

Irene Romera^{1,2}
Víctor Pérez³
Inmaculada Gilaberte¹

Remisión y funcionalidad en el trastorno depresivo mayor

¹Clinical Research Department
Lilly S.A.
Madrid, Spain

²Universidad Autónoma de Barcelona, España

³Department of Psychiatry
Hospital de Sant Pau i de la Santa Creu. Barcelona
Universidad Autónoma de Barcelona, CIBERSAM, España

La evidencia procedente de numerosos estudios clínicos ha demostrado que el objetivo óptimo en el tratamiento de la depresión es la remisión. La remisión implicaría que los signos y síntomas de la enfermedad estén ausentes o prácticamente ausentes, lo cual se asocia típicamente con una vuelta a la funcionalidad diaria previa del paciente. La funcionalidad en depresión es un concepto amplio, que cubre diferentes dominios, existiendo numerosos instrumentos validados para su valoración que se revisan en este artículo. Asimismo, cada vez más se identifica que la recuperación de la funcionalidad al nivel pre-mórbido es un objetivo significativo adicional a la remisión sintomática. En este sentido, la recuperación de la funcionalidad se ha relacionado con un mejor pronóstico de la depresión, siendo también un objetivo clínico expresado por el paciente. Entre los factores contribuyentes a la recuperación funcional se encuentra la remisión completa de los síntomas, sin síntomas residuales, el mantenimiento de la remisión, calidad de la misma, así como que esta se produzca de una manera temprana. Con el fin de favorecer los resultados clínicos se hace necesaria la integración en la práctica clínica de la evaluación y búsqueda de no sólo la remisión sintomática sino también de la recuperación funcional.

Palabras clave: Remisión, Funcionalidad, Depresión

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(5):263-8

Remission and functioning in major depressive disorder

Evidence from numerous clinical studies has shown that the optimal goal for the treatment of depression is remission. Remission implies that the signs and symptoms of the disease are absent or virtually absent, which is typically associated with a return to the patient's previous daily functioning. Functioning in depression is a broad concept that covers different domains. There are many validated instruments for its assessment, these being reviewed in this article. Furthermore, recovering the pre-morbid level of functioning level is increasingly being identified as a significant target in addition to symptomatic remission. In this sense, functional recovery has been associated with better prognosis of depression and is also a clinical goal expressed by the patient. Several factors, like complete remission of symptoms, with no residual symptoms, maintenance of remission, quality of remission, early remission, have been identified as contributors to functional recovery. In order to facilitate the clinical outcomes, evaluation of and search for symptomatic remission as well as functional recovery need to be integrated into the clinical practice.

Key words: Remission, Funtioning, Depression

En los últimos años la evidencia procedente de numerosos estudios clínicos ha demostrado que el objetivo óptimo en el tratamiento de la depresión es la remisión.¹ Según las recomendaciones sobre remisión del grupo de trabajo del *American College of Neuropsychopharmacology* (ACNP) publicadas en el 2006, el concepto de remisión implicaría que los signos y síntomas de la enfermedad estén ausentes o prácticamente ausentes, lo cual se asocia típicamente con una vuelta a la función diaria previa del paciente.² El término remisión también se ha equiparado a la presencia de "salud".¹ Al igual que en otras enfermedades médicas crónicas,

Correspondencia:
Perez V, Hospital de Sant Pau i de la Santa Creu. C/Sant Antoni Maria Claret, 167.
E-08025, Barcelona, España.
Tel.: +34.93.291.90.00
Correo electrónico: vperez@hsp.santpau.es
Gilaberte I, Clinical Research Department, Lilly, SA. Avenida de la Industria, 30. E-28108,
Alcobendas-Madrid, España.
Tel.: +34.91.663.50.00
Fax: +34.91.663.52.31.
Correo electrónico: gilaberte_inmaculada@lilly.com

el nivel de salud en depresión debería ser evaluado teniendo en cuenta la combinación de tres dominios clave: síntomas, estado funcional y cambios fisiopatológicos.¹ Dadas las limitaciones actuales sobre la valoración de los cambios fisiopatológicos, se propone que la mejor aproximación para la definición de remisión sería un sistema que primeramente tenga en cuenta los síntomas, pero también tenga en cuenta el funcionamiento psicosocial del paciente. Es decir, el resultado óptimo del tratamiento sería la remisión con ausencia de síntomas y ausencia de alteración funcional, o restablecimiento de una funcionalidad completa y saludable.¹

Pero, ¿qué entendemos por funcionalidad? Este es un concepto amplio, que cubre diferentes dominios. Áreas comúnmente incluidas en el concepto de funcionalidad son la funcionalidad laboral (la habilidad de llevar a cabo tareas y actividades asociadas al trabajo), el cuidado personal, la funcionalidad social (relaciones personales), familiar y cognitiva. Una definición aceptada del término de funcionalidad es "la capacidad de realizar actividades o tareas en el modo en el que se espera o se requiere".³ De esta forma, funcionalidad social se ha definido como "la capacidad del individuo de realizar y llevar a cabo un papel social normal"⁴ o "la interacción del individuo con su entorno y la capacidad de llevar a cabo su papel dentro del mismo".⁵

Cabe señalar que el término funcionalidad a veces se confunde con otros como satisfacción o calidad de vida. Funcionalidad, así como satisfacción, se considera componente de la calidad de vida. Sin embargo funcionalidad y satisfacción pueden variar de forma independiente, por ejemplo, un paciente puede tener alteración de la funcionalidad en diferentes dominios y estar satisfecho con su situación en la vida. Más aun, la satisfacción es subjetiva y por tanto valorada por el paciente y la funcionalidad puede ser medida de una forma más objetiva.³

Medición de la funcionalidad: instrumentos de evaluación

Existen numerosos instrumentos validados que se usan comúnmente en estudios clínicos para valorar la funcionalidad en pacientes con depresión (Tabla 1).

Una de las escalas más utilizadas, tanto en estudios en depresión como en ansiedad, es la escala de discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Scale*; SDS). Incluye tres áreas funcionales: trabajo-estudios, social y familiar. Los pacientes puntúan en una escala de cero a diez en qué medida los síntomas han interferido en cada uno de estos dominios.⁶ Se considera como niveles normales de funcionalidad una puntuación total menor o igual a 6⁷ siendo 30 es el peor nivel de funcionalidad posible.⁶ La SDS es un instrumento bien establecido que tiene la ventaja de ser breve, fácil de usar y que al mismo tiempo ha demostrado ser sensible al cambio.³

Otra escala comúnmente utilizada es la escala SOFAS (*Social and Occupational Functioning Scale*), también conocida como EEASL (escala de evaluación de la actividad social y laboral). Esta escala se deriva del DSM-IV-TR (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición revisada); el clínico o investigador indica el nivel de funcionamiento del individuo en un continuo de 1 a 100 (100 es funcionalidad óptima). Mide puramente la alteración funcional sin tener en cuenta los síntomas.⁸ Los intervalos más altos de la SOFAS, 81-90 y 91-100, describen a individuos sin psicopatología significativa y que presentan muchos rasgos de salud mental positiva, un amplio rango de intereses, efectividad social, etc. Por lo que una puntuación ≥ 80 en la SOFAS se considera un nivel normal de funcionamiento.⁹ La SOFAS tiene la ventaja de ser un instrumento ampliamente utilizado, sencillo y rápido de usar valorando la funcionalidad de una manera global. Al mismo tiempo tiene la desventaja de no incluir aspectos específicos de valoración de la funcionalidad.

Aunque hay numerosas escalas para la evaluación de la funcionalidad cabe mencionar que estas se emplean fundamentalmente en investigación siendo escaso su empleo en la práctica clínica habitual. Esto contrasta con lo defendido por el DSM-IV, que sugiere que los síntomas de la depresión mayor deben ser evaluados en términos de su impacto funcional en el área social, ocupacional, u otro tipo de área relevante y recomienda el uso de una evaluación global de la funcionalidad.⁸ Más aún, los aspectos funcionales parece que van a cobrar más relevancia en el DSM-5 así como en el CIE-11 y se están haciendo esfuerzos para facilitar su evaluación (WHO, *Department of Mental Health*). Es posible que el bajo uso de escalas específicas de valoración de la funcionalidad sea en parte reflejo del mayor peso que tradicionalmente han tenido los aspectos sintomáticos sobre los funcionales en el campo de la investigación en depresión. La existencia de nuevas escalas de reciente aparición, como la RDQ (*Remission from Depression Questionnaire*), sencillas de aplicar, aceptadas por el paciente, pueden ser estrategias a tener en cuenta para la mejora del proceso de evaluación del paciente.¹⁰ En este sentido la RDQ tiene la ventaja de incluir condiciones que el paciente considera importantes para su recuperación. De forma que se incluyen aspectos sintomáticos, funcionales, emociones positivas, capacidad de afrontamiento, así como experiencias de bienestar y la satisfacción.¹⁰

Por último, uno de los aspectos fundamentales a considerar es la evaluación de la funcionalidad pre-mórbida, donde el uso de escalas queda limitado y la entrevista clínica es la herramienta con mayor peso. La evaluación de la funcionalidad pre-mórbida cobra un papel relevante para establecer objetivos terapéuticos concretos y adaptados a cada paciente.

Tabla 1		Instrumentos de medición de la funcionalidad	
Instrumento	Número de ítems	Dominios incluidos	
Escala de evaluación de la actividad social y laboral (EEASL)	Único	Social Laboral	
Escala de discapacidad de Sheehan (Sheehan Disability Scale; SDS)	3	Social y actividades de ocio Laboral(remunerado- estudiante-tareas del hogar) Relaciones con familia, role dentro de la familia	
Escala de Ajuste Social Social Adjustment Scale (SAS)	48	Trabajo (remunerado, hogar, estudiante) Actividades de ocio y sociales Papel marital Papel parental Papel como un miembro en la familia	
Escala de valoración global de la funcionalidad (Global Assessment of Functioning scale; GAF)	Único	Severidad de los síntomas y alteración funcional	
WHODAS (World Health Organization Disability Assessment Schedule)	36	Cognición Movilidad Autocuidado Interacciones interpersonales Actividades Participación en la sociedad	
Escala de productividad laboral de Endicott	25	Eficiencia y productividad laboral	
Longitudinal Interval Follow-up Evaluation-Range of Impaired Functioning Tool	9	Trabajo Relaciones interpersonales Satisfacción general con el funcionamiento Recreación	
Life Functioning Questionnaire	14	Tareas en el trabajo/escuela Tareas en el hogar Tiempo de ocio con familia Tiempo de ocio con amigos	
Health of the Nation Outcomes Scales	12	Comportamiento Disfunción Síntomas Funcionamiento social	

Adaptado de Endicott J et al. 2009

Remisión sintomática y recuperación funcional como objetivo terapéutico

Actualmente la remisión sintomática es el objetivo principal del tratamiento del episodio de depresión. Sin embargo, la recuperación de la funcionalidad al nivel pre-mórbido se identifica cada vez más como un objetivo significativo adicional a la remisión sintomática.¹¹

La recuperación de la funcionalidad se ha relacionado con un mejor pronóstico de la depresión. Estudios observacionales de seguimiento han encontrado una asociación significativa entre alteración de la funcionalidad y mayor duración de los episodios.¹² También se ha visto que la presencia de alteración en el funcionamiento, tras la recuperación del episodio, se relaciona con más recurrencias depresivas.¹³ Más recientemente, este mismo autor examinó, en una amplia

muestra de pacientes con depresión mayor, la relación entre el funcionamiento psicosocial y la recuperación, mediante un estudio observacional de 20 años de seguimiento. La recuperación se definió como al menos 8 semanas consecutivas sin síntomas de depresión o únicamente uno o dos síntomas de intensidad leve. La alteración funcional se asoció de forma significativa con una menor probabilidad de recuperación del episodio de depresión mayor.¹⁴

La recuperación funcional también es un objetivo clínico expresado por el paciente con depresión. Zimmerman¹⁵ estudió qué factores definían la remisión del episodio desde el punto de vista del paciente. Para ello, preguntó a 535 pacientes con depresión sobre la importancia de 16 factores para determinar si la depresión estaba en remisión. La funcionalidad social y laboral, expresada como el retorno al nivel normal de funcionamiento, fue un factor identificado

como "muy importante" por el 74% de los pacientes. Incluso por encima de la ausencia de síntomas depresivos, donde el 70% de los pacientes lo consideraron como un factor "muy importante". Pero además de la recuperación funcional, la presencia de salud mental positiva (optimismo y autoconfianza) y volver a sentirse como antes, como uno mismo, se identificaron como "muy importantes" por el paciente.¹⁵ Es decir, desde el punto de vista del paciente, dentro de sus expectativas de recuperación, la recuperación funcional se considera altamente relevante.

Factores que se asocian a la recuperación funcional

Pero, ¿cuáles son los factores que se asocian a la mejora o restauración funcional en los pacientes con depresión mayor? Los factores identificados que contribuyen incluyen, entre otros, la trayectoria funcional del paciente a lo largo de la vida, la efectividad del tratamiento, el tiempo hasta la remisión, la duración de la remisión y la calidad de la remisión¹¹(Tabla 2).

La funcionalidad pre-mórbida es un factor determinante del nivel de funcionalidad después del episodio. Ormel y colaboradores,¹⁶ en un estudio prospectivo poblacional realizado en Holanda, examinaron la funcionalidad psicossocial antes, durante y después del primer episodio de depresión. Observaron que tras la remisión, la funcionalidad regresó a los niveles pre-mórbidos. La alteración funcional psicossocial reflejaba en gran parte la continuación de la alteración funcional pre-mórbida.

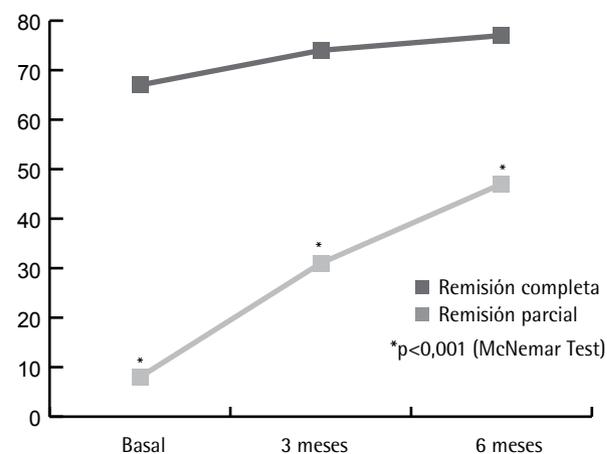
En relación con la efectividad del tratamiento se hace necesaria una resolución completa y sostenida de los síntomas depresivos para alcanzar la restauración del funcionamiento. De forma que las aproximaciones terapéuticas efectivas que lleven al mantenimiento de un estado de remisión sintomática aumentarían las opciones de recuperación funcional del paciente.¹¹ El estudio de Miller y colaboradores¹⁷ evidenció esta relación. Aquellos pacientes que alcanzaron la remisión ($HAMD-17 \leq 7$) tras 12 semanas de tratamiento agudo, presentaban mejor funcionalidad que aquellos que solo respondieron (reducción en la puntuación total del $HAMD-17$ mayor o igual al 50%). Asimismo, tuvieron niveles similares de funcionamiento que una población control sin depresión. En un estudio más reciente, Papakostas evaluó la funcionalidad en un grupo de pacientes con depresión que recibieron tratamiento con fluoxetina durante 8 semanas. Al igual que en el estudio de Miller, la mejoría funcional fue mayor en aquellos pacientes que alcanzaron la remisión ($HAMD-17 \leq 7$) vs. los que únicamente respondieron.¹⁸

Respecto a la resolución completa de los síntomas depresivos y restauración del funcionamiento, cabe destacar un estudio observacional llevado a cabo en España.¹⁹ Ro-

Tabla 2 Factores asociados a la recuperación funcional

Trayectoria funcional del paciente a lo largo de la vida
Co-morbilidad médica y psiquiátrica
Efectividad del tratamiento
Remisión completa de los síntomas depresivos
Tiempo hasta la remisión
Duración o mantenimiento de la remisión
Calidad o grado de la remisión

Adaptado de Papakostas GI. 2009



SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale.
* $p < 0,001$ (McNemar Test)

Figura 1 Porcentaje de pacientes que alcanzaron una funcionalidad normal ($SOFAS \geq 80$) en el momento basal, a los 3 y a los 6 meses

mera y colaboradores estudiaron el impacto de la presencia de síntomas residuales tras el tratamiento agudo, remisión parcial, en el pronóstico funcional del paciente con depresión. Para ello se siguió de forma prospectiva durante 6 meses a dos cohortes emparejadas de pacientes: pacientes en remisión completa ($n=146$) y pacientes en remisión parcial ($n=146$). Se evidenció que la presencia de síntomas residuales tras el tratamiento agudo se asoció a una alteración significativa de la funcionalidad, la cual persistió incluso tras 6 meses de tratamiento de continuación. De forma que, tras 6 meses, únicamente un 47% de los pacientes en remisión parcial alcanzaron una funcionalidad normal vs. un 77% de los pacientes en remisión completa (Figura 1). Tras el periodo de seguimiento, los niveles medios de funcionalidad para los pacientes en remisión parcial estaban significativamente por debajo de la normalidad (76,2 [12,3] remisión parcial vs. 84,6 [9,4] remisión completa; $p < 0,0001$). Durante los 6 meses de

seguimiento, los pacientes en remisión parcial estuvieron más tiempo de baja por enfermedad que los pacientes en remisión completa (63 vs. 20 días, respectivamente; $p < 0,001$), lo que se asoció a un mayor coste.

Respecto al tiempo hasta la remisión, una respuesta más temprana, así como una remisión temprana, se asoció significativamente a una mayor mejoría funcional.^{18, 20} Cabe señalar el estudio de Ciudad y colaboradores, recientemente realizado en España sobre una amplia muestra de pacientes con un episodio de depresión mayor seguidos durante 1 año. Este estudio evidenció que la respuesta temprana era el factor más fuertemente asociado a la mejoría funcional. Del mismo modo, la remisión temprana, dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, fue un factor fuertemente asociado a la mejoría funcional. En los pacientes con una remisión temprana se observaron de manera global rangos normales de funcionamiento tan pronto como a las 6 semanas. Mientras que en aquellos que no alcanzaron la remisión temprana se requirió un año hasta alcanzar niveles normales de funcionamiento.

La duración y el mantenimiento de la remisión son factores que también contribuyen a la restauración funcional. Furukawa y colaboradores²¹ encontraron que el funcionamiento mejoraba con la mejoría sintomática, pero sin embargo, no se alcanzaron niveles normales de funcionamiento hasta pasados unos meses de remisión sintomática. Es decir, estos resultados parecen indicar que la recuperación funcional va "retrasada" con respecto a la recuperación sintomática. Por otro lado, el mantenimiento de la remisión, evitar perder este estatus asintomático, también se hace imprescindible. La pérdida de la remisión no solamente contribuye a un empeoramiento del funcionamiento sino también a un aumento del riesgo de recaída y de recurrencia, por tanto perdiéndose la recuperación funcional.¹¹

Por último, la calidad o grado de la remisión también se ha asociado a la recuperación funcional. Incluso en pacientes que están en remisión se han encontrado diferencias significativas en cuanto al grado de funcionamiento.²²⁻²⁴ Un análisis realizado en 292 pacientes de España con trastorno depresivo mayor, para encontrar el punto de corte óptimo en la escala HAMD-17 que mejor predecía niveles normales de funcionamiento social y ocupacional, mostró que una puntuación ≤ 5 maximizó la sensibilidad y especificidad, en comparación con otras puntuaciones.²³ La puntuación media de la SOFAS para los pacientes con una puntuación de 0-5 en la HAMD-17 fue de 85,2 (CI 95%: 83,9-86,6), dentro de los niveles considerados normales. Sin embargo, para los pacientes con una puntuación de 6-7, la media de la SOFAS fue de 79,5 (CI 95%: 76,7-82,3), por debajo del rango considerado como normal. Zimmerman y colaboradores observaron que los pacientes que puntuaban igual o menos de 2 en la HAMD-17 comunicaron menor disfunción psicosocial que aquellos con una puntuación entre 3 y 7.²² Este mismo autor, en un estudio reciente realizado en 274 pa-

cientes con depresión en remisión (HAMD-17 ≤ 7), encontró resultados similares.²⁴ Los pacientes con puntuaciones 0-2 en la HAMD-17 tenían niveles significativamente mejores de funcionamiento psicosocial, calidad de vida y una mayor satisfacción con su salud mental, en comparación con pacientes con puntuaciones de 3-7.²⁴ Se han encontrado resultados similares usando otros instrumentos como la escala de Montgomery-Asberg.²⁵ Por lo tanto, cuando no solo los síntomas sino también la recuperación de la función social y laboral se tienen en cuenta, el punto de corte tradicional de la HAMD-17 podría considerarse demasiado alto, es decir, una puntuación HAMD-17 ≤ 7 no implica necesariamente niveles normales de funcionalidad.²³

Por tanto, dentro de los factores que se asocian a la recuperación funcional, la remisión de los síntomas es un factor clave. Pero no solamente cobra relevancia alcanzar la remisión sintomática, sino que para maximizar las opciones de recuperación funcional esta remisión tendría que producirse en un corto periodo de tiempo, tan pronto como fuera posible. Asimismo, la "calidad" o grado de remisión es un factor a tener en cuenta, ya que incluso en remisión, menores puntuaciones en las escalas sintomáticas se asocian a una mejor funcionalidad. Por último, esta remisión sintomática tiene que mantenerse en el tiempo para consolidar la recuperación funcional y disminuir el riesgo de recaída, por tanto disminuir el riesgo de pérdida funcional.

Limitaciones

Debido a que el presente artículo no es una revisión sistemática no se recogen todos los posibles trabajos publicados sobre remisión y funcionalidad en depresión. Sin embargo, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión general y de utilidad para la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La remisión sintomática es el objetivo principal del tratamiento del episodio de depresión. Sin embargo, la recuperación de la funcionalidad al nivel pre-mórbido se identifica cada vez más como un objetivo clave, adicional a la remisión sintomática. Entre los factores contribuyentes a la recuperación funcional se encuentra la remisión completa de los síntomas, sin síntomas residuales, así como que esta se produzca de una manera temprana. Con el fin de favorecer los resultados clínicos se hace necesaria la integración en la práctica asistencial de la evaluación y búsqueda de no sólo la remisión sintomática sino también de la recuperación funcional.

BIBLIOGRAFIA

1. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and

- beyond. *JAMA*. 2003;289(23):3152-60.
2. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841-53.
 3. Endicott J, Dorries KM. Functional outcomes in MDD: established and emerging assessment tools. *Am J Manag Care*. 2009;15(11 Suppl):S328-34.
 4. Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Möller HJ, et al. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(4):268-75.
 5. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(Suppl 1):S57-70:discussion S71-3.
 6. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11(Suppl 3):89-95.
 7. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(2):75-83.
 8. Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1148-56.
 9. Spitzer RL, Gibbon M, Endicott J. Global Assessment Scale (GAS), Global Assessment of Functioning (GAF) Scale, Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). *Mental Health Status, Functioning and Disability Measures*. In: First MB, editor. *Handbook of psychiatric measures*, 1st ed. Washington DC, USA: American Psychiatric Association; 2000. p. 96-100.
 10. Zimmerman M, Galione JN, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA, et al. Depressed patients' perspectives of 2 measures of outcome: the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) and the Remission from Depression Questionnaire (RDQ). *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(3):208-12.
 11. Papakostas GI. Major depressive disorder: psychosocial impairment and key considerations in functional improvement. *Am J Manag Care*. 2009;15(11 Suppl):S316-21.
 12. Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Turvey CL, Endicott J, Keller MB. The Range of Impaired Functioning Tool (LIFE-RIFT): a brief measure of functional impairment. *Psychol Med*. 1999;29(4):869-78.
 13. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Mueller TI, Coryell W, Shea MT, et al. Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Compr Psychiatry*. 2004;45(6):423-30.
 14. Solomon DA, Leon AC, Coryell W, Mueller TI, Posternak M, Endicott J, et al. Predicting recovery from episodes of major depression. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):285-91.
 15. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):148-50.
 16. Ormel J, Oldehinkel AJ, Nolen WA, Vollebergh W. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study of state, scar, and trait effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(4):387-92.
 17. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(11):608-19.
 18. Papakostas GI, Petersen T, Denninger JW, Tossani E, Pava JA, Alpert JE, et al. Psychosocial functioning during the treatment of major depressive disorder with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):507-11.
 19. Romera I, Perez V, Menchón JM, Delgado-Cohen H, Polavieja P, Gilaberte I. Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study. *Eur Psychiatry*. 2010;25(1):58-65.
 20. Ciudad A, Álvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, García de Polavieja P, et al. Early response and remission as predictors of good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(2):185-91.
 21. Furukawa TA, Takeuchi H, Hiroe T, Mashiko H, Kamei K, Kitamura T, et al. Symptomatic recovery and social functioning in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(4):257-61.
 22. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(3):170-5.
 23. Romera I, Pérez V, Menchón JM, Polavieja P, Gilaberte I. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psychiatry Res*. 2011;186(1):133-7.
 24. Zimmerman M, Martinez J, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA, et al. Further evidence that the cutoff to define remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale should be lowered. *Depress Anxiety*. 2012;29(2):159-65.
 25. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):163-8.