

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

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: MANEJO
FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO DEPRESIVO EN
LA PERSONA ADULTA CON OBESIDAD.**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios del Posgrado de Psiquiatría para optar
por el grado y título de Especialista en Psiquiatría

SUSTENTANTE: OSCAR ALFARO ARGÜELLO

TUTOR: Roberto Chavarría Bolaños

LECTOR: Jorge Bolaños Gonzáles

San José, Costa Rica. Noviembre 2023

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: MANEJO FARMACOLÓGICO DEL
TRASTORNO DEPRESIVO EN LA PERSONA ADULTA CON OBESIDAD.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar al grado de Médico Especialista
en Psiquiatría

OSCAR ALFARO ARGÜELLO
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2023

DEDICATORIA

Este trabajo es la culminación de varios años de residencia, la cual ha sido grata para mí.

Agradezco a mis padres, hermanas y sobrina por ser un bastión de apoyo cuando las aguas no eran calmas, por brindarme consuelo en momentos de duda y por celebrar mis logros siempre con amor.

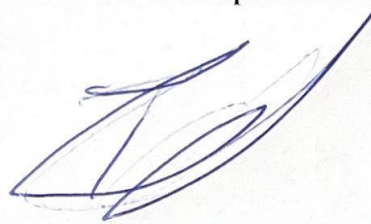
Agradezco a mis compañeros de residencia, por el acompañamiento y dedicación que llevamos juntos en este proceso de formación. Asimismo, agradezco a mis profesores quienes han impartido su conocimiento sin recelo y, con sus enseñanzas elevan la calidad de esta profesión.

Finalmente, agradezco a los numerosos pacientes que tuve bajo mi cuidado; a ellos humildemente, les doy las gracias por permitirme desarrollarme como médico especialista y como humano.

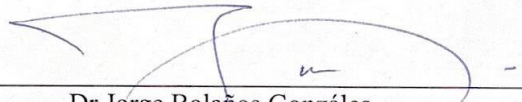
Esta tesis fue aceptada por la Subcomisión de la Especialidad de Psiquiatría del Programa de Posgrados en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría



Dr Roberto Chavarría Bolaños
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace
Coordinador de la especialidad de Psiquiatría.



Dr Roberto Chavarría Bolaños
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace
Tutor de tesis



Dr Jorge Bolaños González
Médico Especialista en Psiquiatría
Lector de Tesis



Oscar Alfaro Argüello
Sustentante

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	viii
RESUMEN	x
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Antecedentes	14
1.2. Justificación	15
1.3. Planteamiento del problema	16
1.4. Objetivo general	16
1.5. Objetivos Específicos	16
2. METODOLOGÍA.....	18
3. MARCO TEÓRICO	20
3.1. Obesidad	20
3.1.1 Epidemiología de la Obesidad	22
3.1.2 Teorías explicativas sobre la obesidad.....	23
3.1.3 Tratamiento.....	24
3.2. Depresión	25
3.2.1 Epidemiología.....	27
3.2.2 Curso de la enfermedad	29
3.2.3 Teorías explicativas de la depresión	29
3.2.4 Tratamiento.....	31
3.3. Mecanismos fisiopatológicos entre la obesidad y la depresión	34
3.3.1. Teoría de la inflamación	34

3.3.2. Afectación enzimática por la inflamación	36
3.3.3. Teoría del microbiota intestinal	37
3.3.4 Teoría del eje HHA.....	37
3.3.5. Teoría Hormonal.....	38
3.3.6. Teoría Estructural	38
3.4. Relación entre obesidad, depresión y los subtipos de depresión	39
3.5. Cambios farmacocinéticos asociados a la obesidad.....	42
3.5.1. Composición corporal.....	42
3.5.2. Absorción.....	43
3.5.3. Volumen de distribución.....	43
3.5.4. Metabolismo y excreción.....	43
3.6. Manejo farmacológico	44
3. 6.1. Antidepresivos	44
3.6.2 Depresión Resistente.....	51
3.7. Tratamientos Alternativos.....	53
8. DISCUSIÓN	56
9.CONCLUSIONES	58
10.REFERENCIAS.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Principales complicaciones de a obesidad	20
Tabla 2 Clasificación del índice de masa corporal según OMS	22
Tabla 3 Criterios Diagnósticos de Episodio Depresivo según DSM-5.....	25
Tabla 4 Especificadores de la depresión	26
Tabla 5 Incidencia depresión en Costa Rica	27
Tabla 6 Tipos de antidepresivos y sus diferentes características en mecanismos de acción y perfil de efectos adversos.....	32
Tabla 7 Antidepresivos y su efecto en el peso según el tiempo de uso	47
Tabla 8 Remisión de síntomas depresivos según el antidepresivo usado en un paciente obeso	49

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona Liberadora De Adrenocorticotropina

ADN: Ácido Desoxirribonucleico.

BDNF: Factor Neuronal De Crecimiento Derivado Del Cerebro.

CA: Circunferencia Abdominal

CCSS: Caja Costarricense Del Seguro Social

CRH: Hormona Liberadora De Corticotropina.

DSM 5: Manual Diagnóstico Y Estadístico De Trastornos Mentales.

HHA: Hipotálamo Hipófisis Adrenal

HHA: Hipotálamo Hipófisis Adrenal.

IDO: Indolamina 2,3 Dioxigenasa.

IL-6: Interleucina 6

IMAO: Inhibidores De La Enzima Monoamina Oxidasa.

IMC: Índice De Masa Corporal

IRND: Inhibidores De Recaptura De Noradrenalina Y Dopamina.

IRSN: Inhibidores Recaptura Serotonina Y Norepinefrina.

ISRN: Inhibidores Selectivos Recaptura Norepinefrina.

ISRS: Inhibidores Selectivos Recaptura Serotonina

OMS: Organización Mundial De La Salud

OMS: Organización Mundial De La Salud

RCTS: Randomized Controlled Trials

SNC: Sistema Nervioso Central.

TCA: Trastornos De Conducta Alimentaria

TNF: Factor De Necrosis Tumoral

RESUMEN

La depresión y la obesidad son dos padecimientos considerados problemas de salud pública debido a su alta prevalencia mundial. Durante años, se ha sugerido una relación bidireccional entre ambas patologías, la cual se ha comprobado principalmente para el subtipo de depresión atípica. Asimismo, ambos padecimientos comparten elementos ambientales como la exclusión social y pobres oportunidades de desarrollo socioeconómico, lo que les añade vulnerabilidad y dificulta su acceso al tratamiento adecuado. A nivel biológico, ambas patologías comparten alteraciones similares, manteniendo un proceso inflamatorio crónico, alteración del eje HHA con predominio de hipercortisolemia y, a nivel molecular, procesos enzimáticos que favorecen la neurotoxicidad.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la depresión comórbida con obesidad, la mayoría de las guías de tratamientos no son claras en su manejo, y varios estudios tienen a excluir a estas poblaciones de sus investigaciones. Aunado a esto, las poblaciones con depresión y obesidad comórbida presentan un porcentaje mayor de respuesta parcial o ineficiente a los antidepresivos en contraposición con controles que tienen pesos normales.

Los antidepresivos provocan cambios en el peso en diferentes medidas. En el caso del Bupropion, fue el único relacionado con pérdida de peso. Los IRSN son considerados neutros, mientras que los ATC o IMAOs y la Mirtazapina no son recomendados debido a que causan aumento de peso. En el caso de los ISRS, la mayoría se describe con aumentos ligeros que no traducen una significancia clínica, a excepción de la Paroxetina.

Considerando la efectividad de los antidepresivos en personas con obesidad, los estudios favorecen el uso de Bupropión en monoterapia o en combinación con Naltrexona. También, los medicamentos IRSN de liberación prolongada son considerados efectivos. Por otro lado, los ISRS no han mostrado ser efectivos en pacientes obesos, y su efectividad parece disminuir a medida que aumenta la adiposidad de la persona. En el caso de depresiones de difícil manejo, cuando se busca una estrategia de aumento farmacológico, los más recomendados son Aripiprazol, Brexpiprazol o Lamotrigina.

Finalmente, la recomendación es un tratamiento integral donde se aborden ambos padecimientos desde cambios en estilos de vida hasta el uso de la farmacoterapia, siendo la combinación de Bupropión con Naltrexona la recomendación más favorecedora para el tratamiento de ambas patologías.

Palabras Clave: *Obesidad, Depresión, Antidepresivos, Manejo Farmacológico.*

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad y la depresión son dos enfermedades crónicas clasificadas como epidemias globales (Cao et al., 2022) debido a su alta prevalencia mundial. Muchos individuos que viven con ambos padecimientos experimentan numerosas comorbilidades médicas que afectan negativamente su calidad y expectativa de vida. Además, estos pacientes presentan situaciones sociales y económicas desfavorables y, en general, cuentan con acceso deficiente a la salud (Jantarathoai et al., 2016). En esta introducción se explorará la interrelación entre la obesidad y la depresión, los factores biopsicosociales que los relacionan, el impacto en la calidad de vida y las estrategias de intervención y manejo.

La obesidad es una enfermedad médica conceptualizada con la presencia de un IMC mayor a 30 kg/m², reflejando un desbalance en la composición corporal con un predominio del tejido adiposo. Además, esta condición cursa con numerosas comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, como diabetes e hipertensión y es más propensa a algunos tipos de cáncer. Es por esto por lo que se observa una disminución de la expectativa de vida de 5 a 20 años (Blüher, 2019). Desde la década de los 80's, la prevalencia de la obesidad ha venido incrementando de forma global. Actualmente, un 10 % de la población mundial, es decir, aproximadamente 650 millones de personas, sufren de esta condición (Kaufer & Pérez, 2022).

Por su parte, la depresión es un trastorno del humor que cursa con ánimo depresivo, anhedonia, alteraciones neurovegetativas (sueño, alimentación, motivación) y alteraciones cognitivas que son predominantemente negativas (culpa, minusvalía, ideas de muerte, alteración de la memoria y concentración), así como disfunción en alguna esfera de su vida. Usualmente, sigue un curso crónico con varias recaídas a lo largo de su vida. Actualmente, se estipula que un 6 % de la población mundial, es decir, unos 250 millones de personas, viven con depresión. Esta condición es responsable de ser la segunda causa a nivel mundial de discapacidad en las personas (Otte et al., 2016).

La interrelación entre la obesidad y la depresión es bidireccional: la obesidad puede incrementar el riesgo de desarrollar depresión y viceversa. Las personas obesas tienen un 55 % más de probabilidades de desarrollar depresión a lo largo de su vida, mientras que aquellas con depresión tienen un 58 % más de riesgo de volverse obesas. Esto es importante porque orienta las estrategias para el tratamiento y la prevención en la población afectada (Luppino et al., 2010).

Determinantes biopsicosociales

A nivel social, en el caso las personas con obesidad suelen enfrentar discriminación desde edades tempranas por no cumplir los estándares de apariencia física, desarrollan una percepción negativa de su autoimagen. Crecen como jóvenes con baja autoestima, y, de hecho, se ha relacionado que la población joven obesa presenta alta exposición a negligencia y abuso físico y sexual. Al crecer, el panorama no es alentador, ya que, al igual que las personas que sufren de depresión, tiende a experimentar aislamiento social, tienen menos oportunidades de desarrollo profesional y económico y suelen adoptar hábitos de vida poco saludables, como dietas poco nutritivas, uso de sustancias, aislamiento social y sedentarismo (Stunkard et al., 2002).

Dentro de los factores ambientales, se ha detectado que a nivel urbano hay cada vez menos espacios de esparcimiento, lo que favorece el aislamiento social, el hacinamiento y disminuye la actividad física, contribuyendo así a la depresión y la obesidad (Sequeira et al., 2022). De hecho, un estudio colombiano encontró que caminar menos de 5 mil pasos al día se relaciona con obesidad y depresión, concluyendo que la mayoría de la población no llega a esta cifra. Además, las dietas han experimentado cambios, proliferando las dietas de tipo hipercalórico. Otro factor importante es el grado estrés diario en la vida de las personas, con labores cada vez más cargas de funciones y jornadas más extensas de trabajo, lo que deja poco espacio para el desarrollo de proyectos personales y el autocuidado, sin mencionar que el adquirir dietas balanceadas implican mayores gastos económicos, ya que se trata de productos no producidos de forma masificada y, por lo tanto, con un costo más elevado (Miranda et al., 2019).

Ambas enfermedades presentan componente significativo de heredabilidad, el cual

no es modificable. Por otro lado, existen cambios a nivel epigenético que dependen de las condiciones sociales y ambientales en las que el individuo está inmerso. Como se ha observado en los apartados anteriores, las circunstancias de estos individuos no suelen ser favorables, por lo que es importante considerar los cambios epigenéticos como causa de activación de la patogénesis de ambos padecimientos (Stunkard et al., 2002).

Tanto la obesidad como la depresión muestran alteraciones del eje HHA, mostrando una resistencia al cortisol, estados de hiperglucemia y un estado inflamatorio crónico. Cuando en ambas enfermedades convergen, se observa un desbalance de la proporción de hormonas anorexígenas / orexígenas que favorecen las señales de alimentación a nivel del hipotálamo promoviendo así la obesidad (Capuron et al., 2017).

Políticas de Salud Pública y Estrategias de Prevención

Las políticas de salud pública desempeñan un papel fundamental en la prevención y el manejo de la obesidad y la depresión. La implementación de programas que promuevan la nutrición saludable y la actividad física es vital. Asimismo, es importante la creación de políticas que aborden las causas subyacentes de la obesidad y la depresión, como la pobreza, la educación y el acceso a cuidados de salud (Díaz et al., 2018).

La educación pública es esencial para cambiar las percepciones y reducir el estigma asociado con ambas condiciones. Los programas escolares que fomentan hábitos alimenticios saludables y actividad física pueden contribuir a prevenir la obesidad desde una edad temprana. Además, la capacitación a profesionales de la salud para reconocer y tratar la depresión coexistente con la obesidad puede mejorar los resultados para los pacientes (Díaz et al., 2018).

Intervenciones Clínicas

Las intervenciones clínicas para la obesidad a menudo requieren un enfoque combinado que incluye cambios en el estilo de vida, como adoptar una dieta balanceada, la prescripción de ejercicio, terapia conductual y en algunos casos el uso de fármacos o la resolución quirúrgica bariátrica (Díaz et al., 2018). En este documento, se realiza una revisión con el objetivo de identificar las estrategias farmacológicas más apropiadas para esta población de pacientes.

1.1. Antecedentes

En Costa Rica, no se cuentan con guías de manejo específicas para la obesidad o la depresión en la población adulta. Las únicas publicaciones encontradas están dirigidas al manejo de estas patologías por separado y en población pediátrica.

Revisando la bibliografía nacional, se encontró un estudio que realizó una valoración del perfil antropométrico y la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población adulta que habita en zonas urbanas. Se observó que, en comparación con los registros de la OMS que muestran una prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel mundial del 35 %, en Costa Rica la cifra asciende a un 68 % (Gomez & Quesada, 2020). Por otro lado, una investigación nacional sobre la epidemiología de la depresión en el país concluye que en Costa Rica no hay estudios de la incidencia del trastorno depresivo en la población costarricense. Los únicos datos provienen de los reportes que acumula el Ministerio de Salud Pública tras el llenado de boletas epidemiológicas al hacerse el diagnóstico de depresión, ya que esta es una enfermedad de notificación obligatoria; según estos datos, la prevalencia estimada fue de 1.08 % en el 2014 y luego en el 2017 ascendió a 1.14 % (Sequeira et al., 2022).

En el Hospital Nacional de Salud Mental, existen dos tesis que esbozan una relación entre la obesidad y la psicopatología. Por ejemplo, en su tesis sobre los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA), Vargas-Baldares hace la distinción de que la obesidad no es per se un TCA, pero reconoce que su presencia conlleva a una afectación a nivel físico y psicosocial en el individuo. Por ende, la obesidad puede "ser consecuencia de un trastorno o de su tratamiento", y también plantea que puede influir en la psicopatología de algunos trastornos sugiriendo una posible relación bidireccional entre estos (Vargas Baldares, 2018). Por otro lado, Segura en su tesis propone que la obesidad es frecuente en pacientes esquizofrénicos debido al "estilo de vida sedentario, apatía, aislamiento y dieta inadecuada" (Segura, 2009). Aunque habla específicamente de esquizofrenia, estos síntomas son también compartidos por personas con depresión (Segura, 2009).

A nivel internacional, las guías de obesidad hacen poca o nula mención a la comorbilidad afectiva. Una ligera excepción se observa en la guía de manejo de obesidad del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde únicamente se hace mención de que la depresión

es una comorbilidad posible y, si se sospecha la presencia de esta, se recomienda referir a psiquiatría o psicología (Instituto Mexicano de seguro social, 2018). Por otro lado, la guía de tratamiento de trastornos del humor de Nueva Zelanda incluye un apartado sobre las comorbilidades médicas, en el cual describe que la obesidad es común en los pacientes con trastornos afectivos y la justifica debido a episodios de hiperfagia y sedentarismo que se presentan durante un episodio depresivo activo (Malhi & Basset, 2015).

Finalmente, a nivel nacional, sí se cuenta con un documento que establece una relación entre la obesidad y la psicopatología. Este documento es la guía de la CCSS para pacientes obesos que serán sometidos a cirugía bariátrica. En dicho documento se menciona que cuadros como la depresión y la bipolaridad están ampliamente relacionados con la obesidad (Caja Costarricense del Seguro Social, 2021).

1.2. Justificación

La obesidad y la depresión son enfermedades crónicas con prevalencias de 600 millones y 350 millones, respectivamente, por lo que son generalmente consideradas problemas de salud pública (Mulugeta et al., 2018). La presencia de alguna o incluso ambas de estas enfermedades en un individuo genera disfunción económica, social, laboral e interpersonal, y en general, existe una percepción de mala calidad de vida (Alonso & Olivos, 2020).

Debido a la alta concurrencia entre ambas, se ha propuesto que ambas patologías pueden estar interrelacionadas y que existe una relación bidireccional (Alves et al., 2019); sin embargo, en otros estudios, hay opiniones contradictorias (Mulugeta et al., 2018). Lo que sí ha sido notable es que una gran cantidad de los pacientes que no remiten o no responden al tratamiento antidepressivo son obesos (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

Finalmente, en estudios comparativos sobre el uso de antidepressivos y el seguimiento de la respuesta de los individuos tras un episodio depresivo, se observó que el cuidado médico era de menor calidad en las personas con obesidad que en sus contrapartes con pesos normales en cuestión de manejo de episodios depresivos (Bourdieu & Arterburn, 2013).

1.3.Planteamiento del problema

Existe poca información y estudios sobre el manejo de la depresión en la población con obesidad comórbida. La mayoría de los estudios revisados en este documento finaliza con el estribillo “se recomienda ampliar más estudios” o “no existe información suficiente sobre el tema para hacer una recomendación”. Aunado a esto, se plantea un problema importante, y es que los estudios que se emplean para elaborar la mayoría de las guías de manejo de depresión en adultos se sirven de los resultados RCTS que, con frecuencia hacen exclusión de pacientes con comorbilidades como la obesidad, dejando aún más oscuridad (Puzhko et al., 2021).

Lo planteado anteriormente genera la siguiente pregunta:

¿La evidencia actual del manejo farmacológico antidepresivo brinda adecuadas recomendaciones para el manejo de la depresión en el paciente que sufre de depresión y también de obesidad de manera comórbida?

1.4.Objetivo general

Analizar el rol de los antidepresivos como estrategia farmacológica para el paciente con depresión y obesidad comórbida.

1.5. Objetivos Específicos

1. Definir los conceptos de obesidad y depresión, así como la epidemiología de cada una de estas enfermedades mencionar fisiopatología general de cada padecimiento.
2. Revisar estudios bibliográficos nacionales e internacionales sobre obesidad y depresión y su posible relación.
3. Relacionar la influencia entre la obesidad y la depresión comórbidas y su implicación en el manejo del trastorno depresivo.
4. Valorar el rol de los subtipos de depresión y su relación con la obesidad.
5. Describir los mecanismos fisiopatológicos atribuidos a la depresión y obesidad comórbida.
6. Identificar los cambios farmacocinéticos esperables de la población adulta con obesidad.

7. Discutir la evidencia sobre el uso de antidepresivos en personas con depresión y obesidad comórbida.
8. Mencionar las opciones farmacológicas terapéuticas más recomendadas en casos de depresión resistente al tratamiento considerando la variable del peso.
9. Citar opciones farmacológicas alternativas con aparente potencial antidepresivo o tratamientos de combinación que se han sugerido para el manejo de depresión y obesidad.

2. METODOLOGÍA

Este documento se elaboró mediante una estrategia de revisión bibliográfica de tipo panorámica o "scooping", con el objetivo de identificar la evidencia actual disponible sobre el tema planteado en la justificación y planteamiento del problema de este documento.

Se implementó la estrategia PICO para la selección de los estudios. Los participantes de los estudios utilizados eran adultos con edades que comprenden entre los 18 y los 65 años que presentaban síntomas depresivos activos o tenían historia de episodios depresivos recurrentes. La objetivación de estos síntomas se acredita mediante el uso de escalas como PHQ-9, Beck, Hamilton o Montgomery. Además, estos participantes debían presentar de forma comórbida obesidad o sobrepeso según los criterios de la OMS.

Las intervenciones de los estudios utilizados buscaban establecer la efectividad de los diferentes antidepresivos utilizados en la remisión de los síntomas depresivos y valorar el pronóstico de la exposición a dichos fármacos en relación con el peso de los participantes.

Las comparaciones se realizaron entre las diferentes clases de antidepresivos y también con controles con trastorno depresivo, pero con pesos normales. Además, se comparó el manejo farmacológico versus la intervención no farmacológica, como ejercicio, dieta y terapia cognitivo-conductual.

Los resultados se buscaron con el propósito de encontrar la terapia antidepresiva más apropiada basada en la efectividad y el menor aumento de peso en las personas con depresión y obesidad, según la evidencia actual.

En la búsqueda de material bibliográfico se utilizaron textos en español e inglés, obtenidos a través de una búsqueda virtual de artículos en plataformas como PubMed, ScienceDirect, Google y Google académico, Springerlink, Elsevier, Scielo, Dynamed y Repositorio de tesis del BINASSS de la CCS. También se usaron los servicios de la Biblioteca Médica Dr. Gonzalo González Murillo del Hospital Nacional de Salud Mental. La recopilación de estos documentos se realizó en los meses de agosto a octubre del 2023.

Criterios de inclusión: Se incluyeron estudios tipo revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios clínicos publicados en los últimos 22 años. Los estudios debían ser

en adultos, estar en inglés o español y relacionarse con la terapéutica farmacológica de antidepresivos en personas con obesidad comórbida.

Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios realizados en poblaciones de menores de edad o adultos mayores, artículos en idiomas diferentes al español o inglés. No se incluyeron comorbilidades médicas como diabetes o hipertensión, tampoco se usaron comorbilidades como psicosis, trastornos de conducta alimentaria, abuso de sustancias y estudios centrados en bipolaridad.

Criterios de búsqueda:

- Depression AND/OR Obesity/ Overweight
- Antidepressants AND Obesity/Overweight
- Pharmacotherapy AND Depression AND Obesity
- Depression AND Inflammatory AND Obesity

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Obesidad

La obesidad, de forma general, es vista como un padecimiento multifactorial donde se atribuye un desequilibrio entre el gasto y la ingesta energética (Segura, 2009). Sin embargo, dicho enunciado puede considerarse una sobre implicación. Según la OMS, la obesidad se define como una acumulación excesiva de tejido adiposo que es perjudicial para la persona, y como se estableció anteriormente, surge de un desequilibrio en el gasto energético, pero la complejidad radica en que está ligada con la interacción entre genes y ambiente en el que está sujeto (Horwitz & Pérez, 2022).

Es importante resaltar que la obesidad está relacionada con numerosas afecciones físicas en casi todos los sistemas del organismo (ver Tabla1) (Díaz et al., 2018). Además, tiene la particularidad de que se establece de forma lenta, lo que a menudo lleva a que se normalice e ignore (Horwitz & Pérez, 2022). La falta de intervenciones preventivas o correctivas sobre la obesidad en las personas se ha relacionado con una disminución de la expectativa de vida de entre 5 a 10 años de vida (Blüher, 2019).

Tabla 1

Principales complicaciones de la obesidad

Sistema	Patología
Cardiovascular	Cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial, eventos cerebrovasculares
Respiratorios	Apnea obstructiva, policitemia
Hepatobiliar	Esteatosis, colelitiasis
Endocrino	Diabetes Mellitus, Gota e hiperlipidemia.

Renales	Proteinuria, trombosis.
Locomotor	Osteoartrosis, espolón calcáneo, dolores lumbares.
Neoplasias	Endometria, mama
Piel	Estrías, acantosis nigricans, hirsutismo
Sexual	Complicaciones obstétricas, irregularidades menstruales, infertilidad, anovulación
Psicosocial	Pobre autoestima, discriminación social, ausentismo laboral, menor empleo, trastornos del ánimo

Nota: Esta tabla muestra las principales complicaciones médicas asociadas a la obesidad, datos fueron tomados de Díaz et al. (2018)

La definición de obesidad, como se mencionó anteriormente, implica la presencia de tejido graso excesivo que es perjudicial para la persona. En general, se considera que una persona debe tener más de un 20 % de su composición corporal en grasa (Díaz et al., 2018). Otros autores hacen especificaciones según el sexo, permitido una composición mayor del 25 % en hombres y del 35 % en mujeres (Gomez & Quesada, 2020). Para la clasificación de esta, se han usado principalmente dos instrumentos: el IMC y la medida de CC, debido a la economía y facilidad de utilizar (Gomez & Quesada, 2020).

El IMC es una relación entre el peso en kilogramos y la estatura en metro al cuadrado (Horwitz & Pérez, 2022). Se clasifica en adultos según los criterios de la OMS, como se muestra en la Tabla 2 (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018).

Tabla 2

Clasificación del índice de masa corporal según OMS

Clasificación	IMC (expresado en kg/m²)
Normal	18.5 a 24.9
Sobrepeso	25-29.9 o entre percentiles 86 -95 para edad y sexo.
Obesidad I	30-34.4 o más del percentil 95 para edad y sexo
Obesidad II	35- 39.99 más del percentil 95 pero menos del 99 para sexo y edad.
Obesidad Mórbida	Más de 40 o más del percentil 99 para edad y sexo.

En este contexto, la circunferencia abdominal se determina mediante la medición con una cinta métrica de la circunferencia de la zona abdominal del individuo. Se considera que valores de CC superiores a 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres son representativos de obesidad. Sin embargo, incluso en la población latinoamericana, se ha ajustado estos valores a niveles inferiores, llegando a ser incluso menores de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres. (Horwitz & Pérez, 2022).

Para el manejo y diagnóstico de obesidad, se recomienda el uso de IMC y CC, ya que la primera habla de la relación entre estatura y peso, mientras que la CC correlaciona más directamente la presencia del tejido graso visceral, considerado más importante en fisiopatología debido a su mayor actividad hormonalmente. (Instituto Mexicano de seguro social, 2018).

3.1.1 Epidemiología de la Obesidad

Según estimaciones de la OMS para el año 2016, aproximadamente el 13 % de la población mundial es obesa, lo que equivale a 641 millones de personas (Horwitz & Pérez,

2022), A nivel nacional, según la encuesta realizada en 2008, la prevalencia de obesidad fue del 38 %. (Gomez & Quesada, 2020). La epidemia de la obesidad ha seguido un patrón exponencial, iniciando en la década de los 70's, con un aumento inicial en países de alto y moderado ingresos, como Estados Unidos, Francia y Dinamarca entre otros. Con el tiempo, este fenómeno se ha extendido a países en vías de desarrollo, incluyendo la región latinoamericana o países del sudeste asiático. En Centroamérica, por ejemplo, se ha observado un aumento en 1 kg/m² en el IMC por década (Blüher, 2019).

3.1.2 Teorías explicativas sobre la obesidad

Genéticos: En términos generales, se considera que el proceso de la obesidad se debe a alteraciones mutagénicas, aunque algunos genes se han estudiado con importante reconocimiento. Sin embargo, la contribución genética es solo del 5 % en la génesis de la obesidad (Horwitz & Pérez, 2022,).

- Gen Ob: Encargado de la codificación de la Leptina y su receptor. En ratones que se les altera, se observa una tendencia a la obesidad.
- Gen del receptor de melanocortina MC4R: Se ha relacionado con obesidad infantil en 5% de las personas que lo tienen afectado.
- Gen Proopimelanocortina.

El fenómeno de heredabilidad del IMC elevado por parte de los progenitores se ha estudiado, y se ha observado contribuye en un rango del 40 % a un 70 % (Blüher, 2019). Sin embargo, la notable diferencia en estos intervalos hace considerar la influencia de los factores ambientales. Se ha observado el adoptar estilos de vida sedentarios, el consumo de productos procesados, el caminar menos distancias, el uso de plataformas de entrega o mayor uso de transporte individual se ha asociado a esto. También se ha observado que vivir en vecindarios urbanos, en comparación con rurales, está asociado con un aumento de la obesidad. Se ha evidenciado que familiares que han cambiado de entorno con marcado hacinamiento experimentan una pérdida de peso de los familiares (Blüher, 2019).

Otro fenómeno importante es el de los factores epigenéticos, que se exploran desde su influencia intrauterina por las dietas de las madres hasta el estilo de vida y la dieta de las

personas a lo largo de su vida, así como el estrés crónico de las personas (Horwitz & Pérez, 2022). Por otro lado, se propone que la heredabilidad de la obesidad no sigue un patrón mendeliano, sino que puede activarse o desactivarse mediante los mecanismos epigenéticos heredables. Ante situaciones específicas, estos mecanismos pueden encender la maquinaria genética que favorecen la obesidad. Esta teoría se maneja debido a la heterogeneidad de la obesidad en personas de mismas familias con diferentes composiciones físicas (Blüher, 2019).

3.1.3 Tratamiento

La búsqueda es la disminución del peso, y se han observado mejoras metabólicas significativas con disminuciones entre 5 % a 10 % del peso corporal. De acuerdo con Horwitz & Pérez, 2022, el tratamiento se debe centrar en tres esferas: 1) Disminución del aumento energético y búsqueda del balance energético, 2) Psicosocial donde la persona mantenga placer con la dieta que está siguiendo y además los cambios de estilo de vida que hace y finalmente 3) sociales donde se busca que los objetivos sean del alcance del usuario. (Horwitz & Pérez, 2022)

Los cambios en el estilo de vida se inician con una dieta que busca una disminución del 30 % del requerimiento diario de la persona. Los estudios no son claros en cuanto a la superioridad de un tipo de dieta sobre otro, ya que las consideraciones son multifactoriales e individuales para cada caso. Además de la dieta, se debe agregar ejercicio físico, que se recomienda sea aeróbico, de resistencia y flexibilidad. Se debe establecer mínimo 150 minutos a la semana, pero para una pérdida adecuada, se sugiere entre 60 a 90 minutos diarios. Se debe tamizar por psicopatología y referir a psicología o psiquiatría si se detecta alguna. Finalmente, sobre el tratamiento farmacológico, se recomienda en personas con un IMC mayor a 27 con comorbilidades, o un IMC de 30 sin ellas. El tratamiento debe ser coadyuvante a los cambios de estilo de vida; se espera que en 3 meses haya una disminución del 5% del peso. Si esto no ocurre, no se recomienda continuar el tratamiento farmacológico. La resolución quirúrgica podría considerarse en casos de IMC mayores de 40, de acuerdo con los protocolos de cada institución que aplique el procedimiento (Horwitz & Pérez, 2022).

3.2. Depresión

La depresión es un trastorno multifactorial caracterizado principalmente por un ánimo depresivo o pérdida de interés o de placer por las cosas, siendo estos síntomas principales. Además, incluyen otros síntomas diversos dentro de la esfera cognitiva, neurovegetativos y afectivos (Boland et al., 2021). Es crucial diferenciar la tristeza normal de estos trastornos, ya que en el trastorno depresivo mayor implica una disfunción en algún ámbito de la vida de la persona y una permanencia en el tiempo mayor de dos semanas (Boland et al., 2021). La importancia de la depresión ha ido en aumento con los años, consolidándose como una de las enfermedades que más discapacidad provocan a las personas (Sequeira et al., 2022).

El DSM-5 establece criterios diagnósticos para definir el trastorno depresivo mayor, que muestran en la Tabla 3 (Boland et al., 2021).

Tabla 3

Criterios Diagnósticos de Episodio Depresivo según DSM-5

Síntomas primarios	
Ánimo depresivo	Anhedonia o pérdida de placer por hacer las cosas.

Síntomas secundarios	
<ul style="list-style-type: none">- Pérdida o aumento de apetito.- Insomnio o hipersomnia.- Agitación o retardo psicomotor.- Fatiga o pérdida de energía.- Culpabilidad o sentimientos de minusvalía.- Dificultad para concentrarse o indecisión.- Pensamientos de muerte recurrentes.	

-
- Debe tener una duración de 2 semanas.
 - Los síntomas causan estrés en la persona y disfunción.
 - El episodio no se puede explicar por alguna condición médica.
 - No se puede explicar mejor por algún otro trastorno mental.
 - No debe haber presencia de episodios de manía o hipomanías.
-

Para hacer el diagnóstico de depresión mayor, se requiere la presencia de al menos uno de los síntomas primarios y al menos cinco de los secundarios (Sequeira et al., 2022). Clásicamente, los pacientes en un episodio depresivo se describen como una persona cabizbaja, con poco contacto visual, poco involucrada en la entrevista y con respuestas lentas. Sin embargo, es importante reconocer que el mismo trastorno puede presentarse también con ansiedad, irritabilidad e incluso agitación, destacando así la heterogeneidad de este padecimiento. (Boland et al., 2021).

Dentro de la depresión existen varios especificadores, que son recopilados en la Tabla 4. (Boland et al., 2021)

Tabla 4

Especificadores de la depresión

Especificador	Características
Ansiedad	El episodio depresivo debe agregar al menos 2 síntomas de ansiedad.
Mixto	Agrega 3 o más síntomas maníacos o hipomaníacos
Melancólico	Anhedonia marcha, el ánimo empeora en la mañana, despertares tempranos, alteraciones psicomotoras, pérdida de peso, culpabilidad.
Atípico o reverso	Reactividad afectiva, hiperfagia, hipersomnias, fatiga, sensibilidad al rechazo.

Con psicosis Se debe establecer si es congruente o no con el estado de ánimo.

Periparto Inicio en el periparto.

Esracional Sucede específicamente en una estación del año.

3.2.1 Epidemiología

Existe una prevalencia global de la depresión del 4.4 % al 6% (Boland et al., 2021). Además, se ha encontrado una diferencia entre sexos, siendo más frecuente en mujeres, con un 5.1 % y en hombres a un 3.6 % (Sequeira et al., 2022). En Costa Rica, hay un estudio que estima la prevalencia de la depresión basado en los datos brindados por el Ministerio de Salud de Costa Rica, que registra los episodios depresivos. Este estudio compara los datos del 2014 y del 2017. Según los autores, se concluye en que es posible el su diagnóstico, ya que el proceso de notificación de casos tiene varios vicios. Aunado a ello, en el mismo estudio se hace la diferenciación entre provincias urbanas y rurales. En 2017, se observa una prevalencia de 1547 por cada 10, 000 habitantes en la ciudad capital en comparación con 540 por cada 10, 000 habitantes en Guanacaste, la provincia menos poblada del país. La Tabla 5 muestra un ejemplo de la conducta creciente en la incidencia de la depresión (Sequeira et al., 2022).

Tabla 5

Incidencia depresión en Costa Rica

Incidencia depresión en Costa Rica			
Año	Mujeres	Hombres	Total
2014	0.80%	0.28%	1.08 %
2017	0.84%0	0.30%	1.14%

Se estima que 1 de cada 5 personas experimentará al menos un episodio depresivo a

lo largo de su vida; por otro lado, 1 de cada 10 pacientes atendidos en un primer nivel presentará síntomas depresivos (Malhi & Basset, 2015). La edad de aparición promedio es alrededor de los 25 años, pero se puede esperar desde la adolescencia tardía hasta los 40 años (Otte et al., 2016). Existe otro pico en la aparición de los síntomas entre las décadas de los 50-60 años. También, es importante recalcar que las mujeres tienen hasta el doble de prevalencia de síntomas depresivos que los hombres (Malhi & Basset, 2015).

Las variables económicas han sido sujeto de estudio en la prevalencia de la depresión a nivel mundial. Estudios comparativos entre países desarrollados versus países en vías de desarrollo han mostrado que no existe una verdadera diferencia significativa en la prevalencia de estos países; sin embargo, sí existe una situación de desigualdad en lo que respecta al acceso a los sistemas de salud. En el caso de los países con más recursos económicos un 50 % a un 60 % de las personas reciben cuidado médico adecuados para sus síntomas, mientras que en los países menos afortunados se estima que menos de 10 % de estos reciben un apropiado abordaje (Otte et al., 2016).

También se han encontrado factores mayormente asociados a depresión (Otte et al., 2016), entre ellos se mencionan:

- Historia de evento traumático reciente, como enfermedad, pérdida de empleo o de estatus económico, muerte de algún ser querido.
- Ausencia de pareja.
- Baja escolaridad.
- Historia de trauma en la niñez, abandono, abuso, violencia, negligencia.

Sobre los síntomas de la propia enfermedad, se ha notado que hasta un 97 % de las personas describen fatiga. Un 80% de los pacientes describe insomnio o problemas para dormir ya sea al iniciar el sueño, despertares continuos en la noche o despertar temprano a la hora acostumbrada. Al menos un 10 % de los pacientes presenta distorsiones cognitivas como visión negativa, culpabilidad y rumiaciones de pensamiento nefasto. También, al menos $\frac{2}{3}$ de los pacientes tiene ideas suicidas o hace gestos autolesivos, mientras que un 10 % a un 15

% cometen suicidio. Finalmente, entre 50 % a un 75 % de los pacientes presenta alguna alteración cognitiva, siendo problemas en memoria o dificultad para terminar las tareas las principales razones reportadas (Boland et al., 2021).

3.2.2 Curso de la enfermedad

La enfermedad se caracteriza por tener episodios de remisión y recaídas a lo largo de la vida de la persona, es una enfermedad crónica que no tiene cura. La mayoría de los primeros episodios suceden a una edad temprana, y la persona no los reconoce hasta edades más tardías o después de haber presentado más episodios. Un episodio depresivo sin ser tratado puede durar alrededor de 6 meses a 13 meses, y cuando es tratado puede durar alrededor de 3 meses (Boland et al., 2021). La recurrencia es alta donde al menos un 80 % tendrán más de un episodio a lo largo de su vida. Se estima que más de un 50 % de los usuarios que a los 6 meses tuvo alguna remisión, en los 2 años próximos y siguen presentando algún tipo de disfunción o de síntomas residuales (Otte et al., 2016). La enfermedad también provoca muerte prematura, ya que se relaciona con demencia, diabetes, hipertensión, obesidad y cáncer gástrico. De hecho, se estima que las personas que viven con depresión tienen una disminución de la expectativa de vida de un 10 % (Otte et al., 2016).

3.2.3 Teorías explicativas de la depresión

3.2.3.1 Hipótesis monoaminérgica. Fue de los primeros modelos utilizados para explicar el fenómeno de la depresión. El descubrimiento se dio de forma fortuita al usar Reserpina como antidepresivo, y se descubrió su acción antidepresiva, clasificada posteriormente como IMAO. Se plantea que la depresión se debe a niveles disminuidos de serotonina, dopamina y noradrenalina (Boland et al., 2021). Es necesario recordar que esta teoría explica parcialmente el fenómeno, pero no es suficiente para indicar que sea la única razón para la depresión.

3.2.3.2 Hipótesis Inflamatoria. Se refiere a la acción que realizan diferentes citoquinas inflamatorias al ingresar al SNC, donde estas provocan cambios en las células de la glía y astrocitos, también a nivel de la microvasculatura cerebral con cambios en la permeabilidad. Se ha asociado a enfermedades inflamatorias o infecciones, y esto ha sido

más evidente al observarse que los pacientes con tratamiento con interferón han desarrollado síntomas depresivos (Mahli & Mann, 2018).

3.2.3.3 Hipótesis eje HHA. En estos pacientes se ha encontrado la presencia basal de hipercortisolemia, por lo que se considera está relacionado con la patogénesis. Esto se refuerza más cuando se han encontrado pacientes que han tenido uso prolongado de glucocorticoides y luego presentan síntomas depresivos. Incluso con la instauración de tratamiento antidepresivo y aparente remisión clínica, se ha observado que persiste la resistencia al retrocontrol negativo del cortisol. (Otte et al., 2016).

3. 2.3.4 Hipótesis genética y epigenética. La progenie de primer grado de individuos con depresión tiene un riesgo de hasta 3 veces más que la población general de presentar depresión. Se considera que el origen genético de la depresión es poligénico y alteraciones en algunos de estos genes pueden no solo asociarse a depresión, sino también a otros trastornos psiquiátricos como bipolaridad y esquizofrenia. Por otro lado, las experiencias de vida traumática en la niñez, como el abandono y la violencia, provocan alteraciones en el eje HHA de forma prolongada. Esto se ha visto asociado a procesos de metilación del ADN y reducción de la expresión de los receptores de glucocorticoides (Malhi & Basset, 2015).

3. 2.3.5 Hipótesis de la neuroplasticidad y neurogénesis. Esta hipótesis también se relaciona con alteraciones del eje HHA. Se ha observado que la hipercortisolemia y la disfunción a la baja de los receptores de glucocorticoides generan modificaciones a nivel de la transcripción de ADN. Esta situación es importante en el proceso de neurogénesis, donde se forman nuevas neuronas a partir de previas células pluripotentes. Por otro lado, el proceso de neuroplasticidad, en el cual se crean nuevas conexiones entre neuronas, se relaciona con la disminución del BDNF. El proceso de neurogénesis se asocia con la capacidad del individuo de salir adelante ante problemas y con la posibilidad de remisión ante episodios depresivos. La neurogénesis se potencializa con el tratamiento antidepresivo y la psicoterapia (Otte et al., 2016).

3.2.3.6 Hipótesis de alteraciones estructurales y funcionales cerebrales. Estructuralmente, los hallazgos más consistentes que se han encontrado son una disminución del tamaño del hipocampo, la corteza orbitofrontal y el cíngulo anterior y posterior. Por otro

lado, se ha encontrado un aumento en el tamaño y las conectividades de la amígdala, generando así una contraposición de las primeras estructuras hipoactivas y de la segunda hiperactiva (Mahli & Mann, 2018).

A nivel funcional, se han encontrado alteraciones en varias redes neuronales (Otte et al., 2016):

- Circuito de saliencia afectiva: Este se encarga de guiar la conducta de las personas según el estímulo. Se relaciona con el aumento de la actividad de la amígdala en la percepción de información negativa y de pensamientos de autopunición.
- Red neuronal por defecto: Se relaciona con la rumiación cognitiva y con la hipoactividad prefrontal donde se relaciona con la incapacidad de finalizar tareas.
- Circuito frontoparietal: Implicada en la conducta dirigida a metas.

3.2.4 Tratamiento

Psicoterapia: Usualmente se utiliza para episodios leves a moderados. Se ha observado que los efectos de psicoterapia pueden perdurar hasta un año después en términos de protección de recaídas. Se estima que su acción puede llegar a ser equivalente con psicoterapia (Otte et al., 2016).

No farmacológico: Implementar estrategias como higiene del sueño, ejercicio de forma regular, dieta balanceada (Mahli & Mann, 2018).

Farmacológico:

Antidepresivos: Los mecanismos de su función no están claramente descritos. La acción principal es realizar un aumento de las monoaminas en el espacio sináptico entre las neuronas. Sin embargo, estos cambios provocan modificaciones transducciones que provocan modificaciones en neurogénesis y neuroplasticidad (Malhi & Basset, 2015).

Los primeros antidepresivos fueron los IMAOs y los tricíclicos que poco a poco fueron reemplazados por lo ISRS y los ISRN, principalmente por el perfil de tolerabilidad y

seguridad en cuanto a los efectos adversos. Sin embargo, la eficacia es alrededor de un 50 % entre los antidepresivos de forma general, ya que actúan de forma similar (Piñar et al., 2020). En la Tabla 6 se hace una comparación entre las diferentes clases de antidepresivos y sus características (Otte et al., 2016).

Tabla 6

Tipos de antidepresivos y sus diferentes características en mecanismos de acción y perfil de efectos adversos

Tipo Antidepresivo	Mecanismo	Ejemplos	Efectos adversos
ISRS	Inhibición transportadores de serotonina SERT	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Escitalopram	Náuseas, diarrea, disfunción sexual.
IRSN	Inhibición transportadores serotonina SERT y de Noradrenalina NAT	Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnacipran	Cefalea, náuseas, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial.
IRND	Inhiben transportadores noradrenalina NAT y Dopamina DAT	Bupropión	Boca seca, constipación, náuseas, vómitos, aumento de presión arterial, insomnio, cefalea.
ISRN	Bloqueo NAT, pero a	Reboxetina y	Insomnio, hIpoxia,

	la vez aumenta dopamina a nivel prefrontal	Atomoxetina	boca seca, ansiedad, constipación, náusea, disfunción sexual
Agonistas Melatonina	Agonistas receptores MT1 y MT2 de melatonina y además bloquea receptores de serotonina 5HT2C	Agomelatonina	Náuseas, mareo, somnolencia, cefalea.
Antagonista alfa 2	Bloquea los receptores adrenérgicos pre y post sinápticos	Mirtazapina Mianserina	Aumento de apetito, boca seca, constipación, mareo, hipotensión arterial.
Moduladores de Serotonina	Inhiben SERT y causan un antagonismo en 5HT2a y 5HT2c	Nefazodona, Trazodona y Vilazodona	Náuseas, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión arterial.
IMAO	Inhiben la enzima MAO-A que degrada la serotonina, dopamina y norepinefrina.	Isocarboxazida, Fenelzina, Selegilina, Tranilcipromina.	Crisis hipertensivas
ATC	Bloquean recaptura serotonina y noradrenalina, efecto antihistamínico, antagonismo alfa-1	Imipramina, Desipramina, Maprotilina, Nortriptilina, Amitriptilina,	Visión borrosa, constipación, aumento de peso, boca seca, visión borrosa, disfunción sexual,

Clomipramina.

sedación, aumento de presión arterial.

3.3. Mecanismos fisiopatológicos entre la obesidad y la depresión

Existe numerosa evidencia de una relación entre la obesidad y otros trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo, se ha visto que hasta un 30 % de los pacientes obesos presentan depresión o síntomas afectivos, así como síntomas cognitivos, en estudios donde se ha valorado el desempeño cognitivo de los individuos con depresión y obesidad. En estudios que han valorado el desempeño cognitivo de individuos con depresión y obesidad, han encontrado fallos similares como la rigidez cognitiva, los problemas para finalizar tareas, problemas con la inhibición y alteraciones de la memoria (Castanon et al., 2014). Considerando que ambos trastornos comparten ciertas características en común, se han propuesto modelos que explican esta relación entre ambas patologías.

3.3.1. Teoría de la inflamación

La respuesta inflamatoria consiste en una parte innata y la adaptativa. La respuesta innata, más rápida en actuar, involucra células mieloides inmunes como los macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfoides. En la respuesta innata, están las citoquinas, sustancias liberadas por estas células que lo que hacen es dirigir la respuesta inflamatoria, ya sea incrementando o sea con acciones proinflamatorias o disminuyendo con acciones antiinflamatorias, usualmente existe una regulación del proceso en condiciones normales, pero en condiciones patológicas que fomentan la inflamación crónica, estas moléculas están sobre expresadas. El otro componente adaptativo de la inmunidad implica la acción de células más especializadas, como los linfocitos T y B, que también pueden producir citoquinas.

A nivel cerebral, normalmente existe una barrera que evita la entrada de moléculas y células de gran tamaño, incluyendo las citoquinas, evitando así el proceso inflamatorio a nivel central. Sin embargo, en procesos inflamatorios crónicos, la integridad de la barrera

hematoencefálica está comprometida, permitiendo que las citoquinas ingresen al sistema nervioso central y provocan la neuroinflamación (Beurel et al., 2020).

En la obesidad la inflamación crónica, se ha documentado mediante los niveles elevados de citoquinas inflamatorias como las IL-6, TNF- α , IL- β . Estas suelen producirse en el tejido adiposo blanco que se concentra en la zona abdominal. La hipertrofia de los adipocitos se acompaña también de la infiltración de macrófagos y linfocitos T, que en conjunto liberan numerosas citoquinas inflamatorias (Bhering et al., 2019). Conforme aumenta la adiposidad de los pacientes, es común encontrar presencia de adipocitos infiltrando el hígado y tejido muscular, lo que provoca la producción de citoquinas y, por lo tanto, el ambiente proinflamatorio sigue una reacción lineal con el grado de adiposidad que tenga el sujeto (Capuron et al., 2017). Lo contrario sucede cuando hay disminución de la adiposidad, en pacientes obesos que han perdido peso, se ha encontrado una mejoría de los síntomas depresivos y un retorno a valores basales de estas citoquinas (Castanon et al., 2014).

Las citoquinas liberadas por el tejido graso pasan a la circulación sistémica y finalmente logran penetrar al sistema nervioso central, donde causan un estado de neuroinflamación, afectando principalmente áreas como el hipotálamo e hipocampo (Bhering et al., 2019). Consecuente con esta teoría de inflamación, se ha observado que personas tratadas con interferón gamma desarrollan síntomas depresivos hasta en un 45 % de los casos (Castanon et al., 2014). Asimismo, se ha hecho una correlación positiva de prevalencia de obesidad en individuos que han tenido exposición a altos niveles de citoquinas maternas durante el periodo intrauterino (Capuron et al., 2017).

En las personas obesas existe un desbalance en la proporción de los microorganismos entéricos. Esta desproporción provoca estados inflamatorios debido a la presencia de los lipopolisacáridos. Este fenómeno se traduce en inflamación crónica de la pared intestinal y, por lo tanto, aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial, lo que provoca un estado de endotoxemia. Los lipopolisacáridos pasan al flujo sanguíneo, incrementando así el estado inflamatorio mediante estados de sepsis (Castanon et al., 2014).

A nivel central, la microglía se ve afectada por los estados inflamatorios crónicos, provocan alteraciones en la síntesis de neurotransmisores y su metabolismo, también se ven

afectados los procesos de neuroplasticidad y neurogénesis (Castanon et al., 2014).

Estudios de seguimiento por más de 5 años han mostrado que personas que pierden más del 5 % de su peso corporal tendrán beneficios en mejoría de síntomas depresivos, los cuales son evidentes alrededor de los 6 meses después de la pérdida de peso y se mantienen por al menos 3 años, con normalización en los marcadores inflamatorios, por lo que varios estudios los han propuesto como método de seguimiento clínico (Lopresti & Drummond, 2013).

3.3.2. Afectación enzimática por la inflamación

Las citoquinas inflamatorias afectan la actividad de varias enzimas importantes en la síntesis de las monoaminas, como en el caso de IDO, que es la primera enzima que limita la catabolización del triptófano para convertirse luego en serotonina o dopamina. Esta enzima activada termina produciendo productos como el ácido quinólico y la hidroxiquineurina, que son tóxicos para las neuronas (Castanon et al., 2014).

Otra enzima afectada es la GTP-hidroxilasa o GTP-H, que produce una sustancia llamada neopterina, pero para producirse utiliza un cofactor llamado tetrahidrobiopterina o BH4. En depresión mediada por inflamación se ha encontrado aumento de neopterina y disminución de BH4, lo que provoca una disminución consecuente de las monoaminas. También, la activación de la GTP-H provoca un aumento en la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa o NOS. Esta enzima media el aumento de óxido nítrico y, por lo tanto, reacciones de oxidación en varias moléculas que cuando se hacen en forma desmedida, producen especies reactivas de oxígeno y, por ende, moléculas que favorecen la muerte celular el daño a estructuras celulares, principalmente la membrana lipídica (Capuron et al., 2017).

La activación de IDO también se ha asociado con la hipofunción del hipocampo y disminución de BDNF (Castanon et al., 2014). Esto se debe a que al aumentar los productos tóxicos relacionados a la kineurina que interactúan con el receptor de glutamato NMDA, la estimulación prolongada de estos receptores genera toxicidad por glutamato, similar al que sucede por el óxido nítrico. Se dañan así varias estructuras celulares, lo que se traduce en

pérdidas de sinapsis y mal funcionamiento de redes neuronales (Capuron et al., 2017).

3.3.3. Teoría del microbiota intestinal

Normalmente, las personas cuentan con poblaciones bacterianas que son huéspedes naturales del tubo gástrico inferior. En individuos considerados sin patología existe un balance entre poblaciones de bacterias gram negativas, como Bacteroidetes, y gram positivas, como Firmicutes. En contraposición, se ha encontrado que los individuos con obesidad tienen pobre diversidad bacteriológica y, además una mayor prevalencia de Bacteroidetes, en relación con los Firmicutes. Estos hallazgos se han asociado con la endotoxemia que aumenta la inflamación a nivel sistémico (Capuron et al., 2017)

Otro descubrimiento sobre el papel del microbiota intestinal y su relación con los trastornos afectivos es que el uso de trasplantes fecales de sujetos con adecuada proporción bacterias del aparato intestinal hacia sujetos con trastornos afectivos y alteraciones microbiológicas de la flora intestinal mostró mejoría de síntomas afectivos en personas con depresión e inflamación intestinal (Capuron et al., 2017).

3.3.4 Teoría del eje HHA

El eje HHA se compone del hipotálamo, el cual libera la CRH que actúa en la hipófisis anterior. La misma luego libera la ACTH, que actúa en las glándulas suprarrenales, y ahí es liberado el cortisol. Este eje está aumentado por la acción de las citoquinas que favorecen que el eje esté hiperfuncionante. Usualmente, el cortisol tiene acciones antiinflamatorias; sin embargo, cuando este se mantiene con niveles elevados de forma crónica, se produce una respuesta de resistencia ante el rol de retroalimentación negativo que tiene el mismo, por lo que se da el fenómeno de resistencia del cortisol (Beurel et al., 2020).

Las personas con obesidad han mostrado resistencia a la acción del cortisol (Castanon et al., 2014), lo que provoca hipercortisolemia. Esto provoca aumento de peso, apetito, resistencia de insulina y redistribución de la grasa en la zona abdominal (Bhering et al., 2019).

3.3.5. Teoría Hormonal

A nivel hormonal existe una vía que se encarga del metabolismo de la energía y alimentación, este incluye las hormonas leptina y melanocortina. La leptina es una hormona que es producida a nivel del tejido graso, tiene acciones anorexígenas y actúa a nivel de hipotálamo mediante los receptores de las neuronas de proopiomelanocortina. En ambientes de inflamación crónica, como en depresión u obesidad, se observa que la respuesta de los receptores a la leptina está comprometida por lo que de forma de reactiva se da una hiperleptinemia que se asocia con depresión y resistencia al tratamiento con antidepresivos, hiperfagia, aumento y aumento de peso (Beurel et al., 2020). La inflamación a nivel del sistema nervioso central provoca alteraciones a nivel del hipotálamo, relacionadas con disfunciones de la insulina, principalmente resistencia a la misma y con hiperglucemia (Capuron et al., 2017).

En el caso de la insulina, se ha encontrado que mantiene funciones de antiinflamatorias al regular la glicemia del organismo, disminuyendo así la inflamación provocada por los estados hiperglicémicos, otra relación de la misma viene de que en zonas como el hipocampo y corteza cerebral, existe amplia densidad de receptores para insulina, por lo que se ha propuesto que la resistencia a la misma afecta los receptores de estas zonas, generando sintomatología asociada a las funciones afectivas y cognitivas de estas áreas (Capuron et al., 2017). Finalmente, en relación con el rol de la insulina, se ha documentado la mejoría de síntomas depresivos con el uso de antihiperglicémicos. (Capuron et al., 2017).

La mayoría de los pacientes obesos y depresivos presentan alteraciones del sueño, principalmente insomnio, estas alteraciones de sueño han mostrado aumento en niveles de glucosa, disminución en la leptina y aumento de ghrelina que es una hormona orexígena (Bhering et al., 2019).

3.3.6. Teoría Estructural

Se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre la CC y el volumen cerebral (Capuron et al., 2017). Esta relación se observa principalmente con las alteraciones a nivel del hipotálamo, el cual muestra datos de inflamación y se relaciona con alteraciones

con la leptina y la saciedad. Sin embargo, otro elemento importante es la alteración a nivel de la ínsula, estructura encargada del análisis de los procesos interoceptivos y, por lo tanto, se relaciona con la percepción de la saciedad. Se ha documentado que en pacientes obesos y depresivos existe una hipersensibilidad a las señales de hambre, pero, por otro lado, hay una disminuida percepción de las señales de saciedad, lo que facilita episodios de hiperfagia en estas personas. (Beurel et al., 2020).

Tanto el hipotálamo como la ínsula tienen numerosas conexiones con varias otras estructuras, como el núcleo accumbens, la corteza orbitofrontal y prefrontal, encargadas del análisis de las valencias de las respuestas hedónicas relacionadas con la alimentación. En individuos con depresión y obesidad conjunta, se observa una tendencia a la sobrevaloración del circuito hacia la hiperfagia (Beurel et al., 2020).

3.4. Relación entre obesidad, depresión y los subtipos de depresión

A nivel mundial, la OMS ha estimado que unos 600 millones de personas padecen de obesidad y unos 350 millones de depresión. Ambas enfermedades se han asociado con muerte prematura y discapacidad, y se han encontrado relaciones clínicas entre ambas enfermedades, lo que ha provocado sospechas de una relación entre ambas. Sin embargo, numerosos estudios prospectivos han revelado resultados inespecíficos sobre la relación entre ambos padecimientos (Villagrasa et al., 2020). Las investigaciones sobre depresión con obesidad han mostrado que la variable de adiposidad importante se relaciona con una pobre respuesta al tratamiento y un aumento de recaídas de episodios de episodios depresivos, complica el pronóstico de los pacientes (Capuron et al., 2017).

Unos de los primeros metaanálisis sobre la relación entre obesidad fue el realizado por Luppino et al, (2010). En dicho estudio se exploró la relación entre obesidad y sobrepeso y la presencia de depresión. Los resultados concluyeron que efectivamente hay una relación recíproca entre ambos padecimientos, la presencia de alguno favorece la aparición del otro con el pasar de los años. (Luppino et al., 2010).

Otro metaanálisis más reciente describió una relación bidireccional entre obesidad y depresión. Concluyó que las mujeres obesas tienen hasta 4 veces más probabilidad de padecer

de depresión, y determinó que las personas obesas tienen una probabilidad del 55 % de desarrollar depresión en algún momento de sus vidas, mientras que las personas que sufren de depresión cuentan con 58 % de probabilidad de desarrollar obesidad (Villagrasa et al., 2020).

Asimismo, un estudio venezolano determinó que entre la obesidad y la depresión existe hasta un 12% de correlación genética. Basándose en este principio, compararon la prevalencia de depresión en poblaciones con IMC normal versus obesidad; encontraron que existe una relación directa entre síntomas depresivos y aumento de IMC, concluyendo que los síntomas depresivos en personas en obesidad I y II no son significativos, pero los que padecen de obesidad tipo III sí tienen una correlación significativa estadísticamente con la presencia de depresión (Miranda et al., 2019).

De forma similar, otro metaanálisis realizado en Inglaterra buscó la relación entre depresión y obesidad en pacientes de primer nivel de atención. En dicho estudio, se compararon usuarios adultos con diversos IMC junto con puntuaciones de cuestionarios de depresión. Las conclusiones indicaron una relación tipo U, donde se encontraron relaciones positivas entre obesidad y depresión en pacientes con obesidad y desnutrición (Carey et al., 2014).

Considerando la relación entre obesidad y depresión, un grupo de investigadores propuso que una disminución en el peso de las personas podría llevar a cabo una mejoría en los síntomas depresivos. Se dieron a la tarea de dar un seguimiento por 12 meses a pacientes obesos que también presentaban síntomas depresivos y se le sometió a una intervención de pérdida de peso mediante dieta y ejercicio por 3 meses. Los resultados del estudio muestran que las personas que lograron bajar de peso tuvieron mejoría en los puntajes de los cuestionarios de depresión por 3 meses. Sin embargo, durante el seguimiento, algunos de estos pacientes recuperaron el peso inicial o subieron de peso; no obstante, se observó que la mejoría en los síntomas depresivos persistía (Fuller et al., 2017). También se reconoció que se usó una muestra pequeña y que más de 30 % de los participantes abandonaron el programa (Fuller et al., 2017). Una explicación plausible también podría ser que las personas que tuvieron un aumento de peso presentaban dietas hipercalóricas con exceso de grasas

saturadas, carbohidratos refinados, exceso azúcar y de sal, las cuales se relacionan con respuestas positivas del sistema de recompensa y además con activación de los sistemas de opioides del cerebro que aumentan la disponibilidad de triptófano, favoreciendo así la producción de serotonina y explicando el mantenimiento de percepción de felicidad (Bhering et al., 2019).

Un estudio de revisión por Villagrasa et al. (2020) se dio a la tarea de encontrar la relación entre obesidad y depresión y encontró lo siguiente:

- La depresión como factor de riesgo para desarrollar obesidad no brinda conclusiones significativas, excepto en la presencia de un episodio depresivo con síntomas atípicos, donde en numerosos estudios sí se encontró una correlación significativa.
- La obesidad como condición de riesgo para desarrollar depresión sí tuvo resultados positivos e incluso se encontró que la relación es positiva en pacientes femeninas con obesidad, y también que, a mayor IMC, mayor probabilidad de desarrollar depresión.
- El pronóstico de pacientes con obesidad y depresión mostró una menor respuesta a los antidepresivos, y esta relación es dependiente del IMC de la persona, siendo más frecuente el pobre pronóstico en individuos con IMC elevados.

De forma concluyente, la revisión de Villagrasa et al. (2020) demuestra que no existe unanimidad en las conclusiones de los estudios. La mayoría parecen estar a favor de una relación entre ambos padecimientos, pero la evidencia parece ser más fuerte cuando se toma en consideración el tipo de depresión. La depresión atípica se relaciona más fuertemente con la obesidad de forma bidireccional. Por lo tanto, estos autores consideran tomar en cuenta la presentación clínica de la depresión al estudiar en conjunción con obesidad u otras comorbilidades médicas, y hacen nuevamente un recordatorio de que la depresión es un trastorno con importante heterogeneidad (Villagrasa et al., 2020).

Considerando la heterogeneidad de la depresión, se han realizado estudios considerando únicamente individuos con depresión de tipo atípica. Esta se diferencia principalmente por los síntomas neurovegetativos inversos, como la hiperfagia, hipersomnía y fatiga. La presencia de estos síntomas presenta alta especificidad y un elevado valor

predictivo positivo a la hora de hacer el diagnóstico del subtipo de depresión (Brailean et al., 2019). Este tipo de depresión se relaciona más con mujeres, comorbilidad médica y psiquiátrica, y mayor severidad y discapacidad en comparación con otros tipos de depresión. Además, se estima que la depresión atípica corresponde a un 11 % al 16 % de todos los episodios depresivos. Un estudio de correlación entre la depresión atípica y adiposidad encontró que alrededor de un 49 % que los portadores de este tipo de depresión presentan obesidad y un 36 % sobrepeso, en comparación con depresiones no atípicas que solo muestran obesidad en 29 % y sobrepeso en 39 % (Brailean et al., 2019). Asimismo, un estudio de cohorte entre individuos con depresión no atípica y típica demostró que, de forma prospectiva, las personas con depresión atípica sufren de un aumento significativo en su adiposidad, estimada por IMC, en un período de 5.5 años (Lasserre et al., 2014).

3.5. Cambios farmacocinéticos asociados a la obesidad

La presencia de obesidad en el organismo conlleva varios cambios fisiológicos. Entre los más comunes se observan (Smith et al., 2018):

- Aumento de permeabilidad intestinal y de vaciamiento gástrico.
- Aumento del gasto cardíaco y de la tasa de filtración glomerular.
- Disminución de los volúmenes pulmonares, principalmente la capacidad residual.

Estos cambios conducen a condiciones especiales en la farmacocinética de las personas con obesidad que se estudiarán a continuación.

3.5.1. Composición corporal

La estimación usualmente se realiza con la formulación de la masa corporal total, la cual mostraría una relación lineal de acuerdo con el peso de las personas. Sin embargo, esta sería una relación muy simplista, ya que consistiría únicamente en brindar dosis mayores, como se hace en el caso de los niños que aumentan su masa conforme aumentan de talla y peso. No obstante, esto no puede aplicarse en adultos, ya que se expondran a dosis tóxicas y efectos adversos. Es por esto por lo que, se debe hacer la distinción. La masa corporal total en personas obesas muestra un desbalance completo debido a su alta proporción de tejido

adiposo en comparación con el resto de los tejidos y órganos (Morrish et al., 2011). Por estas razones, se ha preferido usar como medida la masa magra total, que únicamente toma en cuenta los órganos, tejidos conectivos y una pequeña cantidad de tejido adiposo. Esta medida, como se esperaría, difiere según el sexo debido a las diferentes composiciones corporales. Por lo tanto, para estudios de individuos dentro del mismo peso se recomienda usar esta la de masa corporal total (Smith et al., 2018).

3.5.2. Absorción

Se ha encontrado que existe una mayor permeabilidad de las paredes del intestino y un aumento en vaciamiento gástrico, por lo que teóricamente se estima un aumento de la absorción. Sin embargo, aunque existen estudios limitados sobre absorción en personas con obesidad, un único estudio donde se usó Midazolam demostró que había un verdadero aumento en la absorción. Otros estudios que utilizaron diferentes fármacos no mostraron cambios significativos (Smith et al., 2018).

3.5.3. Volumen de distribución

Este depende de la naturaleza del fármaco y cómo este se ve afectado por su polaridad, hidrofilia o lipofilia. Los medicamentos más lipofílicos tendrán un mayor volumen de distribución. Para las drogas lipofílicas, debería usarse la masa total y para las hidrofílicas, sería preferible usar la masa magra total (Morrish et al., 2011). Otro aspecto importante por considerar es el estado de la unión a proteínas. En el caso de estudios comparativos entre personas obesas y no obesas, no se han encontrado diferencias en la capacidad de unión a las proteínas (Smith et al., 2018).

3.5.4. Metabolismo y excreción

Como se evidenció previamente, hay un aumento en el gasto cardíaco y en la tasa de filtración glomerular. Se cree que esto se debe a aumentos en la densidad de los tejidos, lo que genera un aumento de presión compensatorio para llegar a las estructuras que están lejanas debido a la infiltración adipocítica. Sin embargo, la obesidad está altamente relacionada con la morbilidad por lo que estudios a largo plazo han observado que la función renal y hepática se deterioran en el sujeto obeso con el pasar de los años. Esto se debe al deterioro de sus estructuras en el caso del glomérulo y, en el caso del hígado, al aumento de

presión y a la infiltración hepática que es bastante frecuente (Smith et al., 2018).

Sobre la excreción y metabolismo, se ha observado a nivel hepático que el primer proceso, llevado a cabo por el grupo de enzimas CYP, parece aumentado en CYP2E1 y disminuido en CYP3A4 y CYP1A2. Por otro lado, en el paso II, se han encontrado aumento de productos de la gluconidación, por lo que se asume un aumento de esta función. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para sustentar este hecho (Smith et al., 2018).

3.6. Manejo farmacológico

3. 6.1. Antidepresivos

En el año 1957, se sintetizan los primeros antidepresivos. Primero, la Imipramina, que fue el primer TCA y el mismo año se sintetizó iproniazid el primer IMAO. Este último fue un hallazgo incidental, ya que se buscaba encontrar una nueva molécula antiférmica. Para el año 1988, se lanzó el primer ISRS, que fue la fluoxetina. Desde esa época, la prescripción de los antidepresivos ha aumentado hasta en un 400%, y actualmente, es el tercer tipo de fármaco más prescrito en los Estados Unidos (Lee et al., 2016). Actualmente, se han sintetizado nuevas moléculas con mayor afinidad o especificidad por ciertos receptores, generando así menor cantidad de efectos adversos. Precisamente, el perfil de seguridad o tolerabilidad es uno de los elementos más importantes a la hora de elegir un antidepresivo, ya que la efectividad entre ellos ronda cifras similares. Un factor de gran importancia es el aumento de peso, donde hasta un 65 % de pacientes ha experimentado alteraciones de peso después de haber iniciado un antidepresivo (Gill, 2020); esta situación se traduce en abandono del tratamiento.

Los antidepresivos que se han utilizado tienen diferentes mecanismos de acción, algunos de los cuales ofrecen ventajas y desventajas. Sin embargo, se valorará a continuación la importancia de estos y su incidencia con el peso:

- **Tricíclicos:** Su acción antidepresiva viene del bloqueo en la recaptura de serotonina, noradrenalina y dopamina. Sin embargo, también tiene acciones inespecíficas sobre receptores muscarínicos M1, antagonismo alfa-1 adrenérgicos y antihistamínicos H1.

Estas últimas acciones inespecíficas son las que han mostrado generar aumento de peso (Lee et al., 2016). En cuanto a las acciones antihistamínicas y anticolinérgicas, se asocian a baja saciedad y aumento en el deseo de consumir carbohidratos, por lo que es común el aumento de peso (Gill, 2020). Un seguimiento por 4 años en pacientes usando ATC mostró un aumento del 4.7 % y en 6 semanas a 1.3 kg (Lee et al., 2016; Gill, 2020).

- IMAOs: Se encargan de inhibir la enzima monoaminoxidasa A y B, que cataboliza la oxidación de las monoaminas, conservando así por más tiempo la serotonina, dopamina y norepinefrina. En el caso de fenelzina, un fármaco de este grupo, se realizó un seguimiento por 3 semanas y 6 meses y en ambos se observó un aumento de peso hasta 9.1 kg a los 6 meses (Lee et al., 2016).
- ISRS: Incrementan la concentración de serotonina a nivel extracelular, esto principalmente mediante los receptores presinápticos. Además, algunos tienen acciones en los receptores 5HT_{2c} Y 5HT_{2a}, elevando los niveles de dopamina y noradrenalina (Gill, 2020). La serotonina como molécula puede provocar aumento o disminución de peso. En la fase aguda, por ejemplo, provoca pérdida por la acción anorexígena del aumento de la serotonina al inhibir su recaptura. Sin embargo, a largo plazo se da un aumento que se relaciona con la regulación a la baja de los receptores de serotonina, un proceso más prolongado. La inhibición prolongada por más de 9 meses se ha asociado a aumento debido al deseo de comer carbohidratos (Gill, 2020). Un estudio de seguimiento con paroxetina, fluoxetina, citalopram y fluoxamina durante un año mostró un aumento generalizado de 6.7 kg (Lee et al., 2016). Estudios con fluoxetina la han considerado con un perfil neutro, ya que al inicio de los estudios se ha encontrado una disminución de peso, pero después del seguimiento de 50 semanas con controles, los pesos entre ambos grupos se igualan (McElroy et al., 2016). La Paroxetina, dentro de su clase, es la que más aumento de peso causa (Luo et al., 2021), por lo que no es la más recomendada. De hecho, su uso por más de 4 meses ha mostrado un aumento de hasta 2.73 kg (ver tabla 7).
- IRSN: Se unen a los transportadores de serotonina y noradrenalina e inhiben su recaptura. La afinidad y potencia sobre la relación entre la inhibición de

serotonina/noradrenalina varía según cada compuesto. En el caso de la venlafaxina, su acción en noradrenalina depende de la dosis, ya que en dosis bajas solo actúa como ISRS. En general, se ha observado que la acción inicial de la inhibición de la recaptura de la noradrenalina provoca una leve pérdida de peso, pero en menor medida que con las otras monoaminas. Se cree que es por la acción de los receptores adrenérgicos en el tejido graso que se encargan de favorecer la lipólisis (Gill, 2020). En el caso de duloxetine, al inicio del tratamiento se encontró una pérdida de peso; sin embargo, en el mantenimiento unos estudios encontraron que su perfil era neutro, mientras que otros reportaron que había un aumento modesto. La venlafaxina, por su parte, mostró menores aumentos de peso en comparación con otros antidepresivos y la Desvenlafaxina mostró una acción neutral (Gill, 2020). En el caso de este grupo, la evidencia tiende a mostrarlas como neutras al llegar a equipararse con los controles (McElroy et al., 2016).

- Mirtazapina: Su mecanismo implica un bloqueo alfa adrenérgico y anti H1, además de una baja afinidad por D1 y D2 de dopamina (Lee et al., 2016). El uso de este fármaco se ha asociado a un aumento de peso significativo, donde las personas que lo utilizan han tenido un aumento del 7 % del peso en 9 meses, y tras 2 años de mantenimiento, han aumentado hasta 7.4 kg (Gill, 2020). Se cree que el potencial de aumento de peso de la mirtazapina viene de parte de los receptores histaminérgicos bloqueados que envían neuropéptido Y y Ghrelina, conocidas como orexígenos, es decir, que motivan la alimentación. También se cree que se debe al bloqueo de los receptores 5HT2 y 5HT3 de serotonina, que también tienen un rol en el apetito (Lee et al., 2016).
- Bupropion: Su acción es básicamente la de inhibir la recaptura de dopamina y noradrenalina, no se ha visto que realice cambios en receptores postsinápticos y tiene un antagonismo muy débil de acetilcolina en su receptor nicotínico y del receptor histaminérgico (Lee et al., 2016). Al incidir sobre la dopamina este tiene mayor contribución sobre el sistema de recompensa, la transmisión de dopamina interactúa con el sistema neuronal de melanocortina en el hipotálamo, el fármaco hace una regulación hacia arriba de este sistema que se relaciona con el gasto energético por lo

tanto la pérdida de peso. En general, el Bupropion es el único antidepresivo que solo o en combinación con naltrexone ha mostrado una pérdida de peso de manera consistente. (Gill, 2020). Un seguimiento por alrededor de 42 semanas mostró un máximo de pérdida de peso de alrededor de 4.2 kg (McElroy et al., 2016).

- **Multimodales:** Entre estos se incluyen la vortioxetina, vilazodona y trazodona. En general, tienen diferentes afinidades o especificidades con receptores específicos de serotonina. En el estudio de estos antidepresivos, se determinó que el aumento de peso no fue significativo. Sin embargo, no existen tantos estudios en comparación con las otras clases de antidepresivos previamente enlistadas (Gill, 2020).

En la Tabla 7 se observa una comparativa de las diferentes clases de antidepresivos y su efecto en el peso corporal de los usuarios en un seguimiento a corto y claro plazo (Alonso & Olivos, 2020).

Tabla 7

Antidepresivos y su efecto en el peso según el tiempo de uso

Antidepresivo	Seguimiento de 4-12 semanas	Seguimiento 4 meses
Tricíclicos		
Imipramina	Neutro	Neutro
Amitriptilina	Aumento +1.5 kg	Aumentó +2.2 kg
Clomipramina	Aumento	Desconocido
Desipramina	Neutro	Desconocido
Nortriptilina	Aumento +2 kg	Aumentó +1.2 kg
Inhibidores selectivos de Serotonina		
Citalopram	Disminución -0.6 kg	Aumento
Escitalopram	Disminución -0.3 kg	Aumento

Fluoxetina	Disminución -0.9kg	Disminución
Fluvoxamina	Neutro	Desconocido
Paroxetina	Disminución -0.9kg	Aumento +2.73kg
Sertralina	Disminución -0.9 kg	Disminución

Inhibidores de Noradrenalina y Serotonina

Venlafaxina	Disminución -0.5 kg	Desconocido
Duloxetina	Disminución -0.5 kg	Aumento

Inhibidor Noradrenalina y Serotonina Específico

Mirtazapina	Aumento 1.74kg	Aumento 2.6 kg
Otros		
Bupropión	Disminución -1.1 kg	Disminución -1.9 kg

Las conclusiones de la Tabla 7 y de la información general sobre el efecto en el peso de uso de antidepresivos son de importancia, ya que esto incide en las prescripciones de los fármacos. A continuación, se analizan dos estudios realizados donde se pone en manifiesto el paso a la práctica clínica del potencial de aumento de peso del antidepresivo según la población a la que se le está prescribiendo:

- 1) Un estudio estadounidense analizó los patrones de prescripción de antidepresivos en el estado de Idaho en pacientes depresivos. Se observó que, en los pacientes obesos, el tratamiento mayormente iniciado fue fluoxetina, mientras que los pacientes con IMC normales a bajos fue Mirtazapina. En paciente con considerable obesidad, el tratamiento mayormente iniciado fue Bupropion (Bourdeau & Arterburn, 2013).
- 2) Investigadores canadienses analizaron las prescripciones de antidepresivos de su país entre los años 2000 al 2016. Se determinó que efectivamente Fluoxetina y Bupropión eran iniciados con frecuencia en personas obesas, y que Mirtazapina era evitada en esta misma población. Lo sorprendente fue que sí existió una cantidad importante de prescripciones de amitriptilina a personas obesas como primera opción ante un

episodio depresivo (Puzhko et al., 2021).

3.6.1.1 Efecto de la adiposidad en la respuesta de los antidepresivos. Es importante conocer también el efecto del exceso de peso y cómo se podría predecir la respuesta del fármaco. Se ha documentado que la respuesta de la Fluoxetina es pobre entre mayor sea el IMC de la persona. Lo mismo se ha encontrado en un estudio con nortriptilina y escitalopram donde incluso un mayor IMC se ha correlacionado con menores niveles de nortriptilina séricos. Con venlafaxina y desvenlafaxina sí se encontró una relación positiva con la respuesta del fármaco y el nivel de adiposidad del usuario; sin embargo, en este estudio, las presentaciones que se usaron fueron de liberación prolongada, por lo que se teoriza que este tipo de presentación brinda ventajas sobre el volumen de distribución. Otra opción que se vio favorable en usuarios con IMC grado II y III fueron los que usaron combinaciones de Escitalopram y Bupropion, así como Venlafaxina y Mirtazapina. Estos lograron mayor remisión de los síntomas en comparación con controles que únicamente usaron monoterapia (Puzhko & Aboushawareb, 2020). En la tabla 8 se observa de forma sintetizada la respuesta de diferentes antidepresivos en la población con obesidad (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

Tabla 8

Remisión de síntomas depresivos según el antidepresivo usado en un paciente obeso

Fármaco	Respuesta
Nortriptilina	Pobre respuesta
Fluoxetina	Leve/Moderada respuesta según IMC disminuye posibilidades según aumento de peso.
Escitalopram/ Sertralina	Sertralina ha sido superior a Escitalopram, pero ambos han mostrado una respuesta marginal.
Venlafaxina	Buena respuesta, principalmente en presentación de liberación

prolongada.

Propionato- Se ha observado buena respuesta en personas con IMC mayores a 35
Escitalopram/Venlafaxi kg/m²
na-Mirtazapina

Las mujeres obesas suelen tener mejor respuesta a los antidepresivos que los hombres obesos. Se cree que esto se debe a la diferencia de las hormonas sexuales, aunque aún no está esclarecido. Por otro lado, la lipofílica de cada uno de los fármacos es un factor importante por considerar en la respuesta. Se considera que este es el caso de la pobre respuesta a nortriptilina en comparación con escitalopram, porque este último es más lipofílico y se traduce en una mejor respuesta del fármaco (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

Bartelli et al. Realizó un metaanálisis donde comparó la respuesta de pacientes con obesidad versus pacientes de peso normal y su respuesta al tratamiento antidepresivo, ya fuera en monoterapia o combinado. En dicho estudio la mayoría de la muestra fueron pacientes femeninas en las décadas de los treinta con un IMC de 31 Kg/m². Los antidepresivos mayormente usados fueron los ISRS y la estrategia de combinación más empleada fue el uso de antipsicóticos atípicos con perfil antidepresivo. Los resultados del estudio arrojaron que las personas delgadas tienen hasta un 12 % más de lograr la remisión con monoterapia de antidepresivos que los sujetos obesos. De forma contraria, el uso de terapia combinada ya fuera entre dos tipos de antidepresivos de distinta clase o un antidepresivo con un antipsicótico atípico mostró una mejoría en la remisión de los síntomas de los usuarios. Los autores concluyen que, aunque las guías suelen indicar que la monoterapia debería ser el primer paso por seguir, el sujeto con depresión y obesidad debe ser considerado per se un sujeto con una clínica de depresión más severa. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes depresivos que además cursan con obesidad requerirán de mayor uso de tratamiento adyuvantes para lograr su estabilización (Bartelli et al., 2021).

El estudio iSPOT-D, que es un estudio randomizado mutisistémico, valoró la respuesta de los individuos a Sertralina, Venlafaxina ER y escitalopram durante un periodo de 8 semanas en adultos con diferentes composiciones físicas para ver su efectividad en tratar

la depresión. Uno de los primeros resultados fue que el IMC predice efectivamente la respuesta al tratamiento, donde las personas con IMC obesidad II mantienen una respuesta significativa, pero IMC más elevados ya no tienen una respuesta satisfactoria. Finalmente, mostró una mejoría significativa el uso de venlafaxina de liberación extendida sobre el uso de sertralina y escitalopram, manteniéndose la diferencia de sexo favoreciendo a las mujeres. La diferencia de respuesta de género no parece tener una razón clara; se ha sospechado principalmente la presencia de las hormonas sexuales. Sin embargo, lo que se ha objetivado es que las mujeres han tenido disminución en síntomas cognitivos como pensamientos suicidas, culpa, ansiedad y ánimo depresivo en comparación con los hombres (Green et al., 2017).

3.6.1.2 Elección de tratamiento combinado. Otras propuestas farmacológicas, como las propuestas por Cao et al., (2022) apuntan a tratar ambos padecimientos. En su metaanálisis, este autor determina que, aunque no existe información suficiente para recomendar algún antidepresivo sobre el otro, se da la recomendación de utilizar una combinación entre Sertralina y Metformina o Bupropion y Naloxona para el tratamiento en conjunto de estos pacientes (Cao et al., 2022).

3.6.2 Depresión Resistente

Normalmente, un tercio de los individuos con depresión logran obtener la remisión clínica con su primer antidepresivo. Si esta no se logra, la estrategia documentada por las mayorías de las guías internacionales para el tratamiento de la depresión es modificar la clase del antidepresivo. Si esto no funciona, se podría hacer una estrategia de aumento con un antipsicótico de segunda generación, como Aripiprazol o Quetiapina, o un regulador del ánimo siendo litio el más recomendado. Sin embargo, la guía coreana propone el uso de casi cualquier estabilizador del ánimo (Woo et al., 2022). Este último paso de agregar otro fármaco diferente a un antidepresivo es el que traza la caracterización de un episodio depresivo resistente. Aunque no existe una definición estricta del término, se ha utilizado frecuentemente “el uso de uno o dos antidepresivos dados a una dosis adecuada y a un tiempo adecuado sin una respuesta apropiada” (Jha et al., 2023). Es precisamente en la determinación de una respuesta inadecuada donde no parece haber consenso. Algunos se han basado en que

haya prevalencia del 25 % de los síntomas depresivos, mientras que otras usan un 50 % como punto de corte. Esta última cifra proviene de ensayos clínicos donde se usó es ketamina como opción terapéutica, lo que explica un intervalo mayor de síntomas (Jha et al., 2023).

3.6.2.1 estabilizadores de ánimo. El estabilizador del ánimo más utilizado como adyuvante es el Litio, el cual definitivamente genera aumento de peso. Aunque algunos estudios describen que es neutro, la mayoría concuerdan en que sí existe un aumento el mismo se puede esperar sea de entre 2 a 6 kg. El valproato es el que más aumentó genera; se describe que al cabo de dos semanas se puede esperar hasta 5 kg de más y, en su curso de mantenimiento, un estimado de hasta 12 kg (Haisnan & Vieweg, 2013). Lamotrigina, por su parte ha mostrado incrementos discretos de 1.2 a 2.2 kg en 18 meses de estudio. (Haisnan & Vieweg, 2013). Debido a su escaso aumento de peso, se considerada la mejor opción en pacientes que requieren de un estabilizador de ánimo y que además sufren de obesidad.

3. 6.2.2 Antipsicóticos atípicos. En el caso de los antipsicóticos como clase, todos se asocian con aumento de peso, siendo los que más asociados la clozapina y olanzapina con aumentos de peso y alteraciones metabólicas más severas. Los de incrementos moderados son la quetiapina y risperidona y finalmente, los más leves e incluso neutrales son el aripiprazol, luurasidona y ziprasidona (McElroy et al., 2016). Por otro lado, los que se han aprobado por agencias europeas y estadounidenses de farmacología para uso en depresión resistente son los siguientes:

- Aripiprazol: Es un agonista D2 parcial y agonista 5HT1a, es antagonista de 5HT2a. Su efectividad se ha comprobado después de compararlo con placebo por 8 semanas, donde se evidenció que la rama con aripiprazol tuvo una adecuada mejoría (Jha et al., 2023). Sobre el aumento de peso relacionado con este fármaco, es de los menores; los usuarios con aripiprazol aumentaron 1.7 kg mientras que los placebos 0.4 kg (Vas et al., 2023).
- Brexpripraxole: Tiene un mecanismo similar que aripiprazol, y también mostró mejoría en remisión de síntomas después de un estudio de seguimiento por 8 semanas, donde se comparó una rama con antidepressivo y la otra con el mismo antidepressivo,

pero con brexpripraxole como adyuvante (Jha et al., 2023,). Brexpripraxole tuvo un perfil de aumento de peso similar al de aripiprazol, sin embargo, se observó que este era relacionado con la dosis, donde dosis bajas de 1 mg al día generaron un aumento de 1.3 kg, y dosis de 3 mg a día una de 1.6 kg (Vas et al., 2023).

- Quetiapina de extensión prolongada: Tiene acciones antagonistas H1, anti alfa-1, y anti 5HT2a, con baja afinidad D2. En un estudio de comparación de quetiapina contra varios antidepresivos, después de 6 semanas se observó una mejoría significativa con este fármaco en comparación con los antidepresivos que ya había fallado en monoterapia (Jha et al., 2023). Después de olanzapina, quetiapina tuvo el segundo aumento de peso más llamativo, donde se observó que los usuarios tuvieron aumentos de entre el 3 al 7 % de su peso (Vas et al., 2023).
- Olanzapina en combinación con Fluoxetina: Ha mostrado ser efectiva; sin embargo, la cuestión más importante de esta combinación es su aumento de peso, donde se ha descrito que en fases agudas de 4 semanas se puede esperar un aumento de hasta 4 kg (Jha et al., 2023).

Las recomendaciones de uso de estos tratamientos sería usar en primer caso aripiprazol o brexpripraxole como primera opción, luego quetiapina y finalmente olanzapina como última opción en caso de necesitar usar un antipsicótico (Jha et al., 2023).

3.7. Tratamientos Alternativos

Estos tratamientos se usan de forma conjunta y ayudan junto con cambios en el estilo de vida y antidepresivos, esto debido a la alta asociación de mejoría de síntomas depresivos posterior a la pérdida de peso. Se recomienda el uso de cualquiera de estas alternativas en individuos con un IMC de más de 27 kg/m². La meta del tratamiento es una pérdida de al menos 5 % del peso de la persona, la cual debería cumplirse a los 3 meses de iniciarse el tratamiento. En caso de que esto no se cumpliera, no es recomendable que se continúe el mismo (McElroy et al., 2016).

- Liraglutide: Es un agonista del péptido GLP-1, el cual se ha estudiado en demencia de Alzheimer, Parkinson y vascular, donde ha mostrado brindar neurogénesis. Bajo estos hallazgos, se intentó probar si tenía efectos antidepresivos. Se estudió su efecto

aplicando este medicamento en ratas a las cuales se les inyectaba de manera crónica corticosterona con intenciones de generar estrés fisiológico y simular la hipercortisolemia que se observa en la depresión. A largo plazo, se observó que los ratones con liraglutide mostraban menos síntomas de depresión y, además, al hacer disecciones de sus cerebros, se observó que había una conservación de las estructuras como el hipocampo, que usualmente se ven hipotrofiadas en depresión (Weina et al., 2018).

- Lorcaserina: Es un agonista del receptor de serotonina 5HT_{2c}, puede provocar euforia y se debe tener la precaución de no provocar un síndrome serotoninérgico (McElroy et al., 2016).
- Fentermina y Topiramato: Se ha asociado con mejoría en síntomas depresivos e irritabilidad; sin embargo, se aclara que no entra en la categoría de regulador del ánimo (McElroy et al., 2016). Como efectos adversos se le ha asociado ansiedad e insomnio y debido su acción simpaticomimética podría incluso causar manía o psicosis (McElroy et al., 2016).
- Bupropion y Naltrexona: Ha sido la estrategia más estudiada. Se ha visto una mejoría tanto de los síntomas depresivos como de pérdida de peso en estudios de seguimiento por hasta 24 semanas con disminuciones de hasta 4.5 kg en 6 meses (McElroy et al., 2016). Sobre su perfil de seguridad y eficacia, un estudio comparó una rama de tratamiento con Bupropión-Naltrexona versus placebo, se encontró que la reducción de peso sí era mayor pero no necesariamente significativa (McIntyre et al., 2021). En su mecanismo de acción, bupropión es un antidepresivo que inhibe la recaptura de dopamina y norepinefrina el mismo ha tenido efectos con la disminución de peso debido a que actúa también sobre la vía de la proopiomelanocortina favoreciendo las respuestas anorexígenas. Esto, en conjunto con la naltrexona, que es un antagonista de los receptores de opioides, se da una modificación de la respuesta hedónica hacia la comida (Beurel et al., 2020).
- Ketamina: Este fármaco es un antagonista de los receptores NMDA de glutamato, pero se observa que invierte la actividad de los NMDA en comparación con los

AMPA, lo que se ha documentado se relaciona con procesos de sinaptogénesis y neurogénesis mediante la activación de BDNF. También, al ser glutamatérgico, se observa que no depende del sistema de leptina que está alterado en la obesidad (Rashidian et al., 2018).

- Ondansertron: Es un antagonista de receptores 5HT3, el cual se ha utilizado principalmente para tratamiento de náuseas y vómitos. Sin embargo, se le han adjudicado también funciones como antidepressivo. En un estudio en ratas a las cuales se les provocó obesidad y depresión tras estímulos crónicos de estrés, se observó que la rama con ondansertron versus la que control tuvo mejoría en las pruebas de movilidad, exploración y alimentación con sacarosa (Yeshwant & Mamesh, 2015). Finalmente, existen otras propuestas de dianas terapéuticas que están bajo investigaciones:

Considerando la génesis inflamatoria de la obesidad y la depresión, existen opciones que buscan bloquear la acción de las citoquinas inflamatorias, como lo viene siendo el fármaco infliximab, el cual es específico contra TNF alfa (Capuron et al., 2017,). Pensando también en la inflamación, se ha propuesto el uso de antiinflamatorios desde su acción bloqueadora de la enzima ciclooxigenasa 2, la cual se activa por efecto de las citoquinas (Capuron et al., 2017).

El uso de probióticos ha sido una alternativa propuesta ante la propuesta de disrupción de la población bacteriana de las personas obesas. Al usar probióticos, se busca nuevamente regular la población bacteriana; sin embargo, no hay evidencia significativa en la depresión (Bhering et al., 2019).

Desde una perspectiva hormonal, se ha propuesto el uso de leptina humana recombinante, el cual ha sido efectivo en personas obesas con deficiencia de leptina congénita (Beurel et al., 2020). Por otro lado, se ha propuesto el uso de antagonistas de los receptores de glucocorticoides para combatir el efecto de la hipercortisolemia crónica (Beurel et al., 2020).

8. DISCUSIÓN

La depresión y obesidad son, indudablemente, dos padecimientos de alta prevalencia a nivel mundial (Cao et al., 2022). También es innegable el grado de discapacidad y comorbilidad que conllevan. Se ha documentado ampliamente que estas personas que sufren de estas condiciones no solo tienen vidas menos prósperas que la población general, sino que su expectativa de vida es mucho menor, alrededor de 10 años (Blüher, 2019). A pesar de conocer estos hechos, las políticas de salud pública son insuficientes para el cuidado apropiado de dicha población (Díaz et al., 2018).

Por otro lado, ambas patologías no simplemente no simplemente coocurren con frecuencia, sino que efectivamente están relacionadas de manera bidireccional, como se ha comprobado con varios metaanálisis que han encontrado relaciones significativas (Luppino et al., 2010). Es cierto que otros estudios han generado duda sobre esta posible relación; sin embargo, se debe tener en cuenta que la depresión se muestra como un fenómeno heterogéneo, por lo tanto, el muestreo de esta puede no ser el más adecuado a la hora de hacer un estudio. Además, otro factor importante de reconocer en el diseño de los estudios es que se utiliza el IMC como medida estándar, y este no correlaciona de forma fidedigna con el grado de adiposidad de la persona. También es necesario integrar la diferencia en la composición según etnias y sexo, ya que las poblaciones son también heterogéneas (Gomez & Quesada, 2020).

Parte de la bidireccionalidad entre los padecimientos viene desde varias variables; por ejemplo, la variable ambiental de una crianza difícil y traumática es frecuente en ambos padecimientos y, por supuesto, se relaciona con la vulnerabilidad genética para hacer modificaciones epigenéticas. A nivel social el estigma y las pobres oportunidades de desarrollo interpersonal también se relacionan con una alta probabilidad de depresión y obesidad, sin mencionar otras comorbilidades médicas y psiquiátricas como ansiedad, uso de sustancias y metabólicas que son frecuentes (Jantarathnoi et al., 2016).

A nivel de la etiopatogenia, queda claro que ambas patologías comparten similares bases fisiopatología similares, siendo la inflamatoria la más estudiada y de la cual parecen derivar el resto de las teorías explicativas (Capuron et al., 2017). Basado en la

bidireccionalidad y etiopatogenia compartida, se vislumbra que las estrategias de tratamiento deben ir hacia la estabilización de ambas patologías de manera integral (Cao et al., 2022).

A nivel farmacológico, hay estudios claros donde se describe el efecto esperado del aumento de peso según el fármaco usado y según lo observado por los patrones de prescripción en países como Canadá y Estados Unidos. Parece que la prescripción va dirigida en usar medicamentos con menor potencial de aumento de peso en la población obesa y depresiva (Puzhko et al., 2021). Es importante recalcar que, en el seguimiento de pacientes en etapa de mantenimiento, se encontró un aumento en básicamente todas las clases de antidepresivos; sin embargo, el mismo es clínicamente insignificante para la mayoría de los ISRS, no así para los ATC o los IMAO's, Mirtazapina y Paroxetina (Alonso & Olivos, 2020).

Es importante, al tratar la depresión comórbida con obesidad, no solo preocuparse por el potencial de aumento de peso del fármaco, sino también en la efectividad y el resultado que tendrá en la población con obesidad. Poco se sabe sobre este tema, ya que la mayoría de los estudios clínicos suelen excluir a esta población. Sin embargo, dentro de la literatura encontrada lo que se concluye es que el uso de Bupropión, ya sea en monoterapia o con Naltrexona y el uso de IRSN de liberación prolongada, específicamente la Venlafaxina, han sido los que han mostrado respuestas prometedoras. El uso de algunos otros ISRS parece menguar con el aumento de peso del usuario (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

Finalmente, una recomendación dada por los Puzhko et al. parece ser importante y es reconocer que el paciente depresivo con obesidad debe ser tratado como un paciente con una depresión resistente debido a su alto fallo terapéutico. Por lo tanto, se motiva el uso de combinaciones como Bupropion y Naltrexonaxona, Escitalopram y Bupropion, Sertralina con Metformina o incluso Venlafaxina con Mirtazapina, entendiendo que esta última podría llevar a un aumento de peso, pero con un adecuado manejo de estilo de vida se podría minimizar dicho riesgo (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

9.CONCLUSIONES

A nivel nacional, no existen estudios que relacionen la obesidad y la depresión, mientras que, a nivel internacional, son pocas las recomendaciones existentes para tratar a la población con depresión y obesidad comórbida. Ambas patologías han venido incrementándose desde la década de los 70s en el polo occidental y generan gran discapacidad, menor expectativa de vida y comorbilidad médica (Otte et al., 2016).

A pesar de haber evidencia contradictoria sobre la relación entre obesidad y depresión, los estudios demuestran que sí existe una relación bidireccional entre ambos padecimientos. Las evidencias contradictorias se explican por la heterogeneidad que presenta la depresión y por diferencias en el número de muestras. Se hace especial mención a la depresión atípica, la cual presenta una relación más considerable con la obesidad (Villagrasa et al., 2020).

La obesidad y la depresión comparten numerosos modelos fisiopatológicos. La hipótesis más explorada es la de la inflamación crónica de bajo grado, lo que a su vez genera numerosas alteraciones en sistemas hormonales, como en el eje HHA, sistema de enzimas de producción de monoaminas, estrés oxidativo, sinaptogénesis, que explica la relación bidireccional desde un punto fisiopatológico (Capuron et al., 2017).

Las personas con obesidad tienen cambios fisiológicos que influyen en la farmacocinética de los antidepresivos. Principalmente se han descrito aumentos en la absorción, aumento en el volumen de distribución de fármacos liposolubles y una aparente disfunción del aparato de metabolismo CYP (Smith et al., 2018).

La evidencia de los antidepresivos sugiere que el Bupropion es el antidepresivo que se debería elegir en la población depresiva con obesidad concomitante, ya sea en monoterapia o en combinación con Naltrexona (Gill, 2020). Otra opción que parece ser más neutral en aumento de peso y con eficacia y tolerancia es el uso de antidepresivos tipo ISNR de liberación prolongada. Los ISRS no son neutros en ganancia de peso y eventualmente generan un aumento de peso que es variable según el medicamento. Además, la eficacia de estos en personas obesas es limitada (Puzhko & Aboushawareb, 2020).

En el caso de depresión resistente, las recomendaciones incluyen el uso de Aripiprazol o Brexpiprazol en el caso de utilizar un antipsicótico (Jha et al., 2023), como aumento o en el caso de usar un modulador del estado de ánimo la recomendación es el uso de lamotrigina (Haisnan & Vieweg, 2013).

Existen numerosas propuestas alternativas farmacológicas que buscan incidir en el tratamiento de la obesidad y la depresión concomitante. La más efectiva ha sido la combinación de Bupropión y Naltrexona (McElroy et al., 2016), la cual ha mostrado ser eficaz para tratar y mejorar los parámetros de ambos padecimientos. Además, existen avances prometedores en el uso de Liraglutide como alternativa no antidepressiva (Weina et al., 2018).

10.REFERENCIAS

- Alonso, R., & Olivos, C. (2020). La relación entre depresión y los estados depresivos. *Rev med Clin Cond*, 31(2), 130.
- Alves, D., da Silva, E., Ferriani, L., & Viana, M. (2019). Depression subtypes and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 13(13), 1-13.
- Bartelli, R., Trevizol, A., & Grenchman, F. (2021). Is obesity a determinant of success with pharmacological treatment for depression? a systematic review, meta-analysis and metra regression. *Journal of affective disorders*, 287, 54-68.
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. (2020). The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*, 107(2), 234-256.
- Bhering, L., Mussi, N., Calarge, C., Versiani, A., & Lucio, A. (2019). Pathways linking obesity to neuropsychiatry disorders. *Nutrition*, 66, 16-21.
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews*.
<https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boland, R. J., Verduin, M. L., Ruiz, P., & Shah, A. (Eds.). (2021). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Wolters Kluwer.
- Bourdeau, D., & Arterburn, A. (2013). Influence of body mass index on the choice of therapy for depression and follow uo care. *Obesity*, 21(3), 3-13.
- Brailean, A., Curtis, J., Davis, K., Dregan, A., & Hotopf, M. (2019). Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the uk biobank mental health survey. *Psychological medicine*, 1-10.
- Caja Costarricense del Seguro Social. (2021). *Manual del proceso multidisciplinario para la atención de la persona candidata a cirugía bariátrica en los establecimientos de salud de la CCSS*.
- Cao, B., Xu, J., Li, R., & Teopiz, K. (2022). Interventions tageting comorbid depression and overweight/obesity: A systematic review. *Journal of affectibe disorders*, 314, 222-232.
- Capuron, L., Lasselin, J., & Castanon, N. (2017). Role of adiposity driven inflammation in

- depressive morbidity. *Neuropsychopharmacology*, 42(42), 115-128.
- Carey, M., Small, H., Yoong, S., Boyes, A., Bisquera, A., & Sanson, R. (2014). Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice. *British Journal of general practice*, 12(1), 122-127.
- Castanon, N., Lasselin, J., & Capuron, L. (2014). Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *frontiers in endocrinology*, 5(74), 1-9.
- Díaz, Y., Torres, Y., Despaigne, D., & Quintana, Y. (2018). La Obesidad: un desafío para la atención primaria de salud. *Revista Información Científica*, 97(3), 680-690.
- Fuller, N., Sainsbury, A., Horsfield, S., da Luz, F., Zhang, S., Denyer, G., Markovic, T., & Caterson, I. (2017). Examining the association between depression and obesity during a weight management programme. *clinical obesity*, 17, 1-6.
- Gill, H. (2020). Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity*, 28(11), 2064-2072. <https://doi.org/10.1002/oby.22969>
- Gomez, G., & Quesada, D. (2020). Perfil antropométrico y prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población urbana de costa rica entre los 20 a los 65 años agrupados por sexo: resultados del estudio latino americano de nutrición y salud. *Nutrición Hospitalaria*, 37(3), 531-542.
- Green, E., Goldstein, A., Schatzberg, A., Rush, A., Ma, J., & Williams, L. (2017). Personalizing antidepressant choice by sex, body mass index and symptom profile: An iSPOT -D report. *personalized medicine in psychiatry*, 1(2), 65-73.
- Haisnan, M., & Vieweg, W. (2013). Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgraduate medicine*, 125(5), 117-129.
- Horwitz, M., & Perez, J. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Interdisciplina*, 10(26), 147-175.
- Instituto Mexicano de seguro social. (2018). *Guía de diagnóstico y tratamiento de sobrepeso y obesidad exógena*.
- Jantaratnoai, N., Mosicanon, K., Lee, Y., & McIntire, R. (2016). The interface of depression and obesity. *Obesity research and clinical practice*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2016.07.003>
- Jha, M., Sanjay, M., & Mathew, J. (2023). Pharmacotherapies for treatment resistant

- depression: how antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape. *american journal of psychiatry*, 180(3), 190-199.
- Kaufer, M., & Pérez, J. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Interdisciplina*, 10(26), 147-175.
- Lasserre, A., Glaus, J., Vandeleur, C., Marques, P., Vaucher, J., Bastardot, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Preisig, M. (2014). Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference and fat mass. A prospective population based studie. *JAMA Psychiatry*, 71(8), 880-888.
- Lee, S., Mastronardi, C., & Wong, M. (2016). Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *translational psychiatry*, 6, 1-12.
- Lopresti, A., & Drummond, P. (2013). Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implication for treatment. *Progress in neuro psychopharmacology and biological psychiatry*, 278, 1-8.
- Luo, H., Jiang, Z., & Ren, Y. (2021). Therapy management of metabolic disorder comorbidity with depression. *frontiers in psychology*, 12.
- Luppino, F., Wit, M., Bauvy, P., & Stijnen, T. (2010). Overweight, obesity and depression. *Arch Gen psychiatry*, 67(3).
- Mahli, G., & Mann, J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(18), 2299-312.
- Malhi, G., & Basset, D. (2015). Clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 49(12), 1-185.
- McElroy, S., Guerdjikova, A., Mori, N., & Keck, P. (2016). Managing comorbid obesity and depression through clinical pharmacotherapies. *expert opinion on pharmacotherapy*, 17(12), 1599-1610. 10.1080/14656566.2016.1198776
- McIntyre, R., Paron, E., & Burrows, M. (2021). Psychiatric safety and weight loss efficacy of naltrexone/bupropion as add-on to antidepressant therapy in patient with obesity or overweight. *Journal of affective disorders*, 289, 167-176.
- Miranda, T., Villalta, D., & Paoli, M. (2019). Asociación entre obesidad y depresión: influencia del género, edad, grupo de adiposidad y actividad física. *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*, 17(2), 69-80.
- Morrish, G., Pai, M., & Green, B. (2011). The effects of obesity on drug pharmacokinetics

- in humans. *Informa*, 697-706.
- Mulugeta, A., Zhou, A., Power, C., & Hyponnen, E. (2018). Obesity and depressive symptoms in midlife: a population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 18(297), 10. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1877-6>
- Otte, C., Gold, S., Penninx, B., Pariante, C., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D., & Schatzberg, A. (2016). Major Depressive Disorder. *Nature*, 16(16), 1-20. doi:10.1038/nrdp.2016.65
- Piñar, G., Suarez, G., & de la cruz, N. (2020). Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. *Sinergia*, 5(12), 1-17.
- Puzhko, S., & Aboushawareb, S. (2020). Excess body weight as a predictor of response to treatment with antidepressants in patients with depressive disorder. *Journal of affective disorder*, 267(267), 153-170.
- Puzhko, S., Schuster, T., & Barnett, T. (2021). Difference in patterns of prescribing antidepressants known for their weight modulating and cardiovascular side effects for patients with obesity compared with patients with normal weight. *Journal of affective disorders*, 295(295), 1310-1318.
- Rashidian, H., Rosenblat, J., & McIntyre, R. (2018). Leptin obesity and response to ketamine. *progress in neuropharmacology y biological psychiatry*.
- Segura, H. (2009). “Prevalencia del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular en usuarios(as) portadores de enfermedad mental, hospitalizados(as) en los servicios de larga estancia pabellones 4-5-6 del Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica, durante el te [Proyecto Final de Investigación que permite optar por grado de Médico Especialista en Psiquiatría.]. Universidad de Costa Rica.
- Sequeira, A., Blanco, M., & Brenes, J. (2022). La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2). <http://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.48038>
- Smith, C., Hoogd, S., Bruggermann, R., & Knibbe, C. (2018). Obesity and drug pharmacology : a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert opinion on drug metabolism y toxicology*.

- Stunkard, A., Faith, M., & Allison, K. (2002). Depression and obesity. *Soc of biol psych*, 03.
- Vargas Baldares, M. (2018). *Trastornos de la conducta alimentaria en la población adolescente: factores relacionados con su detención y manejo integral*. [Tesis para optar por grado de especialista de psiquiatría]. Universidad de Costa Rica.
- Vas, C., Jain, A., & Triverdi, M. (2023). Pharmacotherapy for treatment resistant depression :antidepressant and atypical antipsychotics. *Psychiatric clinics of north america*, 46, 261-273.
- Villagrasa, B., García, J., Bodoano, I., & Gutierrez, L. (2020). Obesity and Depression: Its prevalence and influence as a prognostic factor: a systematic review. *Korean Neuropsychiatric Association*, 17(8), 715-724.
- Weina, H., Yuhu, N., Christian, H., & Birong, L. (2018). Liraglutide attenuates the depressive and anxiety like behavior in the corticosterone induced depression model via improving hippocampal neural plasticity. *Brain Research*, 18.
- Woo, Y., Bahnk, W., & Seok, J. (2022). The korean medication algorithm project for depressive disorder 2021: comparisons with other treatment guidelines. *clinicial psychopharmacology and neuroscience*, 1(20), 37-50.
- Yeshwant, K., & Mamesh, R. (2015). ondarsertron attenuates comorbid depression and anxiety associated with oebesity by inhibiting the biochemical alterations and improving serotonergic neurotransmission. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 135, 107-116.