

C. Iglesias García¹
M. J. Alonso Villa²

Síntomas residuales en la depresión

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital Valle del Nalón
Langreo (Asturias)

² Servicio de Salud
Principado de Asturias. Area V
Asturias

A pesar de la efectividad de la respuesta a los antidepresivos, la persistencia de síntomas subsindrómicos tras el tratamiento de los episodios depresivos es un fenómeno frecuente. Más del 30% de los pacientes que responden a un tratamiento antidepresivo presentan síntomas residuales, sobre todo los que sufren episodios depresivos más graves al inicio. Los síntomas residuales más frecuentes son los síntomas subsindrómicos de las esferas afectiva, somática y cognitiva, y las alteraciones del sueño. La presencia de síntomas residuales empeora el pronóstico del trastorno depresivo, con recaídas más frecuentes y más rápidas y déficits en la funcionalidad que se asocian con alteraciones neuroanatómicas. A la vista de los datos a la hora de enfocar el tratamiento de un trastorno depresivo es necesario tener en cuenta la posibilidad de persistencia de síntomas residuales y buscar, con todos los medios al alcance, la recuperación del paciente.

Palabras clave:
Depresión. Síntomas residuales. Pronóstico. Antidepresivos.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(2):101-105

Residual symptoms in depression

Despite successful response to therapy, subsyndromal depressive symptoms appear to be the rule in unipolar depression. Residual symptoms are present in more than 30% of patients who respond to antidepressants, specifically in subjects with more severe initial illness. The most prevalent residual symptoms are affective, somatic, cognitive and sleep disturbance. It has been shown that such persistent symptoms are associated with a higher risk of relapse, chronicity and functional impairment; associated with neuroanatomical changes. It is important to consider the possibility of persistence subthreshold symptoms and look for new therapeutic strategies for improving the level of remission in the treatment of major depressive disorder.

Correspondencia:
Celso Iglesias
Servicio de Psiquiatría
Hospital Valle del Nalón
Pol. de Riaño s/n
33920 Langreo
Asturias
Correo electrónico: icelso@yahoo.es

Key words:
Depression. Residual symptoms. Prognosis. Antidepressants.

INTRODUCCIÓN

A finales de la década de 1980 un grupo de trabajo de la Fundación MacArthur realizó una revisión de la terminología referida al curso evolutivo del trastorno depresivo mayor (TDM), estableciendo distintos estadios definidos con criterios operativos (episodio, remisión y recuperación). Además, contemplaban la posibilidad de que, tras el tratamiento, algunos pacientes presentasen síntomas sin la suficiente entidad como para cumplir criterios diagnósticos de TDM, situación a la que denominaron «remisión parcial»¹. Posteriormente, la clasificación DSM-IV² ha seguido contemplando el concepto de remisión parcial, definiéndolo como: la presencia de algunos síntomas de un episodio depresivo mayor, no suficientes para cumplir totalmente los criterios, o la ausencia de síntomas significativos tras un episodio depresivo mayor durante un período menor de 2 meses.

Las investigaciones posteriores han aportado mayor concreción al descubrir que los pacientes que, en el curso de un tratamiento antidepresivo, alcanzan la remisión (definida como una puntuación < 8 en el escala de depresión de Hamilton [Ham-D]¹), presentan, en el 80% de los casos, uno o más síntomas residuales asociados a déficit en el funcionamiento psicosocial³. Por ello, proponen criterios más restrictivos considerando: remisión parcial a la presencia de síntomas residuales leves (puntuación en la escala Ham-D entre 3 y 7); remisión completa a la práctica ausencia de síntomas (puntuación en la escala Ham-D < 3); y recuperación cuando la remisión completa se mantiene durante, al menos, 4 meses⁴. Los datos que fundamentan la propuesta coinciden con los obtenidos por estudios de eficacia de tratamientos antidepresivos realizados previamente que mostraban que, en muchos pacientes con TDM tratados con estos fármacos, a pesar de la mejoría, persistían síntomas denominados «residuales» o «subsindrómicos»^{5,6}.

La percepción subjetiva de los pacientes resulta un elemento especialmente valioso en un terreno como el de los síntomas residuales, en el que la sensibilidad de los instrumentos de detección utilizados es limitada. Los pacientes depresivos diferencian entre reducción sintomática y remisión, concediendo especial importancia a la funcionalidad y entendiéndolo que la resolución de los síntomas es sólo un elemento de la remisión. La presencia de características de salud mental positivas como optimismo, vigor y autoconfianza, asociadas a «encontrarse a uno mismo como era antes» y la vuelta al nivel de funcionamiento normal, son para los pacientes indicadores de remisión más fiables que la ausencia de los síntomas depresivos⁷.

Frecuencia de síntomas residuales

Hasta el 30% de los pacientes que responden a un tratamiento antidepresivo presentan síntomas residuales⁶. Aunque los datos no son totalmente comparables entre estudios, cifras similares han sido obtenidas por distintos grupos de investigación, siendo aún más altas (hasta el 40%) cuando se utilizan criterios de remisión parcial más estrictos⁸⁻¹³. Resultados similares a los anteriores, obtenidos en pacientes tratados en ámbitos especializados, se observan en muestras de pacientes deprimidos tratados en atención primaria o muestras extraídas de la población general, lo que permite plantear la hipótesis de que éste es un fenómeno que se presenta independientemente de la gravedad de la depresión^{14,15}.

La investigación sobre síntomas residuales tiene limitaciones debidas, sobre todo, a que los estudios no están específicamente diseñados para su detección y utilizan instrumentos cuyo objetivo primario es valorar la eficacia de los tratamientos antidepresivos. Esto hace que, generalmente, la caracterización de los síntomas residuales se limite a los clústers de la escala Ham-D obviando aspectos tan importantes como la persistencia de síntomas cognitivos (el denominado síndrome cognitivo residual) o el deterioro social^{16,17}, que sólo son detectados cuando se incluyen en los estudios instrumentos específicos para su valoración¹⁸⁻²⁰. Asumiendo las limitaciones, los síntomas depresivos que se han descrito como más frecuentes son: síntomas afectivos (ánimo deprimido, pérdida de interés y placer, apatía, ansiedad psíquica y somática); síntomas somáticos (fatiga, síntomas somáticos sin causa orgánica evidente, gastrointestinales y de la esfera sexual), y síntomas cognitivos y alteraciones del sueño^{3,21-23}. Mención aparte merecen los pacientes mayores, en los que cobran especial importancia: la ansiedad persistente, las alteraciones del sueño y la disfunción ejecutiva^{22,24-26}.

Existen indicios de la asociación entre determinadas características clínicas y una mayor frecuencia de síntomas depresivos residuales. Entre los factores que presentan una asociación fuerte está la mayor gravedad de la enfermedad depresiva al inicio¹¹; la mayor duración de la enfermedad también presenta una asociación, aunque ésta es

más débil. Con respecto a la personalidad premórbida, los datos varían entre los que avalan una asociación débil, sobre todo el trastorno de personalidad dependiente²⁷ o el psicoticismo¹² y los que no encuentran asociación alguna³; no obstante, parece que la existencia de un trastorno de personalidad actuaría como un cofactor, amplificando o exacerbando el impacto de los síntomas residuales depresivos en el funcionalismo a largo plazo y en la calidad de vida^{28,29}. Los pocos datos existentes al respecto no encuentran asociación entre síntomas residuales y otros elementos como el diagnóstico de distimia previo, o la utilización de dosis menores de fármaco antidepresivo durante el episodio¹¹. Sí se ha encontrado asociación con menores concentraciones plasmáticas de antidepresivo durante la terapia de mantenimiento³⁰. Estudios metodológicamente menos rigurosos han encontrado asociación con otros factores como la presencia de síntomas somáticos³¹, una mala función social premórbida y un soporte social deficiente³. En pacientes mayores, algunas enfermedades físicas reumáticas y dermatológicas podrían desempeñar un papel en la persistencia de síntomas depresivos residuales³². En cualquier caso, los datos sobre marcadores clínicos de riesgo de síntomas depresivos residuales son poco concluyentes.

Se han demostrado asociaciones entre los síntomas residuales y ciertos correlatos neurobiológicos que implican fundamentalmente a la arquitectura del sueño y al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal¹⁸. Los estudios realizados con neuroimagen funcional han mostrado que los pacientes con síntomas residuales presentan una hipoperfusión grave y generalizada en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal³³. A pesar de su potencial valor, la utilidad actual en la clínica psiquiátrica es prácticamente nula³⁴.

El posible impacto diferencial de antidepresivos de distinto perfil farmacodinámico en la persistencia de síntomas depresivos residuales ha sido poco estudiado. A pesar de ello, los datos de los estudios actuales permiten plantearse la posibilidad de que la utilización de moléculas con perfiles de efectividad y tolerabilidad óptimos permitan alcanzar «remisiones de alta calidad»^{35,36}.

Implicaciones pronósticas clínicas y etiopatogénicas

Los datos de investigación confirman que los síntomas subsindrómicos persistentes tras el tratamiento de un TDM son elementos de mal pronóstico, influyendo en el número y rapidez de las recaídas, en el funcionamiento social y en la adopción de pautas de conducta enferma anómala.

La presencia de síntomas residuales se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar nuevos episodios (recaídas o recurrencias) y mayor rapidez de aparición de los mismos^{5,11,37-39}. Se ha demostrado que las recaídas se producen tres veces más rápido en los pacientes que presentan síntomas residuales⁴⁰. A pesar de que algunos datos cues-

tionan parcialmente el fenómeno, mostrando que el efecto sobre el incremento de recaídas de los síntomas residuales desaparece después de 5 años de pasado el episodio depresivo¹², la presencia de síntomas residuales es uno de los predictores de recaída más robustos en el TDM⁴⁰.

La disfunción social y la discapacidad son consecuencias importantes de un episodio depresivo que tienden a persistir incluso una vez que este ha remitido^{16,41}. La presencia de síntomas residuales tendría un efecto amplificador sobre el déficit funcional, asociándose a deterioro en las esferas social y laboral^{3,4,14,16,42,43}. Aunque existe importante unanimidad sobre la asociación entre síntomas residuales y discapacidad, los datos sobre pacientes comunitarios no son del todo coincidentes con los de las muestras de pacientes atendidos en ámbitos especializados, ya que muestran una situación asincrónica, en la que la discapacidad está presente durante el episodio depresivo y un tiempo después de él, pero se resuelve en los meses posteriores, a diferencia de los síntomas residuales que persisten¹⁴.

La presencia de síntomas depresivos residuales, sobre todo los síntomas somáticos sin causa orgánica^{44,45}, también se asocia con la aparición de conducta enferma anómala⁴⁶ dando lugar a: un mayor número de visitas al médico, más demandas de atención en los servicios de urgencias, más hospitalizaciones psiquiátricas y mayor frecuencia de pensamientos y tentativas suicidas⁴⁷.

En las últimas décadas han aparecido datos que relacionan la depresión crónica con alteraciones neuroanatómicas. Fundamentalmente con la disminución del volumen del hipocampo⁴⁸, cuyo tamaño disminuye en relación directa con el tiempo de depresión sin tratar⁴⁹. Aunque los hallazgos son menos claros, la cronicidad de la depresión también se ha asociado con el incremento de volumen de la amígdala, y con la reducción de volumen en la corteza frontal, especialmente en algunas subregiones como la corteza orbitofrontal⁵⁰. La modificación en el volumen del hipocampo también tiene relación con la persistencia de síntomas residuales. Los datos indican que un mayor volumen del hipocampo en pacientes con TDM puede estar directamente relacionado con la capacidad de alcanzar la remisión⁵¹. También se ha encontrado una proporción significativamente menor de síntomas residuales en pacientes depresivos con un volumen de materia gris por encima de la media en el sistema compuesto por: la corteza cingulada anterior, la insula y la corteza temporoparietal derecha⁵².

Desde el punto de vista etiopatogénico, los síntomas residuales plantean problemas teóricos no resueltos. Siendo considerados como un estado activo de la enfermedad depresiva⁴⁰, podrían responder a dos hipótesis explicativas alternativas. Una de ellas es la teoría de la «vulnerabilidad», según la cual los síntomas residuales serían rasgos de personalidad preexistentes que actuarían como un factor de riesgo para el desarrollo de depresión y que persistirían tras el episodio^{5,27,53}; esta hipótesis vendría avalada por el hecho de

que muchos de los síntomas residuales ya están presentes en la fase prodrómica de la enfermedad¹⁸. La otra es la teoría de la «cicatriz depresiva»⁵⁴, que concibe los síntomas residuales como secuelas en los afectos producidas por los episodios depresivos, que no podrían achacarse a problemas de personalidad previos ni a efectos adversos de los medicamentos. Estudios electroencefalográficos recientes contradicen esta teoría al encontrar que una historia de episodios depresivos no se asocia con alteración permanente de la dinámica de las redes neuronales⁵⁵. Otra debilidad de ambos modelos es que en ninguno de ellos queda claro el papel de la ansiedad comórbida, del neuroticismo o de otros rasgos de personalidad cuya eventual importancia podría justificarse por la respuesta terapéutica favorable de los síntomas residuales a la psicoterapia⁵⁶⁻⁵⁹. No obstante, el hecho de que la psicoterapia sea más eficaz sobre las tasas de recaída que sobre la intensidad de los síntomas residuales, hace pensar que las técnicas psicoterapéuticas actuarían más sobre los procesos de adaptación a la enfermedad que sobre los síntomas depresivos en sí mismos^{60,61}.

CONCLUSIÓN

En los últimos años, ha habido una toma de conciencia sobre el creciente impacto de la depresión en la carga de enfermedad⁶², y paralelamente, se ha producido un cuestionamiento de la eficacia de los fármacos antidepresivos⁶³, y un reconocimiento de que, si bien los trastornos depresivos suelen mejorar cuando se tratan con antidepresivos, la persistencia de síntomas residuales parece ser aún la norma⁶⁴. Parece como si estos fármacos hubieran abandonado el modo de acción «centrado en la enfermedad», en el que el fármaco resuelve una hipotética anormalidad que es la causa del problema, para pasar a actuar «centrados en sí mismos», causando estados mentales anormales que, de forma accidental, podrían mejorar algunos de los síntomas presentados por los pacientes deprimidos⁶⁵. En países desarrollados, el incremento de la importancia de la depresión no parece deberse al incremento en la prevalencia de procesos graves, sino a la inclusión dentro del concepto de depresión de estados de malestar que, aún cumpliendo los criterios diagnósticos, suponen alteraciones del estado de ánimo más leves e inespecíficas. Esta extensión del espectro al que enfrentamos actualmente a los antidepresivos podría explicar la merma en su efectividad, con beneficios terapéuticos inversamente proporcionales a la gravedad de los cuadros clínicos que, en algunos casos, son modestos comparados con el placebo^{63,66}.

A la vista de los datos, es evidente que ha de evitarse una visión transversal y simplista del trastorno depresivo, abandonando el habitual optimismo terapéutico, planteándose el tratamiento con una visión longitudinal, y luchando de forma decidida y con todos los medios terapéuticos al alcance hasta lograr la recuperación del paciente⁶⁷. Los resultados terapéuticos deben ser valorados a largo plazo utilizando una medida multicategorial que contemple la remisión parcial, los sínto-

mas residuales y la discapacidad⁶⁸. La complejidad del tema hace dudar de que todas las estrategias psicofarmacológicas utilizadas actualmente en el tratamiento de la depresión sean igual de eficaces para todos los tipos y fases de la enfermedad depresiva; probablemente el futuro nos obligue a: establecer estrategias terapéuticas específicas y orientadas a la fase de la enfermedad; y a valorar la eficacia de los tratamientos no sólo por su capacidad de producir respuesta o remisión, sino también por la cantidad de síntomas residuales que permanecen tras la respuesta¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):851-5.
- American Psychiatric Association. *DSM-IV Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Masson S.A.; 1995.
- 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(4):221-5.
- Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Heterogeneity among depressed outpatients considered to be in remission. *Comprehens Psychiatry* 2007;48(2):113-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997;45(1-2):5-17.
- Cornwall PL, Scott J. Partial remission in depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(4):265-71.
- 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.
- Kupfer DJ, Spiker DG. Refractory depression: prediction of non-response by clinical indicators. *J Clin Psychiatry* 1981;42(8):307-12.
- McEwan GW, Remick RA. Treatment resistant depression: a clinical perspective. *Can J Psychiatry* 1989;34(5):477-8.
- Brodsky H, Harris L, Peters K, Wilhelm K, Hickie I, Boyce P, et al. Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:589-96.
- 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.
- Van Londen L, Molenaar RP, Goekoop JG, Zwinderman AH, Rooijmans HG. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression. *Psychol Med* 1998;28(3):731-5.
- Ezquiaga E, García A, Bravo F, Pallares T. Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33(11):552-7.
- Mojtabai R. Residual symptoms and impairment in major depression in the community. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1645-51.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Kennedy SH. Residual anxiety symptoms in depressed primary care patients. *J Psychiatr Pract* 2007;13(2):125-8.
- Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):25-37.
- Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord* 2004;15;82(2):253-8.
- Fava GA, Fabbri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(6):1019-27.
- Frasch K, Bretschneider S, Bullacher C, Hess R, Wittek R, Neumann NU. Do cognitive deficits in depressive disorders remit? *Psychiatrische Praxis* 2000;27(6):291-5.
- Krakow BJ. Physiologic sleep disorders among treatment-responsive depressed patients with residual cognitive and physical symptoms. *J Clin Psychiatry* 2007;68(9):1444-5.
- Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms. *J Psychopharmacol* 2006;20(Suppl. 3):29-34.
- Hybels CF, Steffens DC, McQuoid DR, Rama Krishnan KR. Residual symptoms in older patients treated for major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(12):1196-202.
- Vieta E, Sanchez-Moreno J, Lahuerta J, Zaragoza S. Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *J Affect Disord* 2007;14.
- Dombrowski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 2007;103(1-3):77-82.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):285-90.
- Portella MJ, Marcos T, Rami L, Navarro V, Gasto C, Salameo M. Residual cognitive impairment in late-life depression after a 12-month period follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(7):571-6.
- Paykel ES. Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology* 1998;31(1):5-14.
- Abrams RC, Alexopoulos GS, Spielman LA, Klausner E, Kakuma T. Personality disorder symptoms predict declines in global functioning and quality of life in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(1):67-71.
- Morse JQ, Pilkonis PA, Houck PR, Frank E, Reynolds CF, 3rd. Impact of cluster C personality disorders on outcomes of acute and maintenance treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(9):808-14.
- Reynolds CF, 3rd, Perel JM, Frank E, Cornes C, Miller MD, Houck PR, et al. Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: a study of two fixed plasma levels. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1177-81.
- Tamayo JM, Rovner J, Munoz R. [The importance of detection and treatment of somatic symptoms in Latin American patients with major depression]. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(2):182-7.
- Oslin DW, Datto CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, TenHave T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):823-8.
- Awata S, Ito H, Konno M, Ono S, Kawashima R, Fukuda H, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52(1):97-105.

34. Duval F, Mokrani MC, Ortiz JA, Schulz P, Champeval C, Macher JP. Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialog Clin Neurosci* 2005;7(3):273-82.
35. Lam RW. High-quality remission: potential benefits of the melatonergic approach for patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22 (Suppl. 2):S21-5.
36. Nelson JC, Portera L, Leon AC. Residual symptoms in depressed patients after treatment with fluoxetine or reboxetine. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1409-14.
37. 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 disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(8):694-700.
38. Faravelli C, Ambonetti A, Pallanti S, Pazzagli A. Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *Am J Psychiatry* 1986;143(7):888-91.
39. Georgotas A, McCue RE, Cooper TB, Nagachandran N, Chang I. How effective and safe is continuation therapy in elderly depressed patients? Factors affecting relapse rate. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(10):929-32.
40. 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(2-3):97-108.
41. Paykel ES. Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatr Scand* 2002;415:12-7.
42. Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, et al. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992;149(8):1046-52.
43. Mintz J, Mintz LL, Arruda MJ, Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):761-8.
44. Guo Y, Kuroki T, Koizumi S. Abnormal illness behavior of patients with functional somatic symptoms: relation to psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23(4):223-9.
45. Chaturvedi SK, Bhandari S. Somatisation and illness behaviour. *J Psychosom Res* 1989;33(2):147-53.
46. Pilowsky I. Abnormal illness behaviour. *Br J Med Psychol* 1969;42(4):347-51.
47. Simon GE, Khandker RK, Ichikawa L, Operskalski BH. Recovery from depression predicts lower health services costs. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1226-31.
48. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):115-8.
49. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1516-8.
50. Bremner JD. Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. *CNS Spectr* 2002;7(2):129-30, 35-9.
51. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, et al. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):492-9.
52. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007;62(5):407-14.
53. Fava GA. Do antidepressant and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders? *Psychother Psychosom* 1994;61(3-4):125-31.
54. Shea MT, Leon AC, Mueller TI, Solomon DA, Warshaw MG, Keller MB. Does major depression result in lasting personality change? *Am J Psychiatry* 1996;153(11):1404-10.
55. Leistedt S, Dumont M, Coumans N, Lanquart JP, Jurysta F, Linkowski P. The modifications of the long-range temporal correlations of the sleep EEG due to major depressive episode disappear with the status of remission. *Neuroscience* 2007;148(3):782-93.
56. Fava M, Bouffides E, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Rosenbaum JF. Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment. *Psychother Psychosom* 1994;62(3-4):160-7.
57. Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153(7):945-7.
58. Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M, Conti S, Grandi S. Well-being therapy. A novel psychotherapeutic approach for residual symptoms of affective disorders. *Psychological Med* 1998;28(2): 475-80.
59. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(9):829-35.
60. Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, et al. Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:440-6.
61. Teasdale JD, Scott J, Moore RG, Hayhurst H, Pope M, Paykel ES. How does cognitive therapy prevent relapse in residual depression? Evidence from a controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69(3):347-57.
62. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
63. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008;5(2):e45.
64. Fava GA, Tomba E, Grandi S. The road to recovery from depression--don't drive today with yesterday's map. *Psychother Psychosom* 2007;76(5):260-5.
65. Moncrieff J, Cohen D. Do antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLoS Medicine*. 2006;3(7):e240.
66. Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemporary Clinical Trials* 2007;28(4):348-51.
67. Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept of recovery in major depression. *Psychological Med* 2007;37(3):307-17.
68. Ormel J, Oldehinkel T, Brilman E, Vanden Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care. A three-wave 3 1/2-year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(10):759-66.