

M. Urretavizcaya¹
E. Baca Baldomero²
E. Álvarez³
M. Bousoño⁴
I. Eguiluz⁵
M. Martín⁶
M. Roca⁷

Conceptos prácticos para la clasificación y el manejo de la depresión a largo plazo

¹ Ciutat Sanitària de Bellvitge
Universitat de Barcelona
Barcelona

² Clínica Puerta de Hierro
Universidad Autónoma de Madrid
Madrid

³ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

⁴ Facultad de Medicina
Universidad de Oviedo
Oviedo

⁵ Hospital de Cruces
Universidad del País Vasco
Bilbao

⁶ Clínica Padre Menni
Universidad de Navarra
Pamplona

⁷ Hospital Juan March
Universitat de les Illes Balears
Palma de Mallorca

En el manejo de la depresión a largo plazo es necesario tener en cuenta algunos conceptos clave: características evolutivas de los episodios depresivos, instauración del primer episodio clínico, número de episodios, duración, intervalos y ciclos, patrones de curso, etc. El tratamiento a largo plazo es un concepto amplio que incluiría el tratamiento o la estrategia terapéutica realizada tras finalizar el tratamiento agudo. Se ha dividido en tratamiento de continuación o consolidación y tratamiento de mantenimiento o profiláctico. Desde un punto de vista conceptual otros términos y definiciones son relevantes: la remisión parcial supone que el paciente presenta clínica depresiva sin cumplir ya criterios de episodio o síndrome completo. La respuesta puede considerarse en el momento que se inicia la remisión parcial. La remisión parcial puede ser espontánea, aunque se tiende a asumir que es secundaria a la efectividad del tratamiento ensayado. La ausencia de evolución de la remisión parcial a la remisión total plantea la necesidad de ensayar nuevas estrategias terapéuticas. Los síntomas residuales indican el primer escalón de otros más graves como la recidiva episódica y la cronicidad. En la literatura se relaciona la «sintomatología residual» con una mayor frecuencia de recidivas episódicas. La remisión completa se refiere a la ausencia de síntomas significativos de depresión durante un tiempo determinado (al menos 2 meses). La recuperación se sitúa en un *continuum* entre estar libre de síntomas depresivos hasta sufrir síntomas leves o moderados. Se define recaída como un episodio clínico separado del previo por menos de 6 meses y recurrencia por más de 6 meses.

Palabras clave:

Depresión a largo plazo. Remisión. Recaída. Recurrencia. Síntomas residuales.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 2):4-11

Correspondencia:

M. Roca
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut
Universitat de les Illes Balears
Carretera de Valldemossa, km 7,5
07071 Palma de Mallorca
Correo electrónico: mroca@uib.es

Long-term depression: practical concepts of classification and management

In the long-term management of depression is necessary to take into account some key concepts: evolutive characteristics of depressive episodes, first clinical episode onset, number of episodes, duration, intervals and cycles, course of illness, etc. Long-term treatment is a broad term that would include the treatment or therapeutic strategy used once the acute treatment is over. It has been divided into continuation or consolidation treatment and maintenance or prophylactic treatment. Conceptually, other terms and definitions are relevant: partial remission implies a depressive symptomatology without criteria for a complete episode or syndrome. Response may be considered once partial remission has begun. Partial remission may be spontaneous, though there is a trend to assume that is secondary to the study drug's effectiveness. The absence of evolution of partial to total remission creates the need to test new therapeutic strategies. Residual symptoms are the first step to more severe ones such as episodic relapse and chronicity. «Residual symptomatology» is associated in literature with a higher rate of relapses. Full remission implies lack of significant depressive symptoms for a determined period of time (at least 2 months). Recovery is a *continuum* between absence of depressive symptoms and mild or moderate symptoms. Relapse is defined by a clinical episode at least 6 months after the previous one and recurrence over 6 months.

Key words:

Long-term depression. Remission. Relapse. Recurrence. Residual symptoms.

INTRODUCCIÓN

El curso de las depresiones puede definirse como la descripción de los signos y síntomas que hasta la desaparición completa y definitiva de los mismos siguen a la primera manifestación del trastorno. Cuando los síntomas no desaparecen completamente (restitución *ad integrum*) o vuelven a

reaparecer el curso de la depresión es crónico o recurrente. Por consiguiente, estudio del curso incluye múltiples aspectos que abarcan desde el inicio del trastorno hasta las complicaciones de la depresión a largo plazo.

INICIO DEL TRASTORNO

La edad de inicio de los trastornos unipolares es mucho más variable que en el caso de los bipolares. Es frecuente que se inicie entre los 30 y 40 años, alcanzando el pico máximo de incidencia entre los 40 y 60 años. En consecuencia, las medianas de edad de inicio halladas en los estudios son mayores para los unipolares que para los bipolares. Concretamente, Angst¹ obtiene una mediana de 45 años para los primeros y de 29 años para los segundos sin diferencias significativas según el sexo.

Los informadores pueden no recordar un episodio temprano o la enfermedad puede comenzar con cambios de humor leves, tanto depresivos como de hipomanía, que pueden perdurar durante años y no ser reconocidos como un trastorno afectivo. Tales variaciones frecuentemente ocurren durante la pubertad y años más tarde el paciente puede interpretarlos de forma retrospectiva como un primer episodio.

Kovacs et al.² ilustran esta dificultad y señalan que alteraciones aparentemente distímicas en la infancia o adolescencia pueden constituir un estadio inicial de un trastorno afectivo primario. Este frecuente y no reconocido período prodrómico puede prolongarse meses o años y puede también ocurrir en depresiones de comienzo tardío³. El período prodrómico puede manifestarse con quejas inespecíficas y síntomas somáticos. Ha sido referido que la edad de inicio puede preceder a la primera hospitalización en 10 años y hay dudas sobre si es adecuado usar el criterio de «primera consulta» como medida de inicio⁴.

Hay algún indicio que correlaciona la edad de comienzo más temprana y una historia familiar positiva para trastornos afectivos⁵. Este es un hallazgo confirmado en enfermos maniacodepresivos por Mendlewicz⁶ y para enfermos unipolares por Hopkinson y Ley.³

CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE LOS EPISODIOS DEPRESIVOS

Abordaremos aquí la instauración del primer síndrome depresivo, el número y duración de los episodios, así como los intervalos y ciclos depresivos.

Instauración del primer episodio clínico

La sintomatología prodrómica del primer episodio, repetida en la literatura revisada como más frecuente, es: falta

de iniciativa, fatiga, insomnio, empeoramiento del rendimiento laboral, aumento de la indecisión, dificultades en la concentración, irritabilidad y ansiedad generalizada³. Algunos autores señalan la presencia de tensión y vagos sentimientos de ansiedad como pródromos más frecuentes en las depresiones psicóticas³.

La instauración del episodio propiamente dicho puede realizarse de forma brusca (incluso en menos de un mes), gradual (suele estar asociado frecuentemente a acontecimientos vitales) o fluctuante y en escasas ocasiones precedido de un trastorno de ansiedad⁷. Puede observarse, con frecuencia, similitud en el patrón de síntomas iniciales y en la instauración cronológica de los mismos en los subsiguientes episodios.

Número de episodios

El número de episodios observados está en función, básicamente, del tiempo de observación desde el inicio y de la definición de episodio. Los trastornos unipolares son generalmente recurrentes, aunque la recurrencia es menor que en los bipolares. El intervalo entre episodios suele ser mayor y tienen menor número de episodios que los bipolares. Los casos con un solo episodio son excepcionales. Los estudios que informan de tasas bajas de recurrencia presentan, generalmente, limitaciones metodológicas importantes, como períodos de observación muy cortos (p. ej., la muerte prematura o el suicidio acortan este período), consideración exclusiva de episodios graves o de hospitalizaciones, etc.

El número de episodios observados está también en función de la cronicidad. Pueden, por ejemplo, no detectarse nuevos episodios porque el paciente mantenga sintomatología continuada (se describen casos de cronicidad desde el primer episodio). Estadísticas antiguas consideraban que hasta el 60% de pacientes con un primer episodio depresivo no tenían más episodios en el futuro^{8,9}. Actualmente con períodos de seguimiento mayores y más control de los pacientes, tanto en régimen ambulatorio como hospitalizados, se considera que el porcentaje de pacientes con un único episodio es menor. Se ha sugerido incluso que, al igual que en los bipolares, virtualmente todos los que han sido hospitalizados una vez por depresión sufrirán, si viven lo suficiente, más de un episodio a lo largo de su vida.

Autores como Angst¹ señalan que un 70% de sujetos recuperados de un primer episodio depresivo presentarán dos o más episodios posteriores, aunque el segundo puede acontecer muchos años después del primero. La mayoría de los pacientes unipolares presentan más de tres episodios en 20 años. Para Solomon¹⁰ los sujetos sufren una media de dos episodios en 10 años tras la recuperación de un episodio índice. El 50% de pacientes que se recuperan de un primer episodio depresivo presentarán, como mínimo, un nuevo episodio en los 2 años siguientes a la recuperación, especialmente entre los 4 y los 6 meses^{11,12}. Cuando un sujeto expe-

rimenta un segundo episodio depresivo la posibilidad de que desarrolle un tercer episodio es del 80-90%¹³, con un 70-80% de posibilidades de que la recurrencia se produzca en los 3 años posteriores a la recuperación del episodio¹⁴.

En este sentido se ha observado que la probabilidad de recurrencia se incrementa con cada episodio sucesivo y que a partir del tercer episodio son casi seguras nuevas recurrencias^{15,16}. De hecho, Keller et al.¹⁷ han constatado que el 40% de los sujetos con más de tres episodios presentan una recaída en las 15 semanas siguientes a la recuperación del episodio, así como una disminución del intervalo entre los episodios. Estos mismos autores también han referido que una mayor edad de inicio del trastorno se asocia a más recurrencia. El número de episodios puede ser significativamente disminuido con un tratamiento antidepresivo a largo plazo¹⁸.

Duración de los episodios

La duración de los episodios ha sido objetivo de numerosas investigaciones, muchas de las cuales se han realizado sin una metodología adecuada. La duración de los episodios es similar o algo mayor que la de los episodios depresivos en los bipolares. Hay que tener presente que la duración de los episodios tiene una distribución normal y no debe ser descrita usando medias aritméticas.

Los estudios previos a la introducción de la terapia electroconvulsiva (TEC) y del tratamiento psicofarmacológico tienen particular interés porque reflejan mejor el curso espontáneo que las observaciones realizadas en la última década. Ziehen¹⁹ y Pilcz²⁰ cifran la duración de un episodio depresivo en 3-6 meses y Kraepelin²¹ entre 6 y 8 meses. Los valores de las medianas más repetidos en los estudios que determinan la duración de los episodios depresivos en la literatura son: 3²², 4,5²³ y 6 meses^{24,25}. Estos autores tabularon la mediana de todos los episodios depresivos con remisión espontánea en función de la década de comienzo. Obtuvieron medianas de 3,5 meses para adolescentes, 6-8,5 meses para depresivos con edades comprendidas entre los 30-59 años y 5 meses para pacientes con edades entre 60-69 años. El grupo de edad con un episodio de mayor duración (30-39 años; n=62) tienen una media aritmética de duración de 14,8 meses, pero una mediana de 7,5 meses.

Angst²⁴ computó medianas individuales sobre todos los episodios y la cifró en 6 meses para las depresiones unipolares. En el siglo XIX, la duración de los episodios no ha cambiado significativamente. La duración de los episodios en cada paciente tiende a mantenerse constante²⁶. Algunos estudios antiguos refieren, sin embargo, una mayor duración del episodio cuando el número de recurrencias es mayor, particularmente con un inicio temprano del trastorno²⁷. Cuanto más puros sean los síntomas depresivos, menor será la duración. Por el contrario, si aparecen síntomas atípicos (p. ej., hipocondría, síntomas paranoides), rasgos neuróticos, ansiedad o enfermedades físicas la duración será más prolongada²⁸.

Intervalos y ciclos

Un ciclo es el tiempo transcurrido desde el inicio de un episodio hasta el inicio del siguiente. Incluye, pues, un episodio clínico y el intervalo que le sigue. La periodicidad de los trastornos afectivos ha sido descrita por la duración de los intervalos. Con los tratamientos psicofarmacológicos esta variable se ha hecho menos real. El final de un episodio es frecuentemente marcado por la supresión de síntomas, cuando en realidad el episodio puede no estar resuelto y manifestarse al cesar el tratamiento antidepresivo. Por ello y porque el comienzo de un episodio es más fácil de detectar que su final, la duración de los ciclos, recientemente, ha sido tomado como una variable de evolución más segura que la duración de los intervalos. Una variación en la duración de los ciclos generalmente refleja variaciones en la duración de los intervalos entre episodios, ya que la duración de los episodios suele mantenerse estable.

Slater²⁹ muestra que el primer intervalo era, definitivamente, mayor que los siguientes. Swift³⁰ ya había estimado la duración del primer intervalo en 6 años y 3 meses y una menor duración en los intervalos posteriores. Numerosos autores han descrito una disminución, al menos en relación al primer intervalo, de la duración de los intervalos sucesivos³¹. La duración de los intervalos parece irregular, sin observarse cambios sistemáticos en relación con la sucesión de episodios³². El intervalo interepisódico libre de síntomas puede ser bastante largo al principio del curso y reducirse tras varios episodios (después de 3 a 5 episodios)³³.

Patrones de curso

En este punto nos referiremos a la implicación de las estaciones anuales en la aparición de manifestaciones clínicas en trastornos depresivos unipolares no estacionales y a la posibilidad de aparición de un síndrome maniaco en la evolución de un trastorno depresivo.

Estacionalidad y depresión

La existencia de variaciones estacionales en los trastornos somáticos y psicológicos ya habían sido descritas por Aretaeus e Hipócrates³⁴ y se ha confirmado en varios estudios actuales, además de constituir una experiencia clínica común. Mitchell³⁵ estudió a 3.037 melancólicos y encontró una incidencia aumentada del comienzo de la enfermedad en abril y diciembre. Slater²⁹ apunta la posibilidad de una tendencia individual a presentar un comienzo estacional, tendencia que puede no aparecer en el análisis de grupos totales.

Bipolaridad

La aparición de un síndrome maniaco o hipomaniaco en el curso de un trastorno depresivo marca el cambio de diag-

nóstico de un trastorno depresivo unipolar a un trastorno bipolar. El cambio de diagnóstico de unipolar a bipolar ha sido referido de forma muy diversa. La tasa de cambio depende del tiempo de observación y del número de episodios sufridos.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS Y CURSO DE LA DEPRESIÓN

El énfasis en el tratamiento de la depresión se ha centrado históricamente en el tratamiento de la fase aguda (primeras 12 semanas). Todos los pacientes con una depresión requieren un «tratamiento adecuado» durante esta fase. El tratamiento adecuado está en función del subtipo de depresión y de la existencia de aspectos de personalidad y/o socioambientales relevantes. El objetivo de este tratamiento es la desaparición de la clínica depresiva en el menor tiempo posible. Cada vez está más admitido que la depresión es una patología que en muchos casos va a necesitar tratamiento a largo plazo para mantener un estado de eutimia.

En primer lugar abordaremos el significado de los términos incluidos en el concepto de tratamiento a largo plazo y en segundo lugar relacionaremos estos conceptos con la terminología utilizada para describir el curso observable en las depresiones.

Tratamiento a largo plazo

Es un concepto amplio que incluiría el tratamiento o la estrategia terapéutica realizada tras finalizarse el tratamiento agudo. El tratamiento a largo plazo se ha dividido en tratamiento de continuación o consolidación y tratamiento de mantenimiento o profiláctico.

Tratamiento de continuación o consolidación

El objetivo de ambos tratamientos sería el conseguir la recuperación premórbida del paciente tras un episodio depresivo. El concepto de «consolidación» implica dar solidez a una mejoría suficiente conseguida con el tratamiento agudo. El concepto de «continuación» es más amplio al incluir el tratamiento que sigue al realizado como agudo durante el episodio, con independencia de la situación clínica conseguida.

Tratamiento de mantenimiento o profiláctico

El objetivo de este tratamiento sería «mantener» la máxima mejoría conseguida tras el tratamiento de continuación. Si esta mejoría ha supuesto la desaparición de la clínica y la «recuperación» del episodio, el objetivo de este tratamiento de mantenimiento sería la «profilaxis» de reapariciones sintomáticas y, en última instancia, la reaparición de nuevos

episodios depresivos. Si no se ha conseguido la «recuperación» del episodio, el objetivo sería mantener la mejoría conseguida y evitar el incremento de la gravedad de la clínica residual. Por todo ello, el concepto de tratamiento de mantenimiento es más amplio que el profiláctico y preferible dentro del tratamiento a largo plazo de la depresión.

CURSO CLÍNICO OBSERVABLE Y TRATAMIENTO DE LAS DEPRESIONES

El inicio de cualquier tratamiento implica, desde el momento mismo de su instauración, que el curso «natural» de la enfermedad será inobservable. Por ello utilizaríamos el concepto de curso clínico observable. Este concepto incluye el registro de tres rangos de presentación clínica: asintomático (sin expresión clínica), totalmente sintomático (expresión clínica del síndrome) y parcialmente sintomático (cualquier expresión clínica diferente a las dos anteriores). En el marco del curso clínico observable y en relación con el inicio de una maniobra terapéutica abordaremos diferentes términos utilizados en los pacientes durante el tratamiento antidepressivo.

Respuesta y remisión parcial

Estos términos se utilizan, principalmente, en el tratamiento agudo de las depresiones. La remisión parcial supone que el paciente presenta clínica depresiva intensa sin cumplir ya criterios de episodio o síndrome completo. La respuesta puede considerarse en el momento que se inicia la remisión parcial. La mayor parte de estudios de seguimiento definen la respuesta como la disminución de la puntuación total inicial en un 50%. La remisión parcial puede ser espontánea, aunque se tiende a asumir que es secundaria a la efectividad del tratamiento ensayado. La ausencia de evolución de la remisión parcial a la remisión total plantea la necesidad de ensayar nuevas estrategias terapéuticas.

Sintomatología residual

La presencia de sintomatología residual tras un episodio depresivo se describe hasta en un tercio de los episodios^{36,37}. Los síntomas residuales indican el primer escalón de otros más graves como la recidiva episódica y la cronicidad³⁸. Algunos autores consideran los síntomas residuales como la presencia de síntomas depresivos mínimos que no cumplen criterios no sólo para depresión mayor, sino tampoco para distimia o depresión menor^{39,40}. De hecho se han utilizado diversos términos que, si bien pueden tener sus matices, se refieren a conceptos similares, como síntomas residuales, síntomas subumbrales, depresión sintomática subsindrómica³⁹ o síntomas subclínicos⁴¹. Uno de los matices es que los síntomas residuales implicarían la existencia previa de un episodio depresivo, mientras que los subumbrales podrían estar presentes sin requerir el antecedente de

un episodio depresivo, aunque generalmente los estudios de estos síntomas han considerado sólo a pacientes que habían presentado un episodio. Los síntomas subumbrales se han definido como la presencia de síntomas que casi cumplen el criterio umbral para el síntoma (p. ej., sentirse deprimido durante 10 días, pero no llegar a las 2 semanas), mientras que los síntomas depresivos subsindrómicos se han definido como la presencia de dos o más síntomas umbrales sin cumplir criterios para depresión menor⁴². Desde la perspectiva clínica estos síntomas se solapan o continúan con conceptos de depresión menor, depresión breve recurrente y distimia, si bien, aunque pueda haber una continuidad clínica en la intensidad, ello no significa que compartan necesariamente la misma etiopatogenia. Desde un punto de vista más operativo la remisión incompleta se ha definido de diversas maneras, pero en los estudios se suele utilizar como criterio una puntuación en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) de 17 ítems mayor de 7 (o mayor de 10 en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* [MADRS]) o por la presencia de dos o más síntomas depresivos simultáneos. Uno de los argumentos para establecer el punto de corte de la HDRS en 7 puntos es que esta puntuación se sitúa por debajo de tres desviaciones estándar (DE) de la media de pacientes depresivos ambulatorios (20 ± 4 puntos), lo que implica un 99% de certeza de que la persona no «pertenece» al grupo de depresión⁴³. Los estudios de síntomas residuales se han referido, en ocasiones, a pacientes en situación de remisión parcial, pero en otros estudios también a pacientes con puntuaciones con la HDRS menores de 7 puntos.

En la literatura se relaciona la «sintomatología residual» con una mayor frecuencia de recidivas episódicas. La presencia de esta sintomatología sería un marcador de la ausencia de resolución episódica, por lo que las probabilidades de recidivas (o reintensificaciones sintomáticas) son mayores que en los pacientes en los que no se detecta sintomatología residual³⁶. Estos síntomas persistentes pueden deberse, en muchos casos, a causas más allá de la propia enfermedad depresiva. Entre estos factores destacaremos: el envejecimiento, la comorbilidad con otros procesos somáticos, los factores psicosociales (p. ej., reactivos a las consecuencias del episodio depresivo), los factores de personalidad y la utilización inadecuada de estrategias terapéuticas antidepressivas.

Cronicidad

Muchos autores encuentran que el 20% de los depresivos unipolares presentan una remisión incompleta al cabo de 1 año^{1,44}. El porcentaje puede aumentar hasta el 30 o 40% si se incluye a aquellos pacientes que no han alcanzado el mismo nivel premórbido de funcionamiento que tenían en las áreas familiar, laboral o social. Sin tratamiento, la cronicidad podría llegar a constituir el 50% de los pacientes con un episodio depresivo. Sin embargo, la cronicidad parece que tampoco persiste indefinidamente, sino que tiene una vida limitada, por lo que si se siguiera durante suficiente tiempo al paciente depresivo la cronicidad es probable que

desapareciera. Así, Winokur y Morrison⁴⁵ observaron que en un grupo de 67 pacientes seguidos entre 2 y 5 años había 17 (25%) crónicos cuando se realizó el seguimiento, mientras que otro grupo de 41 pacientes seguidos durante un período mayor, de 10 a 20 años, sólo 2 (5%) permanecían crónicos en el momento de la valoración.

La definición de cronicidad es muy difícil y varía de unos autores a otros⁴⁶. Hasta el momento no hay una definición unitaria. Frecuentemente «incapacidad crónica» se define en forma negativa «no libre de síntomas durante un período de tiempo»⁴⁷ o «no recuperado socialmente»⁴⁸. Más recientemente Angst²⁴ usó el criterio de falta de remisión durante un mínimo de 2 años para definir un curso crónico. El criterio usado «incapaz para trabajar o funcionar socialmente la mayor parte del tiempo» puede ser también aplicable.

A pesar de la vaga definición de cronicidad, hay, sin embargo, un acuerdo sobre la frecuencia de evolución crónica. La mayoría de estudios, con muestras representativas, encuentran una tasa de cronicidad entre el 15-25% en bipolares y unipolares.

Remisión completa y recuperación

La remisión completa se refiere a la ausencia de síntomas significativos de depresión durante un tiempo determinado (al menos 2 meses). La remisión completa puede ser espontánea o secundaria al tratamiento ensayado y marcar la idoneidad de dicho tratamiento.

La recuperación se sitúa en un *continuum* entre estar libre de síntomas depresivos (en remisión clínica continuada) hasta sufrir leves o moderados síntomas compatibles con una adaptación social suficiente. En general, los estudios prospectivos cortos describen una tasa de recuperación más alta que los estudios de larga evolución. En la mayoría de los estudios se mezcla el concepto de remisión y de recuperación y no se delimitan bien los parámetros que definen el tipo de mejoría al que se refieren. La mayoría de estos estudios con tasas de remisión/recuperación tienen fallos metodológicos⁴⁹. Señalaremos algunos de los estudios más representativos sobre la remisión/recuperación de los episodios depresivos: Keller y Shapiro⁵⁰ refieren una tasa de recuperación del 20% cada mes durante los primeros 4 meses (63% de los pacientes se habían recuperado a los 4 meses), con una disminución muy marcada de esta tasa de recuperación en los siguientes meses hasta el año de seguimiento.

Piccinelli y Wilkinson⁵¹ en una revisión de estudios a corto y largo plazo resume las tasas de remisión de la siguiente manera: el 53% remite a los 6 meses, el 64% al año, el 82% a los 2 años y el 90% a los 5 años. Un hallazgo consistente, en la mayoría de estudios, es que la probabilidad de respuesta en los primeros 6 meses es rápida, con una expectativa inicial de remisión a los 6 meses del 50%, disminuye en los 6 meses siguientes y es lenta después del año (80% a los

2 años). La relación entre tasa de recuperación y duración del seguimiento es especialmente pronunciada en los primeros 2 años de seguimiento. Aunque la tasa de recuperación disminuye significativamente después de 2 años, las recuperaciones continúan acumulándose durante los años siguientes al episodio.

Recaídas y recurrencias

Las manifestaciones clínicas de un episodio depresivo son, desde un modelo médico, el reflejo en última instancia de una supuesta alteración o disfunción neurobiológica. La normalización, temporal o no, de dicha disfunción neurobiológica supondría una remisión de la clínica depresiva. Si esta normalización se realiza sin una maniobra terapéutica podríamos considerar que es el curso natural del episodio y la remisión clínica supondría la constatación de esta normalización neurobiológica. Si se realiza una maniobra terapéutica (especialmente farmacológica) durante el episodio, la ausencia de clínica no conlleva la certeza de la resolución de las disfunciones neurobiológicas subyacentes, ya que éstas pueden estar sólo compensadas por la maniobra terapéutica. En este contexto de curso clínico observable tiene sentido el concepto de recaída o recurrencia. Tanto la recaída como la recurrencia conllevan la existencia de un episodio previo y suponen una reaparición sintomática de intensidad similar a ese episodio previo. La sintomatología en la recaída sería secundaria a la misma disfunción neurobiológica que motivó el episodio anterior (es el mismo ciclo depresivo) y la de la recurrencia podría ser debida o a una nueva disfunción neurobiológica (es un nuevo ciclo depresivo). La incógnita planteada es cuál es el lapso de tiempo necesario para que una reaparición episódica pueda considerarse una recurrencia. Este período de tiempo caracterizado por la ausencia sintomática se determina en términos probabilísticos. Se busca aquel período después del cual la mayoría de los pacientes no vuelven al síndrome y, por tanto, se podría presuponer que al permanecer asintomáticos durante ese tiempo se ha superado la disfunción neurobiológica inicial. Así, el Grupo de Pittsburgh considera que este tiempo mínimo es de 6 meses. De esta forma se define recaída como un episodio clínico separado del previo por menos de 6 meses y recurrencia por más de 6 meses⁵². Aunque este concepto ha facilitado una terminología común en los estudios de seguimiento, una descripción minuciosa del curso clínico de los trastornos depresivos debería incluir, más allá del concepto de recaída o recurrencia, la detección y evaluación clínica los siguientes descriptores de curso: *a)* los episodios; *b)* la sintomatología residual, si existe, tras el episodio, y *c)* la clínica subsindrómica tras un período de remisión clínica completa. La detección de los descriptores conllevaría su localización temporal; esta localización permitiría constatar la separación entre episodios, por ejemplo, y su posible clasificación como recaída o recurrencia de aplicarse la terminología del grupo de Pittsburgh. La evaluación de la clínica en todos los casos supondría constatar el tipo de clínica, la intensidad y la duración de la misma.

Sintomatología subumbral, sintomatología depresiva subsindrómica o síntomas subclínicos

Esta terminología ha sido utilizada para describir tres situaciones clínicas: *a)* equivalente a sintomatología residual; *b)* para señalar una reaparición de la sintomatología tras un período libre de enfermedad en pacientes con antecedentes de un episodio previo, y *c)* la misma situación que en el punto *b* en pacientes sin antecedentes de episodios depresivos.

Estas situaciones clínicas plantean diversas cuestiones^{43,53}. En relación a la primera situación clínica, conceptualmente podría considerarse «residual» si esta clínica fuera una manifestación de la resolución incompleta de la disfunción neurobiológica subyacente, desde el episodio índice, que perduraría a pesar de la supresión sintomática temporal directamente relacionada con el tratamiento anti-depresivo.

En relación a la segunda situación clínica, podría considerarse el inicio de un nuevo episodio que no llega a consolidarse como tal por la propia evolución del trastorno (sería un episodio de corta duración o microepisodio) o por una maniobra terapéutica. En este caso esta clínica depresiva sería una manifestación de un nuevo episodio depresivo que se resuelve o «decapita».

La tercera situación clínica plantea la existencia de un tipo de depresión que no tiene la intensidad y duración suficientes para cumplir los criterios de depresión mayor. Esta situación ha llevado a algunos autores a defender la existencia de una depresión menor o una depresión subsindrómica (*Subsyndromal Symptomatic Depression, SSD*)^{39,54}. La discusión de los innumerables interrogantes sobre la existencia o no de estas entidades va más allá del objetivo de esta introducción conceptual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986; 19(Suppl. 2):47-52.
2. Kovacs M, Feinberg TL, Crouse-Novak MA, Paulauskas SL, Finkelstein R. Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal prospective study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:229-37.
3. Hopkinson G. The onset of affective illness. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1963;146:133-40.
4. Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Deutsch SI, Rubinstein ME. Age of onset of affective illness. *Psychiatr Clin (Basel)* 1982;15: 124-32.
5. Johnson GFS, Leeman MM. Onset of illness in bipolar manic-depressive and their affectively ill first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1977;13:57-61.
6. Mendlewicz J, Fieve RR, Rainer HD, Fleiss JL. Manic-depressive illness: a comparative study of patients with and without a family history. *Br J Psychiatry* 1972;120:523-30.

7. Young MA, Grabler P. Rapidity of symptom onset in depression. *Psychiatry Res* 1985;16:309-15.
8. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: E and S Livingstone Ltd., 1921.
9. Stenstedt A. A study in manic depressive psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1952(Suppl. 79):1-11.
10. Solomon DA, Keller MB, León AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea T, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:229-33.
11. NIMH/NIH Consensus development conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 1985;142:469-76.
12. Angst J. How recurrent and predictable is depressive illness? En: Montgomery S, Rouillon R, editores. Long-term treatment of depression. New York: Wiley and Sons, 1992; p. 1-10.
13. Kupfer D. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl. 5):28-34.
14. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: Short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(Suppl. 6):51-7.
15. Grof P, Angst J, Haines T. The clinical course of depression: practical issues. En: Classification and prediction of outcome in depression. Berlín: Angst, 1974.
16. Goodwin FK, Jamison K. Manic depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990; p. 665-724.
17. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J. Long-term Outcome of Episodes of Major Depression. *Clinical and Public Health Significance. JAMA* 1984;6:788-92.
18. Prien R, Kupfer D, Mansky P. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group Comparing Lithium Carbonate, Imipramine, and a Lithium Carbonate-Imipramine Combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1096-104.
19. Ziehen T. Die Erkennung und Behandlung der Melancholie in der Praxis. Karl Marhold, Halle, 1896.
20. Pilcz A. Die periodischen Geistesstörungen. Eine klinische Studie. G Fischer, Jena, 1907.
21. Kraepelin E. Das manisch-depressive Irresein. En: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, vol 3, part 2. Barth, Leipzig 1913; p. 1183-395.
22. Matussek P, Halbach A, Troeger U. Endogene Depression. Eine statistische Untersuchung un behandelter Fälle. Urban und Schwazenberg, München Berlin, 1965.
23. Tashev T. Statistisches über die Melancholie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1965;33:25-36.
24. Angst J. A prospective study on the course of affective disorders. En: Mood disorders. Pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Conference National Institute of Mental Health. Washington, 1985a; p. 23-6.
25. Angst J, Preisig M. The course of clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: result of a prospective study from 1959 to 1985. *Schw Arch Neurol Psychiatr* 1995;146: 5-16.
26. Solomon DA, Keller MB, León AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1001-106.
27. MacDonald JB. Prognosis in manic-depressive insanity. *J Nerv Ment Dis* 1918;47:20-30.
28. Akiskal HS, Bitar AH, Puzantian VR, Rosenthal TL, Walker PW. The nosological status of neurotic depression: A prospective three to four-year follow-up examination in light of the primary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:756-66
29. Slater E. Zur Periodik des manisch-depressiven Irreseins. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1938;162:794-801.
30. Swift HM. The prognosis of recurrent insanity of the manic-depressive type. *Am J Insanity* 1907;64:311-26.
31. Zis AP, Grof P, Webster M, Goodwin FK. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 1980;16:47-9.
32. Fukuda K, Etoh T, Iwadata T, Ishii A. The course and prognosis of manic-depressive psychosis: a quantitative analysis of episodes and intervals. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:299-307.
33. O' Leary D. The endogenous subtype and naturalistic course in depression. *J Affective Disord* 1996;41:117-23.
34. Luce GG. Body time the natural rhythms of the body. Paladin, St Albans, 1973.
35. Mitchell S. An analysis of 3,000 cases of melancholia. *Trans Assoc Am Physicians* 1897;12:480-7.
36. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25:1171-80.
37. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998a;50:97-108.
38. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-4.
39. Judd LL, Rapaport M, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994;55:4(Suppl.):18-28.
40. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depression. *J Affect Disord* 1997;167:6-10.
41. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999;29:47-61.
42. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ 3rd, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999;60:221-5.
43. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 13):18-25.
44. Klerman GL. Other specific affective disorders. En: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ, editores. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 3.^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980.
45. Winokur G, Morrison J. The Iowa-500: follow-up of 225 depressives. *Br J Psychiat* 1973;123:543-8.
46. Coryell W, Winokur G. Course and outcome. En: Paykel ES, editor. *Handbook of affective disorders*. New York: Curchill Livingstone, 1992.
47. Bratfos O, Haug JO. Course of manic-depressive psychosis. A follow-up investigation of 215 patients. *Acta Psychiatr Scand* 1968;44:89-112.
48. Lundquist G. Prognosis and course in manic-depressive psychoses: a follow-up study of 319 first admissions. *Acta Psychiatr Scand* 1945(Suppl. 35):1-96.

49. Keller MB, Lavori PW, Lewia CE, Klerman GL. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983;250:3299-304.
50. Keller MB, Shapiro RW. Major depressive disorder. Initial results from a one-year prospective naturalistic follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:761-8.
51. Piccinelli M, Wilkinson G. Outcome of depression in psychiatric settings. *Br J Psychiatry* 1994;164:297-304.
52. Frank E, Prien RF, Jarrett RB. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Remission, recovery, relapse and recurrence. Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
53. Maj M, Velto F, Pirozzi R, Lobrance S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 1992;149:759-800.
54. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12 year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998b;55:694-700.