

M. Martín¹
E. Baca Baldomero²
E. Álvarez³
M. Bousoño⁴
I. Eguiluz⁵
M. Roca⁶
M. Urretavizcaya⁷

Factores de riesgo y predictores de evolución en la depresión a largo plazo

¹ Clínica Padre Menni
Universidad de Navarra
Pamplona

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 Hospital Juan March
Universitat de les Illes Balears
Palma de Mallorca

⁷ Ciutat Sanitària de Bellvitge
Universitat de Barcelona
Barcelona

Los estudios evolutivos señalan diversas variables basales sociodemográficas como predictores en mayor o menor medida de la evolución crónica de los trastornos depresivos: sexo, edad de comienzo y presencia de antecedentes familiares, aunque pueden citarse otros muchos más controvertidos. Los estudios de neuroimagen han mostrado por lo general asociaciones positivas entre la presencia de alteraciones estructurales y un pronóstico adverso de la depresión, tanto una evolución hacia la cronicidad como hacia la aparición de un síndrome demencial. Se revisan otros grandes tipos de factores. Un grupo relacionado con el curso de la enfermedad: número de episodios y persistencia de los síntomas. Otro grupo de factores reúne los que tienen que ver con las características clínicas propiamente dichas: presencia o ausencia de determinados síntomas o conjuntos de síntomas. Finalmente, un tercer factor clínico de gran importancia es la comorbilidad, tanto somática como psiquiátrica. Los problemas de reconocimiento y diagnóstico de la depresión y el empleo de herramientas terapéuticas inadecuadas o insuficientes son todavía demasiado frecuentes. Por otra parte, la mala adherencia al tratamiento sigue constituyendo un problema crucial en el tratamiento a largo plazo de la depresión.

Palabras clave:

Depresión a largo plazo. Factores de riesgo. Predictores de recurrencia. Comorbilidad.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 2):12-18

Risk factors and outcome predictors in the long-term depression

Outcome studies indicate that some baseline sociodemographic variables are predictors of the chronic evolu-

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

tion of depressive disorders: gender, onset and existence of family psychiatric history, among others, much more controversial. Neuroimage studies have generally shown positive associations between the existence of structural changes and an adverse prognosis of depression, towards an evolution to chronicity or onset of a demential syndrome. Other major types of factors have been revised as well. One group related with the course of the disease: number of episodes and persistence of symptoms. Another group of factors gathers those related with clinical characteristics: presence or absence of determined symptoms or groups of symptoms. Finally, a third clinical factor of great relevance is comorbidity, both somatic and psychiatric. Problems in the recognition and diagnosis of depression and the use of unsuitable or inadequate therapeutic tools are still too frequent. Besides, treatment noncompliance is still a crucial problem for the long-term treatment of depression.

Key words:

Long-term depression. Risk factors. Predictors of recurrence. Comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La necesidad de un tratamiento a largo plazo de la depresión se relaciona precisamente con la presencia de un patrón de recurrencia. De ahí la importancia de reconocer lo antes posible la posibilidad de una evolución desfavorable, lo que facilitaría la instauración precoz de terapias más intensivas o prolongadas con la finalidad de prevenir la recurrencia^{1,2}.

Se han propuesto diversos factores de tipo sociocultural, biológico, clínico o terapéutico relacionados con la evolución de los trastornos depresivos. A continuación los revisaremos brevemente, haciendo hincapié en su relevancia a la hora de decidir la instauración de un tratamiento a largo plazo. Previamente es importante considerar que los estudios evolutivos en los que se basan los hallazgos que discu-

tiremos no son demasiado abundantes y presentan importantes problemas metodológicos (tabla 1), por lo que nos encontramos en un área de estudio todavía incipiente, con resultados frecuentemente discrepantes, cuando no radicalmente opuestos³.

FACTORES SOCIOCULTURALES Y DEMOGRÁFICOS

Los estudios evolutivos suelen señalar diversas variables basales de tipo sociodemográficos como elementos que predicen en mayor o menor medida la evolución posterior. Entre ellos destacan el sexo, la edad de comienzo y la presencia de antecedentes familiares, aunque pueden citarse otros muchos con resultados más controvertidos.

Edad

En general se acepta que la edad de comienzo tardía y el propio envejecimiento son factores de mal pronóstico para la depresión⁴. Sin embargo, en varios estudios de seguimiento a largo plazo no se ha encontrado que la edad de aparición del primer episodio constituya un factor de riesgo para la recurrencia o la cronicidad^{5,6}. En realidad cuando se realizan análisis más detallados se suele encontrar que los

verdaderos factores de mal pronóstico son otras variables que generalmente se asocian a la edad avanzada, como la presencia de comorbilidad física (especialmente de tipo neurológico o cardiovascular), discapacidad o de factores psicosociales como la falta de red de apoyo, la jubilación o los procesos de duelo⁷.

Historia familiar

Existen datos limitados acerca de la influencia de factores familiares en la evolución tórpida de los cuadros depresivos. Algunos trabajos no han encontrado influencia alguna^{5,8} o un impacto relativo⁴, mientras que otros han encontrado que la presencia de antecedentes psiquiátricos graves (p. ej., presencia en un familiar de primer grado de psicosis, ingreso psiquiátrico o intento de suicidio) es un factor de vulnerabilidad para una mala evolución de la depresión⁹. Igualmente, Klein et al.¹⁰ encontraron que la presencia de antecedentes familiares constituía un factor de riesgo de cronicidad en pacientes con inicio temprano de la depresión. Más recientemente la posibilidad de una mala respuesta a los antidepresivos y por tanto de una tendencia a la cronicidad se ha relacionado con factores genéticos, y concretamente con la presencia de determinados polimorfismos del gen del transportador de serotonina^{11,12}.

Sexo

Aunque existe un alto grado de certeza acerca de la mayor incidencia de depresión en el sexo femenino, los datos acerca de que el sexo condicione también la evolución del trastorno son mucho más dudosos. Por ejemplo, Kessler et al.¹³ en el Nacional Comorbidity Survey no encontraron diferencias en la evolución entre ambos sexos en lo que respecta a recurrencia y cronicidad, un hallazgo similar al de otros estudios^{5,14-16}. Un subanálisis del estudio Epidemiologic Catchment Area limitaba las diferencias entre sexos a la incidencia del primer episodio, sin que se registraran diferencias en aspectos evolutivos como la recurrencia o la duración de los episodios¹⁷. El Lundby Study, otro trabajo importante tanto por el tamaño de la muestra (344 casos con depresión incidente procedentes de una muestra de 3.563 sujetos) como por el período de seguimiento (50 años), tampoco encontró diferencias significativas entre sexos en cuanto a la evolución¹⁸. Por el contrario, otros trabajos han encontrado una mayor tendencia a la recurrencia en mujeres, como el Estudio de Zurich¹⁹ o el National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studies⁶, un estudio observacional longitudinal a 15 años en el que el sexo femenino fue uno de los predictores más potentes de recurrencia precoz. Por tanto, los datos sugieren que el sexo femenino o no influye en la evolución o es un factor de mal pronóstico, de manera que en conjunto puede considerarse como un predictor de mala evolución de leve a moderada importancia²⁰.

Tabla 1	Problemas metodológicos en los estudios evolutivos sobre depresión
	<p>Fuente de pacientes y criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> Predominio de pacientes hospitalizados y de muestras clínicas Falta de precisión en los sistemas de diagnóstico o definición de los trastornos (p. ej., especialmente en los estudios con mayor tiempo de observación) <p>Aspectos conceptuales</p> <ul style="list-style-type: none"> Definiciones no homologadas de episodio, intervalo, cronicidad, recaída, respuesta, remisión y recurrencia <p>Períodos de seguimiento diferentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Duración del período Cambios de diagnóstico a lo largo del mismo <p>Diseño de los estudios con variaciones por lo general pequeñas</p> <ul style="list-style-type: none"> Tamaño de la muestra (reducidas en general) Sistemas de recogida de datos Puntos de corte en los instrumentos de evaluación Tipo de análisis estadístico Escasa utilización de análisis de supervivencia y modelo de regresión de Cox Multiplicidad de intervenciones terapéuticas en los estudios naturalísticos Falta de control de la adherencia al tratamiento
	Modificado de Menchón et al. ³ .

Otros factores socioculturales

La mayoría de los estudios que analizan el papel de los factores socioculturales en la evolución de la depresión se encuentran sesgados por problemas metodológicos, tales como falta de estandarización de los tratamientos aplicados, duración variable del seguimiento, definiciones imprecisas de los acontecimientos vitales y muestras de estudio heterogéneas. No obstante, y dada la fuerte correlación encontrada entre factores estresantes y de soporte y la aparición de la depresión, no cabe duda de que se trata de un área de estudio importante²¹.

Las variables implicadas con mayor frecuencia son el estado civil, el nivel socioeconómico, la presencia de acontecimientos adversos y la presencia de conflictividad familiar. Hasta el momento no se han hallado datos de verdaderas diferencias raciales²². Generalmente se ha encontrado que la falta de pareja, el bajo nivel socioeconómico y la conflictividad familiar son predictores de mala evolución en la depresión^{3,23}. El factor más estudiado ha sido la presencia de acontecimientos sucesos vitales adversos. Aunque la presencia de acontecimientos adversos recientes constituye un factor de riesgo para la aparición de depresión, no lo es tanto para un mal pronóstico²⁴, mientras que existen más datos a favor de que la persistencia de dichos acontecimientos una vez iniciada la depresión sí constituye un factor de mal pronóstico^{25,26}.

Factores biológicos

La búsqueda de marcadores biológicos de la evolución de los trastornos depresivos ha sido larga y, en términos generales, infructuosa, al menos en cuanto a su aplicabilidad en la práctica clínica. Los estudios de neuroimagen han mostrado por lo general asociaciones positivas entre la presencia de alteraciones estructurales y un pronóstico adverso de la depresión, incluyendo tanto una evolución hacia la cronicidad como hacia la aparición de un síndrome demencial. Particularmente se ha destacado la presencia de signos de atrofia cortical en la tomografía computarizada y aumento de los espacios de líquido cefalorraquídeo como signo de mal pronóstico^{27,28}. Otro hallazgo común es la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca y el área periventricular, detectadas con la resonancia magnética y relacionada tanto con una peor respuesta al tratamiento y evolución a largo plazo, como con la existencia de conductas suicidas^{29,30}. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (TEP) han revelado una normalización de los patrones de metabolismo anómalo en la corteza prefrontal y el sistema límbico (particularmente en hipocampo y amígdala) en sujetos con depresión que responden al tratamiento, de manera que la falta de normalización podría considerarse un marcador de mala evolución³¹. Particularmente alentadores son los resultados recientes de estudios con TEP que permiten valorar de forma muy exacta la ocupación del transportador de serotonina, lo que puede mejorar la capa-

cidad de predicción de la respuesta antidepressiva³². Otras técnicas de medición de cambios en la actividad cerebral en la corteza prefrontal mediante el uso de técnicas de electroencefalografía computarizada también son prometedoras³³. Los trabajos sobre el valor de las determinaciones de norepinefrina plasmática como predictor de evolución en el trastorno depresivo mayor no han sido replicados con posterioridad³⁴.

En cuanto a determinaciones bioquímicas, las sondas neuroendocrinas han sido ampliamente estudiadas. En el momento actual la prueba combinada DEX/CRH es la que presenta mejores resultados a la hora de predecir la evolución de los trastornos depresivos, aunque los datos disponibles son insuficientes para postular su empleo en un entorno clínico ajeno a la investigación³⁵.

FACTORES CLÍNICOS

Dentro de este apartado se encuentran tres grandes tipos de factores. Unos, los relacionados con el curso de la enfermedad: básicamente, el número de episodios y la persistencia de los síntomas. Otros, los que tienen que ver con las características clínicas propiamente dichas: es decir, la presencia o ausencia de determinados síntomas o conjuntos de síntomas. Finalmente, un tercer factor clínico de gran importancia es la comorbilidad, tanto somática como psiquiátrica. A continuación revisaremos brevemente cada uno de estos grupos.

Factores relacionados con el curso de la enfermedad

Número y duración de los episodios

La impresión clínica habitual sugiere que un mayor número de episodios y la duración más prolongada de los mismos son indicadores de mala evolución, en el sentido de mayor propensión a la recurrencia y una peor respuesta terapéutica. Sorprendentemente, los estudios evolutivos no presentan unanimidad al respecto, probablemente a consecuencia de problemas metodológicos en cuanto a la caracterización de los episodios, definición de recurrencia, tipología de la muestra y duración de los periodos de observación^{8,36}. No obstante, la mayoría de los trabajos coinciden en que el número de episodios previos constituye uno de los predictores más potentes de la evolución como determinante de un mayor riesgo de recaídas tempranas y recurrencias^{4,5,37}. La mayoría de los pacientes con depresión unipolar presentan más de tres episodios en 20 años. El 50% de los pacientes que alcanzan la recuperación de un primer episodio depresivo presentan un nuevo episodio, al menos, en los 2 años siguientes. Tras la presentación de un segundo episodio, la posibilidad de que aparezca un tercero alcanza el 80-90%, sobre todo en los 3 años posteriores a la recuperación. Existen estudios a muy largo plazo que demuestran que la tendencia a la recurrencia se mantiene a todo lo largo del ciclo vital, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de establecer la duración de los tratamientos profilácticos¹⁶. Por tanto, los sujetos que hayan presentado dos o más episodios de-

presivos son los que más se beneficiarían de un tratamiento a largo plazo encaminado a prevenir la recurrencia³⁸. La duración prolongada de los episodios previos también se ha asociado por lo general a un mayor período hasta la remisión⁸ y una mayor tendencia a la recurrencia⁶, aunque de nuevo no existe unanimidad al respecto²².

Persistencia de los síntomas

Una vez instaurado el síndrome depresivo, su evolución presenta un gradiente que va desde los casos en que se produce una recuperación completa hasta aquellos en que los síntomas permanecen sin modificación sensible durante un largo período de tiempo. Lógicamente, los estadios intermedios son muy frecuentes y difíciles de caracterizar³⁹. Se ha estimado que un tercio de los pacientes continúan presentado algún tipo de síntoma tras la remisión. Recientemente se ha subrayado la importancia de la presencia de los denominados «síntomas residuales» como factor de riesgo para una mala evolución de la depresión y se ha asociado con un riesgo aumentado de recaída y recurrencia, curso crónico, riesgo de suicidio, retraso en la recuperación funcional y peor evolución de los problemas somáticos asociados^{36,40-42}.

Características clínicas

La intensidad de los síntomas depresivos, medida generalmente por la presencia de puntuaciones altas en las escalas de evaluación, se ha correlacionado con períodos más largos hasta la remisión, una tendencia hacia la cronicidad, y recurrencias más frecuentes y tempranas^{4,8,43,44}. Este hecho también viene avalado por la peor evolución encontrada en muestras clínicas, y dentro de ellas en pacientes ingresados, cuando se les compara con muestras comunitarias^{18,45}. Además de la intensidad de los síntomas depresivos, la presencia de síntomas psicóticos y de conductas suicidas ha sido considerada tradicionalmente como indicadora de gravedad del cuadro depresivo, lo que coincide con los resultados de diversos estudios^{46,47}. Sin entrar en el debate acerca de si la depresión psicótica constituye o no un subtipo clínico diferenciado, diversos estudios señalan que la presencia de este tipo de síntomas, con independencia de si se trata de síntomas congruentes o no con el estado de ánimo, determina una peor evolución a medio y largo plazo en cuanto a tendencia a la cronicidad y propensión a recaídas^{48,49}. La mayoría de los estudios evolutivos^{4,37,50} no han encontrado diferencias en la evolución entre la depresión de tipo endógeno/melancólico y la no melancólica, aunque otros aprecian una correlación positiva entre endogenicidad y una evolución desfavorable⁹. En el Maudsley Study⁵¹ y en otros²⁵ los sujetos melancólicos tienden a tener episodios más intensos, pero con mejor recuperación y funcionamiento en los intervalos.

Por último, la presencia de deterioro cognitivo intenso, especialmente en pacientes de edad avanzada, también se

ha relacionado con una mala respuesta terapéutica y una evolución desfavorable, especialmente cuando se acompaña de alteraciones en neuroimagen⁵². Recientemente este tipo de asociación se ha relacionado con la presencia de afectación cerebrovascular y la afectación específica de las funciones ejecutivas. Hay que destacar que en estos casos, especialmente cuando se produce un inicio tardío del síndrome depresivo, permanece la duda de si en realidad no se trata de una forma especial de comienzo de un cuadro demencial⁵³⁻⁵⁵.

Comorbilidad

La depresión aparece frecuentemente acompañada de otros trastornos, tanto psiquiátricos como somáticos. Dentro de los trastornos psiquiátricos la presencia de síntomas de ansiedad⁵⁶, dependencia de sustancias⁵⁷ y trastornos de personalidad²⁵ se ha relacionado con una peor evolución, tanto en términos de respuesta al tratamiento como de una mayor duración del episodio depresivo, tendencia a la cronicidad, a presentar recaídas y a la recurrencia. Hay que señalar que se trata de las entidades que mayor comorbilidad presentan con la depresión². La presencia de síntomas de ansiedad es un predictor más potente cuando se trata de verdadera comorbilidad; es decir, existen diagnósticos previos de trastornos por ansiedad específicos (p. ej., trastorno por crisis de angustia, trastorno obsesivo-compulsivo, etc.) al primer episodio depresivo⁵⁸. La comorbilidad entre la dependencia de sustancias y la depresión empeora el pronóstico de ambas entidades⁵⁹. El NIMH Collaborative Depression Study (CDS) estudió los efectos de la presencia comórbida de alcoholismo en pacientes con depresión mayor, encontrando que los sujetos con dependencia al alcohol veían disminuidas en un 50% sus posibilidades de recuperarse de la depresión, aunque su influencia sobre la aparición de recurrencias no está bien establecida⁶⁰. Otros trabajos también han señalado esta influencia adversa del alcohol, especialmente cuando se combina con trastornos de personalidad del clúster B⁴³. La relación entre los trastornos de personalidad y la depresión es compleja; por ejemplo, muchos autores estiman que las alteraciones de la personalidad predisponen a la aparición de la depresión, pero que a su vez la depresión puede modificar los rasgos de personalidad. En cualquier caso, la opinión más común es que la presencia de un trastorno de personalidad complica la evolución de la depresión, con una tendencia a retrasar la remisión y a aumentar la frecuencia de recaídas y recurrencias, sin que exista un acuerdo unánime acerca de qué tipo de trastorno resulta más desfavorable^{43,61}. También existen datos acerca de que la presencia de índices elevados de neuroticismo actúa en el mismo sentido, lo que refuerza la noción del efecto desfavorable de los trastornos de personalidad sobre la depresión⁶².

Algunos tipos de patologías somáticas han sido particularmente asociadas con la depresión, como los trastornos cardiovasculares, reumatológicos, endocrinológicos, neurológicos y oncológicos, actuando como factores de riesgo pa-

ra su aparición o complicando su evolución⁶³. También suelen desempeñar un papel importante los tratamientos empleados en estas patologías, como los antihipertensivos o los glucocorticoides. Tanto la presencia de enfermedades somáticas como la discapacidad o el dolor resultantes de las mismas pueden empeorar la evolución de la depresión^{64,65}.

Factores relacionados con la terapéutica

En la práctica clínica habitual los factores relacionados con la terapéutica tienen una gran importancia a la hora de predecir la evolución de un trastorno depresivo. Los problemas de reconocimiento y diagnóstico de la depresión y el empleo de herramientas terapéuticas inadecuadas o insuficientes son todavía demasiado frecuentes⁶⁶. Por otra parte, la mala adherencia al tratamiento sigue constituyendo un problema crucial en el tratamiento a largo plazo de la depresión. Un estudio reciente de diseño naturalístico en una muestra de 835 pacientes, la evolución a lo largo de 2 años estaba estrechamente ligada al cumplimiento terapéutico, de manera que las tasas de respuesta y remisión eran significativamente mejores en los sujetos con buen cumplimiento⁶⁷. Otros trabajos han demostrado cómo el seguimiento de estrategias protocolizadas de tratamiento (p. ej., guías de práctica clínica) y la adherencia al mismo mejoran significativamente la tasa de recaídas y recurrencias⁶⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Kocsis JH. Recurrent depression: patient characteristics, clinical course and current recommendations for management. *CNS Spectr* 2006;11(12 Suppl. 15):6-11.
- Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1097-106.
- Menchón JM, Urretavizcaya M, Soria M. Predictores de evolución en la depresión. En: Gilaberte I, editor. *Nuevas perspectivas en la depresión*. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2004; p. 99-124.
- Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 2003;33:827-38.
- Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Mandelli L, Smeraldi E. Impact of clinical variables on illness time course in mood disorders. *Psychiatry Res* 2000;97:217-27.
- Mueller TI, León AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156:1000-6.
- Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:1588-601.
- O'Leary D, Costello F, Gormley N, Webb M. Remission onset and re-lapse in depression. An 18-month prospective study of course for 100 first admission patients. *J Affect Disord* 2000;57(1-3):159-71.
- Duggan C, Sham P, Minne C, Lee A, Murray R. Family history as a pre-dictor of poor long-term outcome in depression. *Br J Psychiatry* 1998;173:527-30.
- Klein DN, Schatzberg AF, McCullough JP, Dowling F, Goodman D, Howland RH, et al. Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment re-sponse. *J Affect Disord* 1999;55:149-57.
- Arias B, Catalán R, Gasto C, Gutiérrez B, Fananas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:563-7.
- Wetter TC, Ising M. Association between polymorphism within the pro-moter region of the serotonin transporter gene and treatment response in depression-further evidence but still controversial issues. *Sleep Med* 2004;5:93-5.
- Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29:85-96.
- Simpson HB, Nee JC, Endicott J. First-episode major depression. Few sex differences in course. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:633-9.
- Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74:5-13.
- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:236-40.
- Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:993-9.
- Mattisson C, Bogren M, Horstmann V, Munk-Jorgensen P, Nettelbladt P. The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study. *Psychol Med* 2007;1-9.
- Ernst C, Angst J. The Zurich Study. XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:222-30.
- Gorman JM. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. *Gend Med* 2006;3:93-109.
- Brugha TS. The effects of life events and social relationships on the course of major depression. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5: 431-8.
- Bagby RM, Ryder AG, Cristi C. Psychosocial and clinical predictors of response to pharmacotherapy for depression. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27:250-7.
- Meyers BS, Sirey JA, Bruce M, Hamilton M, Raue P, Friedman SJ, et al. Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community-based clinics: an observational study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:729-35.
- Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety* 1997;5:154-64.
- Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Gladstone G. Predictors of 1 year out-come in depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34: 56-64.
- Bosworth HB, Hays JC, George LK, Steffens DC. Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:238-46.

27. Cardoner N, Pujol J, Vallejo J, Urretavizcaya M, Deus J, López-Sala A, et al. Enlargement of brain cerebrospinal fluid spaces as a predictor of poor clinical outcome in melancholia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:691-7.
28. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997;41:86-106.
29. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998;43:705-12.
30. Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, Noam GG, Hong X, Alban RL, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *J Affect Disord* 2005;86:281-287.
31. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-44.
32. Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:86-102.
33. Hunter AM, Leuchter AF, Morgan ML, Cook IA. Changes in brain function (quantitative EEG cordance) during placebo leadin and treatment out-comes in clinical trials for major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1426-32.
34. Johnston TG, Kelly CB, Stevenson MR, Cooper SJ. Plasma norepinephrine and prediction of outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;46:1253-8.
35. Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1085-93.
36. Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med* 2003;33:839-45.
37. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995;25:1161-70.
38. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:e06.
39. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and subsyndromal symptoms after severe depression: 10 year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2004;184:330-36.
40. Kennedy N, Foy K. The impact of residual symptoms on outcome of major depression. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:441-6.
41. 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* 1998;50:97-108.
42. Karp JF, Buysse DJ, Houck PR, Cherry C, Kupfer DJ, Frank E. Relationship of variability in residual symptoms with recurrence of major depressive disorder during maintenance treatment. *Am J Psychiatry* 2004;161:1877-84.
43. Melartin TK, Rytala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:810-9.
44. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 2006;40:59-69.
45. Kessler LV. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-6.
46. Claassen CA, Trivedi MH, Rush AJ, Husain MM, Zisook S, Young E, et al. Clinical differences among depressed patients with and without a history of suicide attempts: findings from the STAR*D trial. *J Affect Disord* 2007;97:77-84.
47. Coryell W, Leon A, Winokur G, Endicott J, Keller M, Akiskal H, et al. Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:483-9.
48. Rothschild AJ. Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:237-52.
49. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220-8.
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. Lee AS, Murray RM. The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry* 1988;153:741-51.
52. Zubenko GS, Mulsant BH, Rifai AH, Sweet RA, Pasternak RE, Marino LJ Jr, et al. Impact of acute psychiatric inpatient treatment on major depression in late life and prediction of response. *Am J Psychiatry* 1994;151:987-94.
53. Sanders ML, Lyness JM, Eberly S, King DA, Caine ED. Cerebrovascular risk factors, executive dysfunction, and depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:145-52.
54. Steffens DC, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Plassman BL, Beyer JL, Gersing KR, et al. Methodology and preliminary results from the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:202-11.
55. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:997-1005.
56. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 8):22-9.
57. Castaneda R, Sussman N, Westreich L, Levy R, O'Malley M. A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996;57:207-12.
58. Coryell W, Endicott J, Winokur G. Anxiety syndromes as epiphenomena of primary major depression: outcome and familial psychopathology. *Am J Psychiatry* 1992;149:100-7.
59. Pettinati HM. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2004; 56:785-92.
60. Mueller TI, Lavori PW, Keller MB, Swartz A, Warshaw M, Hasin D, et al. Prognostic effect of the variable course of alcoholism on the 10 year course of depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:701-6.
62. Markowitz JC, Skodol AE, Petkova E, Cheng J, Sanislow CA, Grilo CM, et al. Longitudinal effects of personality disorders on psychosocial functioning of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:186-93.
62. Sherrington JM, Hawton K, Fagg J, Andrew B, Smith D. Outcome of women admitted to hospital for depressive illness: factors

- in the prognosis of severe depression. *Psychol Med* 2001;31:115-25.
63. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:147-55.
 64. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006;68:262-8.
 65. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF, III, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:591-7.
 66. Keller MB, Hirschfeld RM, Demyttenaere K, Baldwin DS. Optimizing outcomes in depression: focus on antidepressant compliance. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:265-71.
 67. Akerblad AC, Bengtsson F, von Knorring L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2 year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:117-24.
 68. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128-32.