

DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN CRÓNICA

Kirstin C. Moerk y Daniel N. Klein¹

State University of New York at Stony Brook (Estados Unidos)

Resumen

Ha habido un incremento en el reconocimiento de que la depresión se presenta a menudo en formas crónicas. Estudios recientes indican que la depresión crónica difiere de las depresiones agudas o episódicas de modo importante y que están asociadas con un deterioro funcional significativo. Revisamos el diagnóstico diferencial de la depresión crónica en el DSM-IV y la literatura sobre los tratamientos farmacológicos y psicosociales. Estudios recientes sugieren que la combinación de medicación y psicoterapia puede proporcionar la estrategia de tratamiento óptima para las depresiones crónicas.

PALABRAS CLAVE: *Depresión crónica, distimia, depresión doble, diagnóstico, tratamiento.*

Abstract

There has been increasing recognition that depression often presents in chronic forms. Recent studies indicate that chronic depression differ from acute or episodic depressions in important ways, and are associated with significant functional impairment. We review the differential diagnosis of chronic depression in DSM-IV, and the literature on pharmacological and psychosocial treatments. Recent work suggest that combining medication and psychotherapy may provide the optimal treatment strategy for chronic depressions.

KEY WORDS: *Chronic depression, dysthymic disorder, double depression, diagnosis, treatment.*

Introducción

La depresión es vista, a menudo, como una condición episódica, que remite en un tiempo relativamente corto. Sin embargo, la depresión, en su forma crónica, es

¹ *Correspondencia:* Daniel N. Klein, Department of Psychology, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, New York, NY 11794-2500 (USA).

Artículo original, traducido por Elisardo Becoña y M^a Carmen Lorenzo

una condición grave y frecuente, dado que el 35% de las depresiones presenta un curso crónico. La primera categoría diagnóstica para la depresión crónica, la distimia, fue introducida en el DSM-III (APA, 1980). La siguiente revisión del DSM (el DSM-III-R; APA, 1987) incluye la posibilidad de distinguir entre casos con un comienzo leve a uno más insidioso y casos con un comienzo agudo y una mayor gravedad de los síntomas depresivos. Bajo la nomenclatura del DSM-III-R, el primero recibe un diagnóstico de distimia y el último un diagnóstico de depresión mayor crónica. El DSM-IV retiene las categorías de distimia y depresión mayor crónica, pero incluye un apartado para los individuos que tienen episodios depresivos mayores superpuestos a un antecedente de distimia en la sección sobre las especificaciones del curso longitudinal de los trastornos del estado de ánimo denominado «depresión doble» (descrita por primera vez por Keller y Shapiro, 1982). Las especificaciones de curso longitudinal «con recuperación incompleta» y «con recuperación incompleta entre episodios» en el DSM-IV también indica cronicidad. Por ejemplo, un individuo puede tener un episodio depresivo mayor con recuperación incompleta o un trastorno depresivo mayor recurrente con recuperación incompleta entre episodios.

No sólo las descripciones de las condiciones depresivas crónicas se hacen más complejas con cada revisión del DSM, sino que los criterios también han cambiado. Por ejemplo, el diagnóstico del DSM-IV para la depresión mayor crónica (DMC) requiere que todos los criterios para la depresión mayor hayan estado presentes continuamente en los pasados dos años o más. Estos criterios son más rigurosos que los del DSM-III-R, que sólo requerían que el episodio depresivo mayor crónico durase dos años sin la presencia de un periodo de dos o más meses sin síntomas depresivos significativos. Por lo tanto, algunos pacientes clasificados con DMC según los criterios del DSM-III-R serían clasificados como depresión mayor con recuperación incompleta o como un trastorno depresivo mayor recurrente (DMC) sin una completa recuperación entre episodios, según los criterios del DSM-IV.

Las estimaciones de la prevalencia de la cronicidad en la depresión han oscilado desde un 15-20% (Keller *et al.*, 1986) hasta un 35% (First, Donovan y Frances, 1996). A pesar del reconocimiento de la prevalencia de la depresión crónica, la investigación ha tendido a centrarse más en la depresión mayor en su forma episódica que en la forma crónica. Sin embargo, las formas crónicas de depresión, tales como distimia y depresión doble, pueden representar un trastorno más serio que la depresión mayor episódica. Por ejemplo, tanto la distimia como la depresión doble difieren de la depresión mayor episódica en las altas tasas de comorbilidad, tanto en el eje I como en el eje II (Markowitz, Moran, Kocsis y Frances, 1992), con tasas mayores de trastornos del estado de ánimo y de personalidad en sus familias (Klein, Taylor, Dickstein y Harding, 1988; Klein *et al.*, 1995). Adicionalmente, en comparación con los pacientes con depresión aguda o episódica, los pacientes con depresión crónica están más deteriorados en el funcionamiento psicosocial y en su rendimiento laboral (Leader y Klein, 1996; Wells, Burnam, Rogers, Hays y Camp, 1992), utilizando más los servicios de salud (Weissman, Leaf, Bruce y Florio, 1988).

Klein, Schwartz, Rose y Leader (2000) compararon el curso y el resultado del temprano comienzo de la distimia en pacientes con depresión mayor episódica a lo largo de un periodo de seguimiento de 5 años. Los pacientes con distimia en esta muestra cumplían los criterios para un trastorno del estado de ánimo aproximadamente un 70% del tiempo de ese periodo de 5 años de seguimiento, comparado con los pacientes con una depresión mayor episódica que los satisfacían sólo en un 25% de ese mismo periodo de tiempo. Además, cuando los pacientes con distimia fueron comparados con los pacientes con depresión mayor episódica, se dieron entre los primeros más intentos de suicidio, de forma significativa, o tuvieron una hospitalización psiquiátrica mayor que los últimos. Por lo tanto, Klein *et al.* (2000) concluyeron que el trastorno distímico actualmente exhibe un curso más grave que el trastorno depresivo mayor episódico desde una perspectiva longitudinal.

Diagnóstico diferencial

En la evaluación y diagnóstico de una condición depresiva crónica deberían ser consideradas distintas posibilidades (McCullough *et al.*, 1996). Estas incluyen: 1) distimia, 2) depresión mayor crónica, 3) depresión doble (distimia antecedente con episodios de depresión mayor superpuestos), 4) episodio de depresión mayor crónico superpuesto con la distimia, 5) episodios depresivos mayores con recuperación incompleta entre episodios. Los individuos que exhiben el tercer patrón, depresión doble, pueden manifestar un trastorno depresivo mayor recurrente con o sin total recuperación entre episodios, añadiendo una complejidad adicional a las decisiones diagnósticas.

Tabla 1

Datos del estudio de campo del DSM-IV para los trastornos del estado de ánimo: frecuencia de los tipos que modifican el curso en 384 individuos con depresión (adaptado de Keller, 1994)

Descripción del tipo de curso	N	%
Episodio único sin antecedentes de distimia	87	22,7
Episodio único con antecedentes de distimia	33	8,6
Recurrente con antecedentes de distimia y sin recuperación completa	97	25,3
Recurrente con antecedentes de distimia y con recuperación completa	16	4,2
Recurrente sin antecedentes de distimia y sin recuperación completa	69	17,9
Recurrente sin antecedentes de distimia y con recuperación completa	77	20,1
Sin especificar	5	1,3

Herramientas a utilizar en el diagnóstico diferencial

El registro o gráfica del curso clínico constituye una importante herramienta para evaluar el curso del trastorno depresivo (Roy-Byrne *et al.*, 1985; Lyketsos *et al.*, 1984). Con este método, el clínico y el paciente colaboran en determinar el curso del trastorno del estado de ánimo desde el comienzo o a lo largo de los últimos años. Antes de representar en forma gráfica el curso del trastorno del estado de ánimo es útil, a menudo, revisar estresores significativos y eventos personales que han ocurrido durante el mismo periodo de tiempo para facilitar el recuerdo (Kessler, Mroczek y Belli, 1999). Luego las gráficas del curso clínico se completan mes a mes, indicando el estado de ánimo como eutímico, deprimido ligeramente y deprimido moderada-severamente. El perfil resultante proporciona a los clínicos información sobre la duración de los episodios y las fluctuaciones en intensidad del estado de ánimo depresivo.

Figura 1

Registro/gráfica del curso clínico (basado en McCullough *et al.*, 1996):
ejemplo de un año

Notas:

1. Registro personalizado para anotar acontecimientos significativos (p.ej., cumpleaños, aniversarios, etc.).
2. Preguntar al paciente que recuerde la gravedad de la depresión a lo largo del año previo señalando con una X en la casilla correspondiente.
3. El registro puede ser modificada para periodos de recuerdo mayores.

Mes	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Eutímica												
Ligera												
Moderada-grave												

Nota de los traductores: La eutimia es un estado de bienestar y tranquilidad. En este contexto, es el polo opuesto de la depresión y de la distimia, es decir, ausencia total de ella.

Comparación de diferentes tipos de depresión crónica

La investigación está empezando a estudiar si las distinciones entre los distintos subtipos de depresión crónica en nuestra nomenclatura actual (DSM-IV; APA, 1994) son clínica y etiológicamente significativas. Por lo tanto, la investigación sobre las distinciones, o la carencia de ellas, entre los varios subtipos de depresión crónica serán revisados brevemente.

Distimia versus depresión doble

El ensayo de campo de los trastornos del estado de ánimo del DSM-IV encontró que el 62% de los pacientes con distimia tenía un episodio de depresión mayor recurrente y que el 80% había experimentado un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida. Los distímicos «puros» (es decir, aquellos que nunca han experimentado una exacerbación de la gravedad de los síntomas reuniendo criterios para la depresión mayor) son menos comunes. Horwath y colaboradores (1992) encontraron que los distímicos que no tienen historia de depresión mayor tienen una probabilidad 5^{1/2} mayor de experimentar un episodio depresivo mayor a lo largo de un año de seguimiento que los individuos sin una historia de depresión mayor o distimia. En un seguimiento de 5 años de 86 pacientes distímicos de comienzo temprano, Klein, Schwartz, Rose y Leader (2000) estimaron un riesgo de desarrollar un episodio de depresión mayor de aproximadamente un 77% para aquellos pacientes distímicos que nunca habían experimentado un episodio depresivo mayor antes de entrar en el estudio. Además, incluso los distímicos «puros» pueden no permanecer así. Los pacientes con distimia pura y los pacientes con depresión doble no diferirían en comorbilidad o en la historia familiar de los trastornos del estado de ánimo (Pepper *et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1995). Sin embargo, los individuos con distimia pura pueden tener una tasa de respuesta al placebo más alta que los individuos con depresión doble (Thase *et al.*, 1996; Kocsis *et al.*, 1988).

Depresión doble versus depresión mayor crónica

Desde el conocimiento de los autores, sólo hay un estudio comparando la depresión mayor crónica con la depresión doble (McCullough *et al.*, 2000). En una investigación multicentros, comparando la eficacia de la sertralina y la imipramina, McCullough y colaboradores (2000) intentaron averiguar si la distinción entre depresión mayor crónica (DMC) y depresión doble (DD) es útil, tanto etiológica como clínicamente. La validez de la distinción entre estas dos formas comunes de depresión crónica fue evaluada usando diversos elementos del marco conceptual de Robins y Guze (1970): sintomatología y características clínicas, historia familiar de psicopatología y respuesta al tratamiento. Cuando se compararon las características clínicas, historia familiar y respuesta al tratamiento, la DMC y DD fueron similares. Las pocas diferencias entre ambos grupos parecieron reflejar los diferentes criterios utilizados para definir DMC versus DD. Por ejemplo, los pacientes con DMC tenían episodios más largos pero menores de depresión, mientras que los pacientes con DD tenían episodios cortos y más frecuentes.

Esta comparación entre DMC y DD (McCullough *et al.*, 2000), junto con investigaciones previas que han encontrado pocas diferencias entre distimia y DD (Donaldson *et al.*, 1997), sugiere que los diversos tipos de depresión crónica se parecen más que se diferencian. Además, podría ser más conveniente utilizar una única y amplia categoría para la depresión crónica en las nomenclaturas de diagnóstico futuras en vez de emplear categorías, tal como hace el actual DSM-IV.

Comienzo temprano versus tardío

Akiskal (1983) fue quien primero propuso la distinción de comienzo temprano versus tardío, que fue incorporada en el DSM-III-R (APA, 1987). Klein *et al.* (1988) examinaron la validez de los subtipos de distimia de comienzo temprano o tardío. En este estudio, los pacientes con distimia de comienzo temprano fueron distinguidos de los pacientes con distimia de comienzo tardío a través de distintas variables: mayor comorbilidad, una historia de mayor búsqueda de tratamiento, una mayor tasa de trastornos del estado de ánimo en los familiares de primer grado y una mayor sintomatología a lo largo de los seis meses de seguimiento.

Klein *et al.* (1999b) examinaron a pacientes con depresión doble, comparando aquellos con un comienzo de la distimia temprano o tardío. Los primeros tenían un índice más elevado de episodios depresivos mayores, tasas más altas de comorbilidad y era más probable que tuviesen una historia familiar de trastornos del estado de ánimo. Los dos grupos no diferían en la gravedad de los síntomas, en el deterioro funcional en la línea base y en la respuesta al tratamiento en un ensayo clínico de 12 semanas con medicación antidepresiva.

Un aspecto interesante es que la distinción de comienzo temprano-tardío también apareció como relevante en otras formas de depresión. Por ejemplo, en el trastorno depresivo mayor, en general, un comienzo temprano estuvo asociado con una mayor comorbilidad (Kasch y Klein, 1996; Fava *et al.*, 1996) y con mayores tasas de trastornos del estado de ánimo en sus familiares (Bland, Newman y Orn, 1986; Weissman *et al.*, 1984). Además, en el trastorno depresivo mayor crónico, un comienzo temprano se encontraba asociado a un índice más elevado de episodios depresivos mayores, altas tasas de episodios de depresión mayor recurrente, alta comorbilidad, una elevada tasa de rasgos de personalidad depresivos, una historia de hospitalización psiquiátrica y una historia familiar de trastornos del estado de ánimo (Klein *et al.*, 1999a).

Tratamiento

Terapia farmacológica para la depresión crónica

Debido a que se suponía que la depresión crónica es un tipo de neurosis o que está relacionada con un trastorno de personalidad (Friedman y Kocsis, 1996), hasta hace poco tiempo la psicoterapia era el tratamiento de elección para las condiciones depresivas crónicas. La sugerencia de que la depresión crónica era, a menudo, el resultado de una depresión mayor aguda tratada inadecuadamente (Klerman, 1980), junto al desarrollo de la medicación que puede ser utilizada durante largos períodos de tiempo sin efectos secundarios adversos (p.ej., los ISRS), conduce a una etapa de incremento en los ensayos de farmacoterapia para los pacientes con depresión crónica.

Los principales fármacos antidepresivos parecen ser eficaces tanto para la distimia como para la depresión doble (Stewart y Harrison, 1995; Friedman y Kocsis, 1996). Comparado con los pacientes que sufren un trastorno depresivo mayor agudo, las tasas de respuesta a la medicación antidepresiva en los individuos con depresión doble suelen ser bajas, pero la diferencia de las respuestas a los fármacos y al placebo parece similar (Kocsis *et al.*, 1988). Sin embargo, podría haber una pequeña diferencia en la distimia, dado que los distímicos pueden tener una mayor tasa de respuesta al placebo (Thase *et al.*, 1996). El conseguir maximizar la respuesta de los pacientes con depresión crónica puede llevar más allá de las cuatro a seis semanas necesarias para los pacientes con depresión mayor aguda (Keller *et al.*, 1998a).

La elección de un antidepresivo específico suele estar basada, en gran medida, en el perfil de los síntomas del paciente y en las consideraciones sobre los efectos secundarios. El problema de los efectos secundarios de la medicación antidepresiva es una cuestión particularmente importante en el tratamiento de los depresivos crónicos, dado que es más probable que éstos requieran un tratamiento prolongado (Friedman y Kocsis, 1996).

Existen pocos estudios sobre la eficacia de los antidepresivos en la depresión mayor crónica. Sin embargo, como hemos indicado anteriormente, un reciente y amplio estudio indica que los pacientes con depresión mayor crónica y los pacientes con depresión doble tienen tasas similares de respuesta a la imipramina y a la sertralina (Keller *et al.*, 1998a; McCullough *et al.*, 2000).

La terapia farmacológica es eficaz no sólo para disminuir la sintomatología depresiva, sino también para mejorar el funcionamiento social (Miller *et al.*, 1998; Kocsis *et al.*, 1989; Kocsis *et al.*, 1997). Sin embargo, las mejoras en el funcionamiento psicosocial evidenciado por los pacientes depresivos tratados con medicación no parece llevar completamente a los pacientes al nivel de las muestras no deprimidas (Miller *et al.*, 1998).

Dado el alto riesgo de recaída de la depresión crónica (Klein *et al.*, 2000), el tratamiento de mantenimiento es una cuestión fundamental. Dos estudios recientes, con ensayos doble ciego y grupo de control placebo, encontraron que el tratamiento de mantenimiento con antidepresivos reducía el riesgo de recaída para los pacientes con depresión doble y con depresión mayor crónica (Keller *et al.*, 1998b; Kocsis *et al.*, 1996).

Psicoterapia para la depresión crónica

Hay pocos ensayos controlados de psicoterapia para la distimia, depresión doble y depresión mayor crónica (Markowitz, 1994). Una excepción importante es el reciente estudio multicentros llevado a cabo por Keller *et al.* (2000) comparando la eficacia de una forma de terapia cognitivo-conductual, desarrollada específicamente para pacientes con depresión crónica, la medicación o la combinación de medicación y psicoterapia.

El ensayo de Keller *et al.* (2000) empleó el «Sistema de análisis de psicoterapia cognitiva conductual» (*Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy; CBASP*), desarrollado por McCullough (1991, 2000) para la depresión crónica. El CBASP utiliza técnicas terapéuticas conductuales, cognitivas e interpersonales y enseña a los pacientes cómo sus propios patrones cognitivos y conductuales producen y perpetúan los problemas interpersonales que ellos experimentan. El objetivo es que el paciente aprenda a cambiar sus conductas interpersonales desadaptativas, incluyendo las interacciones desadaptativas con el terapeuta (McCullough, 2000). El CBASP es similar a la psicoterapia interpersonal (PI) en su objetivo interpersonal y parecido a la terapia cognitivo-conductual (TCC) y a la terapia cognitiva (TC) en su alto grado de estructuración, en centrarse en las distorsiones cognitivas y en utilizar tareas para casa. Sin embargo, difiere de la TCC en que enfatiza la utilidad funcional de las cogniciones para conseguir los objetivos deseados, más que probar la adecuación de los pensamientos irracionales. Keller *et al.* (2000) encontraron que la respuesta de los pacientes con depresión doble y depresión mayor crónica a las 16-20 sesiones del CBASP, llevadas a cabo a lo largo de un período de 12 semanas, fue casi idéntica en los pacientes que recibieron el ensayo de 12 semanas del antidepresivo nefazodona.

El pequeño grupo de pacientes que todavía exhibían síntomas residuales de depresión (es decir, que no consiguieron la remisión completa) después de la fase aguda del tratamiento, representa un reto distinto para los clínicos y los farmacoterapeutas. Nierenberg *et al.* (1999) encontraron que alrededor del 80% de los que respondieron a la fase aguda del tratamiento con fluoxetina seguían exhibiendo uno o más de los síntomas residuales. Además, la respuesta al tratamiento, incluso cuando se consigue una relativamente rigurosa remisión de los criterios, no implica un estado asintomático. Los pacientes deprimidos con síntomas residuales están en alto riesgo de recaída, por lo que es importante evaluar los modos más eficaces de prevenir las recaídas. Se han sugerido varios enfoques, incluyendo un tratamiento más largo de la fase aguda, un incremento de la dosis de medicación y un aumento del tratamiento inicial con una segunda medicación o psicoterapia o cambiando a otro tratamiento.

Estudios recientes muestran hallazgos prometedores con la TC y la TCC en la reducción de los síntomas residuales y en la prevención de las recaídas. Paykel *et al.* (1999) encontraron que el aumento de la medicación con TC reduce el riesgo de recaída comparándola con sólo medicación continuada en pacientes que han respondido únicamente, de forma parcial, a la fase aguda del tratamiento con antidepresivos.

Fava y colaboradores (Fava *et al.*, 1996; Fava *et al.*, 1998a; Fava *et al.*, 1998b) asignaron al azar a pacientes con síntomas residuales después de un tratamiento farmacológico a un grupo de TCC o a un grupo de tratamiento clínica habitual (a lo largo de 20 semanas) y los siguieron durante seis años. De modo diferente al estudio de Paykel *et al.* (1999), se dió por terminada la medicación al final de la fase aguda. A los cuatro años de seguimiento, Fava *et al.* (1996) encontraron que era un 40% menos probable que los pacientes tratados con TCC recayesen, comparados

con los pacientes que recibieron la intervención farmacológica. A los seis años de seguimiento, las diferencias en las recaídas no eran significativas (Fava *et al.*, 1998). Sin embargo, cuando se comparó el número total de recaídas a lo largo del período completo de seguimiento, el grupo de TCC experimentó pocos episodios depresivos y tuvo un curso promedio más favorable que el grupo de tratamiento con fármacos.

Combinación de tratamientos

La combinación de tratamientos es recomendada como el tratamiento óptimo para la depresión en las guías para la práctica clínica de los psiquiatras (APA, 1993). Sin embargo, los estudios que han evaluado la eficacia de la combinación de tratamientos han fracasado, generalmente, en apoyar esta recomendación (Conte, Plutchik, Wild y Karasu, 1986; Roth *et al.*, 1996).

Dada su persistente cronicidad y el amplio rango de deterioro social, los pacientes con depresión crónica pueden comprender un subgrupo que responde particularmente bien al tratamiento combinado. En el reciente estudio multicentros de Keller *et al.* (2000), el 85% de los pacientes tratados con una combinación de medicación (nefazodona) y psicoterapia (CBASP) respondió al final de las 12 semanas de la fase aguda. Los pacientes tratados con solo medicación exhibieron una tasa de un 55% de respuesta y los pacientes tratados con solo psicoterapia exhibieron una tasa de respuesta del 52% (Keller *et al.*, 2000). A pesar de que estos hallazgos requieren replicación y no está claro si puede ser generalizado a otras formas de psicoterapia, ese estudio sugiere que la combinación de tratamientos puede ser una aproximación óptima para la depresión crónica. Como la combinación de tratamientos es cara, puede ser útil evaluar un enfoque de tratamiento «por pasos», en el que la psicoterapia sea utilizada para potenciar la medicación en los pacientes depresivos crónicos que fracasan en responder o que responden sólo parcialmente a la farmacoterapia. Además, dada la importancia del tratamiento de la depresión crónica a largo plazo, es importante determinar cómo la psicoterapia, comparada con la medicación, actúa en la prevención de las recaídas en pacientes con depresión crónica.

Conclusiones y directrices para la investigación futura

Los pacientes con formas de depresión crónicas representan un desafío único para los clínicos. La depresión crónica parece diferir de la depresión aguda en aspectos importantes. Sin embargo, no está todavía claro si la distinción entre las distintas formas de depresión crónica reconocidas en el actual sistema de clasificación son válidas y útiles. Aunque se precisa de trabajos adicionales sobre el tratamiento de la depresión crónica, diferentes estudios recientes proporcionan evidencias prometedoras de que este subgrupo de pacientes depresivos pueden ser tratados con éxito por medio de la medicación y la psicoterapia.

Referencias

- Akiskal, H.S. (1983). Dysthymic disorder: Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *American Journal of Psychiatry*, *140*, 11-20.
- Bland, R.C., Newman, S.C. y Orn, H. (1986). Recurrent and nonrecurrent depression: A family study. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 1085-1089.
- Conte, H.R., Plutchik, R., Wild, K.V. y Karasu, T.B. (1986). Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression: A systematic analysis of the evidence. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 471-479.
- Donaldson, S.K., Klein, D.N., Riso, L.P. y Schwartz, J.E. (1997). Comorbidity between dysthymia and major depressive disorders: A family study analysis. *Journal of Affective Disorders*, *42*, 103-111.
- Fava, M., Alpert, J.E., Borus, J.S., Nierenberg, A.A., Pava, J.A. y Rosenbaum, J.F. (1996). Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 1308-1312.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., Rafanelli, C. y Canestrari, R. (1996). Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 945-947.
- Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S., Canestrari, R. y Morphy, M.A. (1998). Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1443-1445.
- Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S., Contri, S. y Belluardo, P. (1998). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 816-820.
- Friedman, R.A. y Kocsis, J.H. (1996). Pharmacotherapy for chronic depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, *19*, 121-132.
- Harrison, W.M. y Stewart, J.W. (1995). Pharmacotherapy of dysthymic disorder. En J.H. Kocsis y D.N. Klein (dirs.), *Diagnosis and treatment of chronic depression* (pp.124-145). Nueva York: Guilford.
- Kasch, K.L. y Klein, D.N. (1996). The relationship between age of onset and comorbidity in psychiatric disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *184*, 703-707.
- Keller, M.B. (1994). Course, outcome, and impact on the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *89 (Suppl. 383)*, 24-34.
- Keller, M.B., Gelenberg, A.J., Hirschfeld, R.M.A., Rush, A.J., Thase, M.E., Kocsis, J.H., Markowitz, J.C., Fawcett, J.A., Koran, L.M., Klein, D.N., Russell, J.M., Kornstein, S.G., McCullough, J.P., Davis, S.M. y Harrison, W.M. (1998a). The treatment of chronic depression, Part 2: A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59*, 598-607.
- Keller, M.B., Kocsis, J.H., Thase, M.E., Gelenberg, A.J., Rush, A.J., Koran, L., Schatzberg, A., Russell, J., Hirschfeld, R., Klein, D., McCullough, J.P., Fawcett, J.A., Kornstein, S., LaVange, L. y Harrison, W. (1998b). Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *280*, 1665-1672.
- Keller, M.B., Lavori, P.W., Rice, J., Coryell, W. y Hirschfeld, R.M.A. (1986). The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depression: A prospective follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 24-28.
- Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., Arnow, B., Dunner, D.L., Gelenberg, A.J., Markowitz, J.C., Nemeroff, C.B., Russell, J.M., Thase, M.E., Trivedi, M.H. y Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazadone, the cognitive-behavioral analysis system of psy-

- chotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *The New England Journal of Medicine*, 432, 1462-1470.
- Keller, M.B. y Shapiro, R.W. (1982). Double depression: Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 139, 438-442.
- Kessler, R.C., Mroczek, D.K. y Belli, R.F. (1999). Retrospective adult assessment of childhood psychopathology. En D. Shaffer, C.P. Lucas y J.E. Richters (dirs.), *Diagnostic assessment in child and adolescent psychopathology*. Nueva York: Guilford.
- Klein, D.N., Kocsis, J.H., McCullough, J.P., Holzer, C.E., Hirschfeld, R.M.A. y Keller, M.B. (1996). Symptomatology in dysthymic and major depressive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 19, 41-53.
- Klein, D.N., Norden, K.A., Ferro, T., Leader, J.B., Kasch, K.L., Schwartz, J.E. y Aronson, T.A. (1998). Two- and-a-half year naturalistic follow-up study of early onset dysthymic disorder: Course, diagnostic stability, and prediction of outcome. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 338-348.
- Klein, D.N., Riso, L.P., Donaldson, S.K., Schwartz, J.E., Anderson, R.L., Ouimette, P.C., Lizardi, H. y Aronson, T.A. (1995). Family study of early onset dysthymia: Mood and personality disorders in relatives of outpatients with dysthymia and episodic major depression and normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 52, 487-496.
- Klein, D.N., Schatzberg, A.F., McCullough, J.P., Dowling, F., Goodman, D., Howland, R.H., Markowitz, J.C., Smith, C., Thase, M.E., Rush, A.J., LaVange, L., Harrison, W.M. y Keller, M. B. (1999a). Age of onset in chronic major depression: Relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *Journal of Affective Disorders*, 55, 149-157.
- Klein, D.N., Schatzberg, A.F., McCullough, J.P., Keller, M.B., Dowling, F., Goodman, D., Howland, R.H., Markowitz, J.C., Smith, C., Miceli, R. y Harrison, W.M. (1999b). Early-versus late-onset dysthymic disorder: Comparison in outpatients with superimposed major depressive episodes. *Journal of Affective Disorders*, 52, 187-196.
- Klein, D.N., Schwartz, J.E., Rose, S. y Leader, J.B. (2000). Five-year course and outcome of dysthymic disorder: A prospective, naturalistic follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 157, 931-939.
- Klein, D.N., Taylor, E.B., Dickstein, S. y Harding, S. (1988). Primary early-onset dysthymia: Comparison with primary nonbipolar nonchronic major depression on demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 387-398.
- Kocsis, J.H. (1989). Social adjustment in affective disorders: Reply. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1087.
- Kocsis, J.H., Frances, A.J., Voss, C., Mann, J.J., Mason, B.J. y Sweeney, J. (1988). Imipramine treatment for chronic depression. *Archives of General Psychiatry*, 45, 253-257.
- Kocsis, J.H., Friedman, R.A., Markowitz, J.C., Leon, A.C., Miller, N.L., Gniwesch, L. y Parides, M. (1996). Maintenance therapy for chronic depression: A controlled clinical trial of desipramine. *Archives of General Psychiatry*, 53, 769-774.
- Kocsis, J.H. y Klein, D.N. (1995). *Diagnosis and treatment of chronic depression*. Nueva York: Guilford.
- Kocsis, J.H., Zisook, S., Davidson, J., Shelton, R., Yonkers, K., Hellerstein, D.J., Rosenbaum, J. y Halbreich, U. (1997). Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: Psychosocial outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 154, 390-395.
- Lara, M.E. y Klein, D.N. (1999). Psychosocial processes underlying the maintenance and persistence of depression: Implications for understanding chronic depression. *Clinical Psychology Review*, 19, 553-570.

- Leader, J.B. y Klein, D.N. (1996). Social adjustment in dysthymia, double depression, and episodic major depression. *Journal of Affective Disorders*, 37, 91-101.
- Lyketos, C.G., Nestadt, G., Cwi, J., Heithoff, K. y Eaton, W.W. (1994). The life chart interview: A standardized method to describe the course of psychopathology. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 4, 143-155.
- Markowitz, J.C. (1994). Psychotherapy of dysthymia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1114-1121.
- Markowitz, J.C., Moran, M.E., Kocsis, J.H. y Frances, A.J. (1992). Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 24, 63-71.
- Miller, I.W., Keitner, G.I., Schatzberg, A.F., Klein, D.N., Thase, M.E., Rush, A.J., Markowitz, J.C., Schlager, D.S., Kornstein, S.G., Davis, S.M., Harrison, W.M. y Keller, M.B. (1998). The treatment of chronic depression, Part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 608-619.
- McCullough, J.P. (1991). Psychotherapy for dysthymia: A naturalistic study of ten patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 734-740.
- McCullough, J.P. (2000). *Treatment for chronic depression: Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy*. Nueva York: Guilford.
- McCullough, J.P., Klein, D.N., Keller, M.B., Holzer, C.E., Davis, S.M., Kornstein, S.G., Howland, R.H., Thase, M.E. y Harrison, W.M. (2000). Comparison of DSM-III-R chronic major depression and major depression superimposed on dysthymia (double depression): Validity of the distinction. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 419-427.
- McCullough, J.P., Kornstein, S.G., McCullough, J.P., Belyea-Caldwell, S., Kaye, A.L., Roberts, W.C., Plybon, J.K. y Kruus, L.K. (1996). Differential diagnosis of chronic depressive disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*, 19, 55-71.
- Nierenberg, A.A., Keefe, B.R., Leslie, V.C., Alpert, J.E., Pava, J.A., Worthington, J.J., Rosenbaum, J.F. y Fava, M. (1999). Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 221-225.
- Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D., Johnson, A.L., Garland, A., Moore, R., Jenaway, A., Cornwall, P.L., Hayhurst, H., Abbott, R. y Pope, M. (1999). Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Archives of General Psychiatry*, 56, 829-835.
- Pepper, C.M., Klein, D.N., Anderson, R.L., Riso, L.P., Ouimette, P.C. y Lizardi, H. (1995). DSM-III-R Axis II comorbidity in dysthymia and major depression. *American Journal of Psychiatry*, 152, 239-247.
- Persons, J.B., Thase, M.E. y Crits-Cristoph, P. (1996). The role of psychotherapy in the treatment of depression: Review of two practice guidelines. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1996.
- Roth, A., Fonagy, P., Parry, G., Target, M. y Woods, R. (1996). *What works for whom? A critical review of psychotherapy research*. Nueva York: Guilford.
- Roy-Byrne, P., Post, R.M., Uhde, T.W., Porcu, T. y Davis, D. (1985). The longitudinal course of recurrent affective illness: Life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71(Supplement 317), 1-34.
- Rush, A.J., Koran, L.M., Keller, M.B., Markowitz, J.C., Harrison, W.M., Miceli, R.J., Fawcett, J.A., Gelenberg, A.J., Hirschfeld, R.M.A., Klein, D.N., Kocsis, J.H., McCullough, J.P., Schatzberg, A.F. y Thase, M.E. (1998). The treatment of chronic depression, Part 1: Study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 608-619.
- Thase, M.E., Fava, M., Halbreich, U., Kocsis, J.H., Koran, L., Davidson, J., Rosenbaum, J. y Harrison, W. (1996). A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Archives of General Psychiatry*, 53, 777-784.

- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., Reynolds, C.F., Pilkonis, P.A., Hurley, K., Grochocinski, V. y Kupfer, D.J. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Weissman, M.M., Leaf, P.J., Bruce, M.L. y Florio, L. (1988). The epidemiology of dysthymia in five communities: Rates, risks, comorbidity, and treatment. *American Journal of Psychiatry*, 145, 815-819.
- Weissman, M.M., Wickramaratne, P., Merikangas, K.R., Leckman, J.F., Prusoff, B.A., Caruso, K.A., Kidd, K.K. y Gammon, G.D. (1984). Onset of major depression in early adulthood: Increased familial loading and specificity. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1136-1143.
- Wells, K.B., Burnam, M.A., Rogers, W., Hays, R. y Camp, P. (1992). The course of depression in adult outpatients: Results from the Medical Outcomes Study. *Archives of General Psychiatry*, 49, 788-794.