresivos.

En este sentido, la depresión materna ha sido asociada en forma consistente por diversos autores como un factor de riesgo para los trastornos depresivos de inicio temprano, y la evolución de la madre con dicha condición es decisiva para el pronóstico del menor.

Otro elemento asociado en forma manifiesta a la depresión en poblaciones infanto-juveniles, es la presencia de diversas formas de victimización del menor. Las conclusiones de los trabajos citados en el desarrollo de este trabajo, señalan la presencia de altas tasas de depresión mayor en niños, adolescentes y adultos expuestos a maltrato en la niñez.

Tal y como se mencionó anteriormente, la exposición a múltiples formas de victimización se relacionan con el establecimiento de una vulnerabilidad individual más generalizada, lo que es determinante para el desarrollo de trastornos depresivos.

RECOMENDACIONES

De conformidad con los objetivos y conclusiones planteados con anterioridad, y con la finalidad de guiar al clínico en la intervención temprana, así como en el enfoque terapéutico y preventivo de los trastornos depresivos en niños y adolescentes, se plantean las siguientes recomendaciones, acorde con nuestra realidad y las posibilidades de nuestro medio:

- El psiquiatra debe procurar la instrucción y actualización académica del personal de salud (médicos generales, pediatras, personal de enfermería y trabajo social) que brinda atención directa o indirecta a poblaciones infanto-juveniles, sobre las manifestaciones clínicas de la depresión de inicio temprano.
- La captación y referencia a los servicios de salud mental debe ser prioritaria y oportuna, evitando principalmente citas a largo plazo o trabas en el acceso a la atención.
- Los equipos multidisciplinarios en salud mental de cada área de salud deben incluir en sus programas de trabajo la participación, capacitación y apertura con los docentes de escuelas y colegios, para la oportuna captación, referencia y abordaje integral de aquellos niños con equivalentes depresivos y trastornos de conducta.
- El abordaje de los niños y adolescentes con trastornos depresivos por parte del psiquiatra no puede plantearse únicamente desde un enfoque biológico o psicofarmacológico, sino que debe incluir aquellas intervenciones psicodinámicas pertinentes que generen un impacto real en el ambiente familiar. Asimismo estas intervenciones no deben ser exclusivas ni delegadas únicamente en el psicólogo o el trabajador social.
- La evaluación y abordaje clínico deben incluir la captación, referencia y tratamiento de aquellas madres (o sustitutos) con sintomatología depresiva, debido al impacto en la evolución y pronóstico de aquellos niños y adolescentes deprimidos.
- La presencia de victimización en el ámbito escolar debe no solo enfocarse en la víctima de las agresiones, sino que también se debe abordar a aquel menor agresor.

- A nivel de las Áreas de Salud de la Seguridad Social, las “Clínicas del Adolescente” deberían ser coordinadas por el psiquiatra, o al menos contar con su participación, debido a que en la gran mayoría de ellas, es el médico general el único delegado.
- Realizar esfuerzos a nivel local para la ampliación del tiempo efectivo por consulta destinada a niños y adolescentes en los servicios de Consulta Externa en la Seguridad Social, debido a la naturaleza multifactorial del abordaje de algunos casos.
- Tal y como sucede en la actualidad, el Programa del Posgrado en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica debe seguir garantizando la participación de sus residentes, en rotaciones y pasantías en los servicios de hospitalización y consulta externa especializados en subpoblaciones infanto-juveniles. Lo anterior al hecho de que el abordaje inicial de éstos, recaerá de primera mano en Psiquiatras Generales.

BIBLIOGRAFÍA

Allwood, M., Bell-Dolan, D., y Husain, S. (2002) Children's Trauma and Adjustment Reactions to Violent and Nonviolent War Experiences. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41 (4), 450–457.

Álvarez, M., Jacobo, B., y Rodríguez, A. (2009) La relación entre depresión y conflictos familiares en adolescentes. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 9 (2), 205-216.

Angold A., y Costello J. (2006). Puberty and Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 919–937.

Aydin B., y Oztütüncü F. (2001). Examination of adolescents' negative thoughts, depressive mood, and family environment. *Adolescence*, 36 (141), 77-83.

Bagot R., y Meaney, M. (2010). Epigenetics and the biological basis of gene environment interactions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 752-771.

Bagot R., y Meaney M. (2010). Epigenetics and the Biological Basis of Gene-Environment Interactions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (8), 752–771.

Beardslee W., Gladstone, T., y O'Connor, E. (2012). Developmental Risk of Depression: Experience Matters. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 21, 261–278.

Bennett, D., Ambrosini, P., y Kudes, D. (2005). Gender differences in adolescent depression: Do symptoms differ for boys and girls?. *Journal of Affect Disorders*, 89, 35–44.

Birmaher, B., Williamson, D., Dahl, R., Axelson, D., Kaufman, J., Dorn, L., y Ryan, N. (2004) Clinical Presentation and Course of Depression in Youth: Does Onset in Childhood Differ From Onset in Adolescence?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43 (1), 63-70.

Birmaher, B., Brent, D., Bernet, W., Bukstein, O., y Walter, H. (2007). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46 (11), 1503-1526.

Boomsma, D., Gonneke, W., y Sullivan, P. (2008) Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *European Journal of Human Genetics*, 16, 335–342.

Bowlby, J. (1962). Defences that follow loss: Causation and function. Unpublished manuscript. Tavistock Child Development Research Unit, London.

Bowlby, J. (1969). Attachment and Loss. *Attachment*. New York: Basic Books, 172-173.

Bradley R., Binder E., y Epstein M. (2008). Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry*, 65, 190-200.

Brunstein A., Morrocco F., Kleinman M., Schonfeld I., y Gould M. (2007). Bullying, Depression, and Suicidality in Adolescents. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 46 (1), 40-49.

Byrne C., Browne G., y Roberts J. (2006). Changes in children's behavior and costs for service use associated with parents' response to treatment for dysthymia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 239-246.

Calles, J. (2007). Depression in children and adolescents. *Primary Care Clinic Office Practice*, 34, 243–258.

Calvete, E., y Cardeñoso, O. (2005). Gender Differences in Cognitive Vulnerability to Depression and Behavior Problems in Adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 33 (2), 179–192.

Cameron, N., Shahrokh, D., Del Corpo, A., Dhir, S., Szyf, M., Champagne, F. y Meaney, M. (2008). Epigenetic Programming of Phenotypic Variations in Reproductive Strategies in the Rat Through Maternal Care. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 795–801.

Carter, A., Garrity, E., Chazan, R., Little, C., y Briggs, M. (2000). Maternal Depression and Comorbidity: Predicting Early Parenting, Attachment Security, and Toddler Social-Emotional Problems and Competencies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40 (1), 348-357.

Caspi, A., Sugden, K., y Moffitt, T. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 (5631), 386–389.

Champagne, F., Francis, D., Mar, A., y Meaney, M. (2003). Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiology & Behavior*, 79, 359-371.

Champagne, F., y Meaney, M. (2007). Transgenerational Effects of Social Environment on Variations in Maternal Care and Behavioral Response to Novelty. *Behavioral Neuroscience*, 121 (6), 1353–1363.

Chen, L., Lawlor, D.A., y Lewis, S.J. (2008). Genetic association study of BDNF in depression: finding from two cohort studies and a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147 (6), 814–21.

Chen, L., Murad, H., Paras, M., Colbenson, K., Sattler, A., Goranson, E., y Elamin. (2010). Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Psychiatric Disorders: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Procedures*, 85 (7), 618-629.

Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Gejman, P., and Kelsoe, J. (2009). Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166, 540–556.

Clark, R., Tluczek, A., y Wenzel, A. (2003). Psychotherapy for postpartum depression: a preliminary report. *Am J Orthopsychiatry*, 73, 441-454.

Cuevas, M. y Castro, L. (2009). Efectos emocionales y conductuales de la exposición a violencia en niños y adolescentes en Colombia. *Behavioral Psychology*, 17 (2), 277-297.

D'Onofrio, B., Turkheimer, E., Emery, R., Maes, H., Silberg, J., y Eaves, L. (2007). A Children of Twins Study of parental divorce and offspring psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48 (7), 667-675.

De Kloet, E.R., Joels, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neuroscience*, 6, 463-75.

Dietz, L., Birmaher, B., Williamson, D., Silk, J., Dahl, R., y Axelson, D. (2008). Mother and Child Interactions in Depressed Children and Children at High Risk and Low Risk for Future Depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(5), 574-582.

Dunlop, B.W., y Nemeroff, C.B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 64, 327-37.

Dunn, A.J., Swiergiel, A.H., y Palamarchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotropin releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Annals of New York Academy of Science*, 1018, 25-34.

Egger, H.L., y Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology Psychiatry*, 47 (3), 313-37.

Farmer, A., Harris, T., Redman, K., Sadler, S., Mahmood, A., y McGuffin, P. (2000). Cardiff Depression Study: A sib-pair study of life events and familiarity in major depression. *British Journal of Psychiatry*, 176, 150-155.

Farmer, T.J. (2002). The experience of major depression: adolescents' perspectives. *Issues Ment Health Nurs*, 23, 567-85.

Farver, A. y Xu, Y. (2005). Community Violence, Family Conflict, and Preschoolers' Socioemotional Functioning. *Developmental Psychology*, 41 (1), 160-170.

Fekkes, M., Pijpers, F., y Verloove, P. (2004). Bullying behavior and associations with psychosomatic complaints and depression in victims. *Journal of Pediatrics*, 144, 17-22.

Feldman, R., Granat, A., y Pariente, C. (2009). Maternal Depression and Anxiety Across the Postpartum Year and Infant Social Engagement, Fear Regulation, and Stress Reactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48 (9), 919-927.

Ferguson, C., San Miguel, C., y Hartley, R. (2009). A Multivariate Analysis of Youth Violence and Aggression: The Influence of Family, Peers, Depression, and Media Violence. *Journal of Pediatrics*, 155: 904-908.

Fergusson, D., Boden, J., y Horwood, J. (2008). Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse & Neglect*, 32, 607–619.

Finkelhor, D., Ormrod, R., y Turner, H. (2007). Poly-victimization: A neglected component. *Child Abuse & Neglect*, 31, 7–26.

Finkelhor, D., Turner, H., Hamby, S., y Ormrod, R. (2011) Polyvictimization: Children's Exposure to Multiple Types of Violence, Crime, and Abuse. United States of America Department of Justice, Office of Justice Programs. October 2011 Bulletin. (www.ojp.usdoj.gov)

Finkelhor, D., Turner, H., Ormrod, R., y Hamby, S. (2010). Trends in Childhood Violence and Abuse Exposure Evidence From 2 National Surveys. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(3), 238-242.

First, M., Frances, A., y Pincus, H. (2005) *Guía de Uso del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Texto Revisado*. (1ª Edición) Barcelona, España: Masson.

Forman, D., O'Hara, M., Stuart, S., Gorman, L., Larsen, K., y Coy, K. (2007). Effective treatment for postpartum depression is not sufficient to improve the developing mother-child relationship. *Development and Psychopathology*, 19, 585-602.

Fowler, P., Tompsett, C., Braciszewski, J., Jacques, A., y Balter, B. (2009). Community violence: A meta-analysis on the effect of exposure and mental health outcomes of children and adolescents. *Development and Psychopathology*, 21, 227–259.

Freud, S. (1905). Three essays on the theory of sexuality. (Ed. and Trans.), *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud*. London: Hogarth Press.

Garber, J. (2006). Depression in Children and Adolescents Linking Risk Research and Prevention. *American Journal of Preventive Medicine*, 31, 104–125.

Gavin, A., Walton, E., Chae, D., Alegria, M., Jackson, J., y Takeuchi, D. (2010). The associations between socio-economic status and major depressive disorder among Blacks, Latinos, Asians and non-Hispanic Whites: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology. *Psychological Medicine*, 40, 51–61.

Ge, X., Natsuaki, M., y Conger, R. (2006). Trajectories of depressive symptoms and stressful life events among male and female adolescents in divorced and nondivorced families. *Development and Psychopathology*, 18 (1), 253-73.

Gilbert, R., Spatz, W., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., y Staffan, J. (2008). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet*, 8, 1-13.

Gilman, S., Kawachi, I., Fitzmaurice, G., y Buka, S. (2002). Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *International Journal of Epidemiology*, 31, 359-367.

Gilman, S., Kawachi, I., Fitzmaurice, G., y Buka, S. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychological Medicine*, 33, 1341–1355.

Gilman, S., Kawachi, I., Fitzmaurice, G., y Buka, S. (2003). Family Disruption in Childhood and Risk of Adult Depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 939–946.

Goldman, S. (2012). Developmental Epidemiology of Depressive Disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 21, 217–235.

Goodyer, I., Herbert, J., Tamplin, A. y Altham, P. (2000). First episode major depression in adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 176, 142-149.

Green, J., McLaughlin, K., Berglund, P., Gruber, M., Sampson, N., Zaslavsky, A., y Kessler, R. (2010). Childhood Adversities and Adult Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey Replication I: Associations With First Onset of DSM-IV Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2), 113-123.

Gunlicks, M., y Weissman, M. (2008). Change in Child Psychopathology With Improvement in Parental Depression: A Systematic Review. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (4), 379-389.

Guyer, A., Kaufman, J., y Hodgdon, H. (2006). Behavioral Alterations in Reward System Function: The Role of Childhood Maltreatment and Psychopathology. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 45 (9), 1059-1067.

Hawker, D., y Boulton, M. (2000). Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A Meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41 (4), 441-455.

Herman, C., Ostrander, R. y Tucker, C. (2007). Do family environments and negative cognitions of adolescents with depressive symptoms vary by ethnic group?. *Journal of Family Psychology*, 21, 325-330.

Hettema, J. (2010). Genetics of Depression. *Focus - American Academy of Psychiatry*, 8 (3), 316-322.

Holmans, P., Weissman, M., Zubenko, G., Scheftner, W., Crowe, R, y DePaulo, R. (2007). Genetics of Recurrent Early-Onset Major Depression (GenRED): Final Genome Scan Report. *American Journal of Psychiatry*, 164 ,248–258.

Hoyos, Z., Lemos, H., y Torres, G. (2012). Factores de riesgo y de protección de la depresión en los adolescentes de la ciudad de Medellín. *International Journal of Psychological Research*, 5 (1), 109-121.

Kaufman, J., Plotsky, P., y Nemeroff, C. (2000). Effects of Early Adverse Experiences on Brain. *Biological Psychiatry*, 48, 778–790.

Kelly, J. (2000). Children's Adjustment in Conflicted Marriage and Divorce: A Decade Review of Research. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 137-142.

Kendler, K., Myers, J., y Prescott, C. (2005). Sex Differences in the Relationship Between Social Support and Risk for Major Depression: A Longitudinal Study of Opposite-Sex Twin Pairs. *American Journal of Psychiatry*, 162, 250–256.

Kendler K., Kuhn, J., y Vittum, J. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (5), 529–35.

Kennard, B., Hughes, J., y Stewart, S. (2008). Maternal Depressive Symptoms in Pediatric Major Depressive Disorder: Relationship to Acute Treatment Outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (6), 694–699.

Keren, M., y Tyano, S. (2006). Depression in Infancy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15: 883–897.

Levinson, D., Evgrafov, O., and Knowles, J. (2007). Genetics of Recurrent Early-Onset Major Depression (GenRED): Significant Linkage on Chromosome 15q25-q26 After Fine Mapping With Single Nucleotide Polymorphism Markers. *American Journal of Psychiatry*, 164, 259–264.

Lewis, C., Simons, A., Nguyen, L., Murakami, J., Reid, M., y Silva, S. (2010). Impact of Childhood Trauma on Treatment Outcome in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(2), 132–140.

Lopez, S., Janssens, A., y Gonzalez, L. AM. (2008). Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 13 (8), 772–85.

Luby, J., Heffelfinger, A., Mrakotsky, C., Hessler, M., Brown, K., y Hildebrand, T. (2002). Preschool Major Depressive Disorder: Preliminary Validation for Developmentally Modified DSM-IV Criteria. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41 (8), 279–285.

Luby J, Mrakotsky C, Heffelfinger A, Brown K, Hessler M, and Spitznagel Edward. Modification of DSM-IV Criteria for Depressed Preschool Children. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160: 1169–1172.

Luby, J., Heffelfinger, A., y Mrakotsky, C. (2003). The clinical picture of depression in preschool children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42 (3), 340–348.

Lynch, M. (2003). Consequences of Children's Exposure to Community Violence. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 6 (4), 264–274.

Magana, A., Goldstein, M., Karno, M., Miklowitz, D., Jenkins, J., y Falloon, I. (1986). A brief method for assessing expressed emotion in relatives of psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 17, 203–212.

Margolin, G., y Gordis, E. (2004). Children's Exposure to Violence in the Family and Community. *Journal of the American Psychological Society*, 13 (4), 152–155.

Martinowich, K., Manji, H., y Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Natural Neuroscience*, 10, 1089-1093.

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2012). Política Nacional de Salud Mental 2012 – 2021. San José, Costa Rica. (www.ministeriodesalud.go.cr)

Ministerio de Sanidad y Política Social, España. (2009). Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia.

Murray, L., Cooper, P., Wilson, A., y Romaniuk, H. (2003). Controlled trial of the short-and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression: II. Impact on the mother-child relationship and child outcome. *British Journal of Psychiatry*, 182, 420-427.

Murray, L., Arteche, A., y Fearon, P. (2011). Maternal Postnatal Depression and the Development of Depression in Offspring Up to 16 Years of Age. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 50 (5), 460–470.

Najman, J., Hayatbakhsh, M., Clavarino, A., Bor, W., O’Callaghan, M., y Williams, G. (2010). Family Poverty Over the Early Life Course and Recurrent Adolescent and Young Adult Anxiety and Depression: A Longitudinal Study. *American Journal of Public Health*, 100, 1719–1723.

Nanni, V., Uher, R., Danese, A. (2012). Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169, 141-151.

Natsuaki, M., Klimes, B., Ge, X., Shirtcliff, E., Hastings, P., y Zahn, C. (2009). Early Pubertal Maturation and Internalizing Problems in Adolescence: Sex Differences in the Role of Cortisol Reactivity to Interpersonal Stress. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 38 (4), 513–524.

Natsuaki, M., Biehl, M., y Xiaojia, G. (2009). Trajectories of Depressed Mood From Early Adolescence to Young Adulthood: The Effects of Pubertal Timing and Adolescent Dating. *Journal of Research on Adolescence*, 19 (1), 47–74.

Nemeroff, C. (2008). Recent Findings in the Pathophysiology of Depression. *Focus*, 6 (1), 3-14.

Neumann, I., Wigger, A., Liebsch, G., Holsboer, F., y Landgraf, R. (1998). Increased basal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during pregnancy in rats bred for high anxiety related behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 23 (5), 449-446.

Nolan, S., Flynn, C., y Garber, J. (2003). Prospective Relations Between Rejection and Depression in Young Adolescents. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, (4), 745–755.

Ogren, M., y Lombroso, P. (2008). Epigenetics: Behavioral Influences on Gene Function, Part I. Maternal Behavior Permanently Affects Adult Behavior in Offspring. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (3), 240-244.

Ogren, M., y Lombroso, P. (2008). Epigenetics: Behavioral Influences on Gene Function, Part II: Molecular Mechanisms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47 (4), 374-378.

Organización Mundial de la Salud (2001). Informe sobre la salud en el mundo. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Ginebra, Suiza.

Organización Mundial de la Salud (2009). Prevención del maltrato infantil: Qué hacer, y cómo obtener evidencias.

Organización Panamericana de la Salud (2004). Situación actual de la salud mental en Costa Rica. San José, Costa Rica. Serie Análisis de Situación de Salud, No. 10.

Organización Panamericana de la Salud (2008). Informe de la Evaluación del Sistema de Salud Mental en Costa Rica utilizando el Instrumento de Evaluación para Sistemas de Salud Mental de la OMS.

Pagliaccio, D., Luby, J., Gaffrey, M., Belden, A., Botteron, K., Gotlib, I., y Barch, D. (2012). Anomalous functional brain activation following negative mood induction in children with pre-school onset major depression. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2, 256-267.

Pilowsky, D., Wickramaratne, P., Nomura, Y., y Weissman, M. (2006). Family Discord, Parental Depression, and Psychopathology in Offspring: 20-Year Follow-up. *Journal of the American Child and Adolescent Psychiatry*, 45 (4), 452-460.

Pine, D., Mogg, K., y Bradley, B. (2005). Attention Bias to Threat in Maltreated Children: Implications for Vulnerability to Stress-Related Psychopathology. *American Journal of Psychiatry*, 162, 291-296.

Putnam, F. (2003). Ten-Year Research Update Review: Child Sexual Abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42 (3), 269-278.

Rao, U., Hammen, C., y Poland, R. (2010). Longitudinal Course of Adolescent Depression: Neuroendocrine and Psychosocial Predictors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (2), 141-151.

Rice, F., Harold, G., y Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression: a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 65-79.

Rice, F., Harold, G., Shelton, K., y Thapar, A. (2006). Family Conflict Interacts With Genetic Liability in Predicting Childhood and Adolescent Depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45 (7), 841-848.

Rot, M., Mathew, S., y Charney, D. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Canadian Medical Association Journal*, 180 (3), 305-313.

Saveanu R. y Nemeroff C. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35, 51–71.

Schechter, D., y Willheim, E. (2009). Disturbances of Attachment and Parental Psychopathology in Early Childhood. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18, 665–686.

Scott, K., McLaughlin, K., Smith, D., y Ellis, P. (2012). Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective finding. *The British Journal of Psychiatry*, 200, 469–475.

Scott, K., Wolfe, D., y Wekerle, C. (2003). Maltreatment and trauma: tracking the connections in adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 12, 211–230.

Shyn, S., y Hamilton, S. (2010). The Genetics of Major Depression: Moving Beyond the Monoamine Hypothesis. *Psychiatric Clinics of North America*, 33, 125–140.

Silk, J., Ziegler, M., Whalen, D., Dahl, R., Ryan, N., y Dietz, L. (2009). Expressed Emotion in Mothers of Currently Depressed, Remitted, High-Risk and Low-Risk Youth: Links to Child Depression Status and Longitudinal Course. *Journal of Clinic Child and Adolescent Psychology*, 38(1), 36–47.

Spitz, R. (1946). Anaclitic depression. *Psychoanalytic Study of the Child*, 2, 313-342.

Stalets, M., y Luby, J. (2006). Preschool depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 899–917.

Stein, D., Williamson, D., Birmaher, B., Brent, D., y Kaufman, J. (2000). Parent–Child Bonding and Family Functioning in Depressed Children and Children at High Risk and Low Risk for Future Depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1387-1395.

Stroud, L., Papandonatos, G., Williamson, D., y Dahl, R. (2011). Sex differences in cortisol response to Corticotropin Releasing Hormone challenge over puberty: Pittsburgh Pediatric Neurobehavioral Studies. *Psychoneuroendocrinology*, 36 (8), 1226–1238.

Sullivan, P., Neale, M., y Kendler, K. (2000). Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1552–1562.

Tamayo, J., y Díaz B. (2008). Consecuencias Neurobiológicas del Trauma o Maltrato en la Niñez y su Tratamiento (Enfoque en Depresión Mayor). *Informes Psicológicos*, 10 (11), 159-171.

Thapar, A., y Rice, F. (2006). Twin Studies in Pediatric Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 869–881.

Todd, R. y Botteron, K. (2002). Etiology and genetics of early-onset mood disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 11, 499-518.

Tully, E., Iacono, W., y McGue, M. (2008). An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165, 1148-1154.

Twenge, J., y Nolen, S. (2002). Age, Gender, Race, Socioeconomic Status, and Birth Cohort Differences on the Children's Depression Inventory: A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 111 (4), 578-588.

Valdés, A. (2007). Familia y desarrollo: intervenciones en terapia familiar (1ª edición). México: Editorial Manual Moderno.

Van Voorhess, B., Paunesku, D., y Gollan, J. (2008). Predicting Future Risk of Depressive Episode in Adolescents: The Chicago Adolescent Depression Risk Assessment (CADRA). *Annals of Family Medicine*, 6, 503-511.

Vázquez, P., Ordóñez, F., Strausz, S., Arredondo, A., Lara, N., Bermúdez, P., Coronado (2004). Estudio de las diferencias en la depresión de adolescentes que viven en la calle y los que viven con una familia. *Episteme*, 1, 1-4.

Weaver, C., Cervoni, N., y Champagne, F. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7 (8), 847-854.

Weir, J., Zakama, A., y Rao, U. (2012). Developmental Risk I: Depression and the Developing Brain. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 21, 237-259.

Weissman, M., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Warner, V., Pilowsky, D., y Verdeli, H. (2006). Offspring of depressed parents. 20 years later. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1001-1008.

Weissman, M., Pilowsky, D., Wickramaratne, P., Talati, A., Fava, M., Hughes, C., y Garber, J. (2006). Remissions in Maternal Depression and Child Psychopathology: A STAR*D-Child Report. *Journal of the American Medical Association – JAMA*, 295 (12), 22-29.

Weller, E., Weller, R., y Danielyan, A. (2004). Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. (3ª ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.

Weller, E., Kloos, A., Joon, K., y Weller, R. (2006). Depression in Children and Adolescents: Does Gender Make a Difference?. *Current Psychiatry Reports*, 8, 108-114.

Young, C., LaMontagne, L., Dietrich, M., y Wells, N. (2012). Cognitive Vulnerabilities, Negative Life Events, and Depressive Symptoms in Young Adolescents. *Archives of Psychiatric Nursing*, 26 (1), 9-20.

Zalsman, G., Brent, D., y Weersing, R. (2006). Depressive Disorders in Childhood and adolescence: An Overview Epidemiology, Clinical Manifestation and Risk Factors. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 827-841.

Zalsman, G., Oquendo, M., y Greenhill, L. (2006). Neurobiology of Depression in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 15, 843-868.