

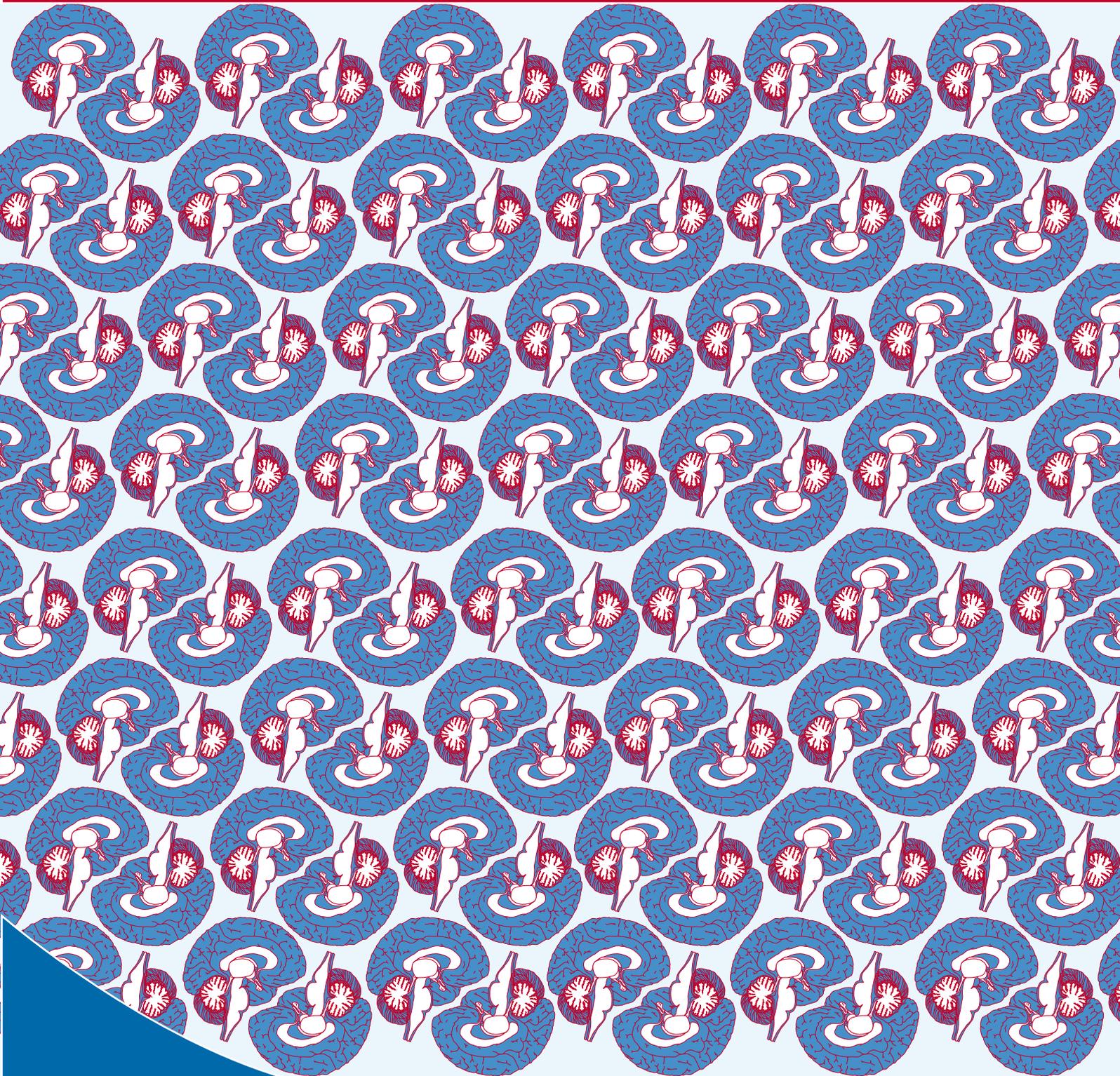


SEMINARIO

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Ricardo Manzanera Escartí y Luis Caballero Martínez



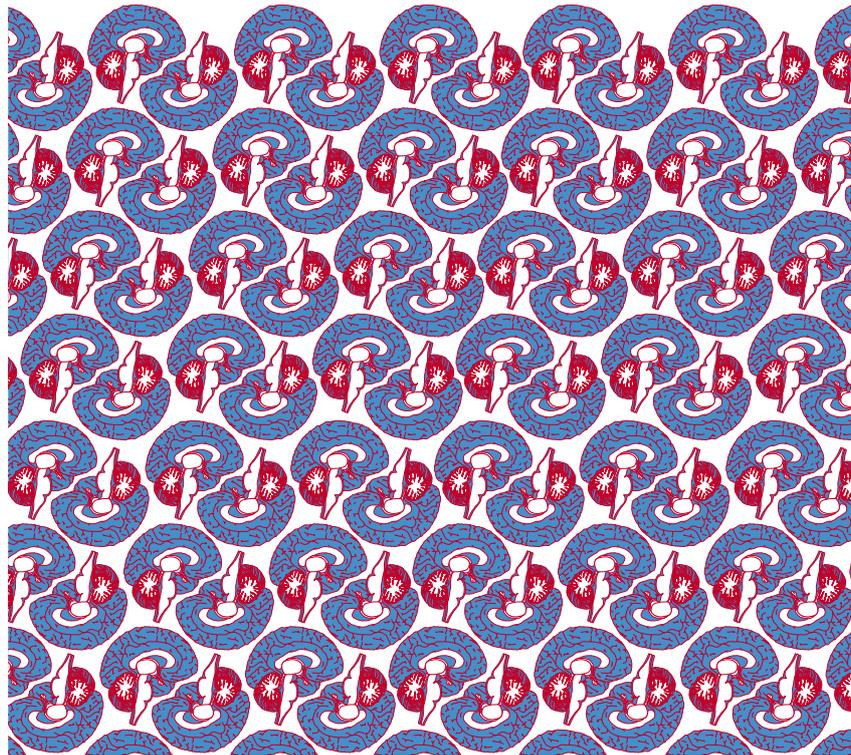
Respuestas que importan.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

DR. RICARDO MANZANERA ESCARTÍ Y DR. LUIS CABALLERO MARTÍNEZ

SEMINARIO IMPARTIDO EN EL VI ENCUENTRO PARA PSIQUIATRÍA Y ATENCIÓN PRIMARIA
PAMPLONA, 14 DE MAYO DE 2010



© 2010 Macmillan Medical Communications,
una división de Nature Publishing Group Iberoamérica, S. L.

Depósito legal XXXXXXXX

Impreso en España

nature publishing group 
iberoamérica

C/ Luchana 33, 1º 3 | 28010 Madrid (España)
Tel.: +34 91 447 46 43 | www.npgiberoamerica.com



NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

SEMINARIO IMPARTIDO EN EL VI ENCUENTRO PARA PSIQUIATRÍA Y ATENCIÓN PRIMARIA

PAMPLONA, 14 DE MAYO DE 2010

DR. RICARDO MANZANERA ESCARTÍ Y DR. LUIS CABALLERO MARTÍNEZ

>> INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es una enfermedad compleja que se puede manifestar a través de una amplia variedad de síntomas emocionales, ansiosos y somáticos¹. Esto sugiere que en esta patología podrían estar implicadas muchas áreas cerebrales y neuronales², cuyas alteraciones tendrían implicaciones en la patogénesis de la depresión³. De esta manera, la depresión se puede presentar con un modelo neurobiológico, con síntomas mensurables que responden a alteraciones anatomopatológicas.

Sin embargo, en muchos casos, los pacientes comunican a su médico de Atención Primaria (AP) únicamente los síntomas somáticos⁴⁻⁶, principalmente los dolorosos^{7,8}, enmascarando los psicológicos, lo que retrasa y dificulta el diagnóstico⁹. En términos generales y basándose en la experiencia de los clínicos, el médico de AP debería sospechar un diagnóstico de depresión en pacientes hiperfrecuentadores con síntomas somáticos sin explicación médica, con ansiedad y/o enfermedad médica discapacitante.

>> ALTERACIONES NEUROBIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN

Las últimas investigaciones han permitido observar alteraciones neurobiológicas en pacientes deprimidos, entre las que destacan: cambios estructurales, cambios neuroendocrinos y cambios celulares y moleculares.

Las áreas cerebrales que se cree implicadas en la depresión son la amígdala, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal (CPF) y el hipocampo (Figura 1).

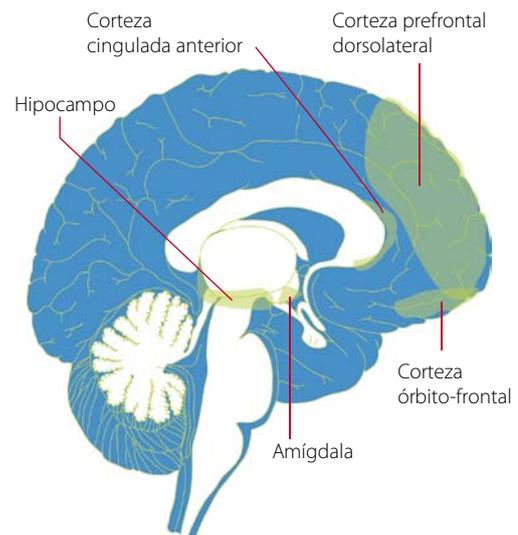


Figura 1. Estructuras cerebrales implicadas en la depresión y síntomas depresivos (adaptada de Stahl¹⁰ y Gibert¹¹).

- La amígdala es la estructura cerebral implicada en la formación, el almacenamiento y la modulación de la memoria emocional asociada a acontecimientos externos¹². En pacientes con depresión se ha observado un aumento mantenido de su actividad, especialmente en respuesta a estímulos emocionales¹³⁻¹⁷, lo que en la práctica clínica se puede traducir en una hiperreactividad frente a estímulos neutros o negativos, que aumenta la ansiedad. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar una alteración volumétrica¹⁸.
- La corteza cingulada anterior parece estar implicada en el aprendizaje temprano y la resolución de problemas, así como en funciones como la detección de errores, tareas de anticipación, motivación, modulación de respuestas emocionales y consolidación de recuerdos¹⁹.

- La corteza prefrontal (CPF) participa en funciones ejecutivas, como la memoria operativa, la toma de decisiones, la planificación y el juicio, lo que podría explicar por qué algunos pacientes con depresión encuentran dificultades en decidir incluso cosas triviales²⁰⁻²². La CPF ventromedial recibe información sensorial de la CPF orbital, así como la relacionada emociones negativas de la amígdala, el lóbulo temporal medial y el núcleo accumbens; asimismo se proyecta hacia el hipocampo, el diencefalo y el tronco encefálico, donde regula la respuesta neuroendocrina y autonómica, y la modulación del dolor²⁰.
- El hipocampo es una estructura vital en la formación y almacenamiento de la memoria, en el control del aprendizaje y en la regulación del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal^{23,24}.

Alteraciones del hipocampo

Varios estudios han señalado que el volumen del hipocampo está significativamente reducido en los pacientes con depresión mayor (del 8 al 10%)²⁵. Además, se ha podido demostrar que el grado de reducción del hipocampo aumenta según el número y la duración de los episodios depresivos no tratados^{26,27}. Asimismo, se cree que los primeros años de la enfermedad son clave, ya que esta disminución del hipocampo parece ser más acentuada al comienzo de la depresión²⁸.

Por otro lado, a través de la regulación del eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal, la disfunción del hipocampo podría contribuir al deterioro cognitivo y a la alteración neuroendocrina observada en la depresión²⁹. Mediante la estimulación de la glándula pituitaria, ésta segrega de forma excesiva hormona adrenocorticotropa (ACTH), que provoca un in-

cremento en la liberación de cortisol^{23,24}, neurotóxico³⁰ y antagonista de la insulina, contribuyendo así a la dislipidemia, diabetes tipo 2 y obesidad, y a un aumento de catecolaminas, que provocan alteraciones cardiovasculares y están implicadas en procesos como la aterosclerosis y la hipertensión arterial, mediante la activación plaquetaria y el aumento de citocinas e interleucinas²⁹.

De esta manera, parece existir una clara relación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular, ya que la depresión es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades coronarias y cardiovasculares³¹ en sujetos sanos y se asocia con un aumento de la morbimortalidad en pacientes con enfermedad coronaria^{32,33}.

Por otro lado, el factor neurotrófico cerebral (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) es crítico para el ciclo vital de las neuronas, asociándose con la neurogénesis, el crecimiento y el desarrollo neuronal³⁴. Algunos estudios preclínicos han mostrado que en la depresión, el dolor y el estrés, se reduce la producción de BDNF³⁴⁻³⁶ debido al aumento de la concentración de cortisol, lo que se traduce en una disminución de la neurogénesis, la diferenciación y la plasticidad neuronal en el hipocampo³⁷⁻³⁸.

»» CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Los nuevos datos neurobiológicos han demostrado que en pacientes con depresión, el período sin tratamiento aumenta la atrofia del hipocampo y que esta atrofia es más acentuada en los primeros años. Por ello, en la práctica clínica es necesario disminuir el infradiagnóstico y conseguir un diagnóstico temprano de esta enfermedad, para comenzar lo antes posible el tratamiento con antidepresivos³⁹ y otros medios psicoterapéuticos que contribuyan a:

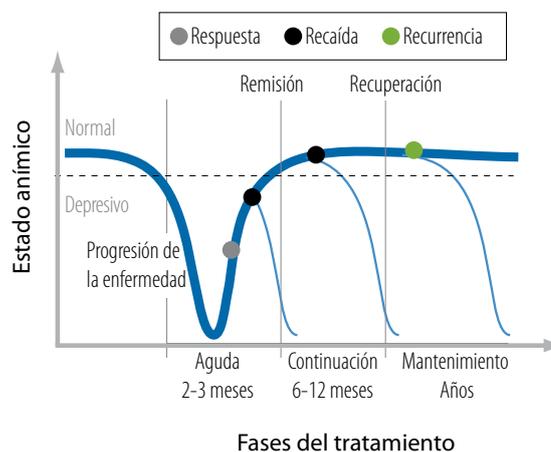
- Disminuir la toxicidad a la que está sometido el cerebro por los altos niveles de cortisol.
- Favorecer las emociones positivas, inhibiendo así la hiperactividad de la amígdala y mejorando la hipersensibilidad a estímulos emocionales de los trastornos depresivos.
- Disminuir el dolor.

Además, según aumenta el número de episodios depresivos, parecer ser mayor la disminución volumétrica del hipocampo, la cual no se produce en el primer episodio. Por tanto, es aún más relevante alcanzar la remisión completa.

Dificultad en el diagnóstico

Se ha comprobado que la detección por el médico de Atención Primaria de los pacientes con depresión es relativamente baja, sobre un 50-70%, de manera que un 30-50% de los casos no se detectan⁴⁰. Algunas posibles causas de este infradiagnóstico pueden ser el limitado tiempo en las consultas⁶, así como que la mayoría de los pacientes comunican a su médico únicamente síntomas somáticos⁹, ocultando los psicológicos y estigmatizándolos⁸, lo que dificulta enormemente el reconocimiento de la enfermedad.

Además, estudios llevados a cabo sobre este tema demuestran que dentro de estos síntomas somáticos, los síntomas dolorosos son los más prevalentes, encontrándose hasta un 85% de pacientes que presentan algún síntoma doloroso⁷, siendo el dolor de espalda el más frecuente (69%)⁸. Igualmente, se ha comprobado que la mejora del dolor se asocia con mayores tasas de remisión de la enfermedad⁴¹. Por tanto, la presentación somática de la depresión dificulta su diagnóstico, de manera que los pacientes con depre-



sión que comunicaron únicamente síntomas so-

Figura 2. Curso clínico de la depresión.

máticos fueron diagnosticados tres veces menos que los pacientes que refirieron quejas psicossociales⁵.

Se ha podido evidenciar que en los pacientes en los que se produce un retraso en el diagnóstico y, consecuentemente, en el inicio del tratamiento tienen una menor respuesta al tratamiento, un tiempo más prolongado hasta la respuesta y una menor remisión⁴².

➤➤ FASES DE LA DEPRESIÓN Y SU TRATAMIENTO

Como se puede observar en la Figura 2, en la progresión de la depresión, una vez instaurado el tratamiento, éste se prolonga a través de tres fases diferenciadas: aguda, continuación y mantenimiento⁴³. El tiempo recomendado de tratamiento y el objetivo de éste según la fase de la enfermedad se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Tiempo recomendado en las diferentes fases del tratamiento.

Fase de la depresión	Duración	Objetivos
Aguda	9-12 semanas	Respuesta y remisión
Continuación	6-12 meses	Prevención de recaídas
Mantenimiento	Indefinida	Prevención de recurrencias

La depresión es una enfermedad con una alta tasa de recurrencia, cuya probabilidad aumenta a medida que aparecen nuevos episodios que pueden tener autonomía propia y no depender de los eventos estresantes que originaron los primeros (fenómeno *kindling*)⁴⁴. El 50% de los pacientes que alcanzan la recuperación de un primer episodio depresivo presentan al menos uno nuevo en los dos años siguientes. Tras el segundo episodio, la posibilidad de un tercero es de un 80-90% en los tres años siguientes⁴⁴.

Según el número de episodios y el tiempo transcurrido entre ellos, se ha propuesto el algoritmo de tiempo aconsejado de tratamiento que se representa en la Figura 3.

» SÍNTOMAS RESIDUALES DE LA DEPRESIÓN

Los síntomas residuales son síntomas que persisten tras el tratamiento de la depresión en un 20-74% de los casos a pesar de la mejoría referida por el paciente⁴⁵. Por tanto, se deben considerar una forma atenuada de cronicidad, ya que favorecen la recurrencia de cualquier tipo de depresión mucho más que en los pacientes que no presentan estos síntomas⁴⁰, constituyendo asimismo el principal predictor de recaídas⁴⁶. En un estudio se demostró que entre los pacientes que responden pero no remiten, más del 90% presentaba síntomas somáticos de leves a moderados, medidos mediante el ítem 13

de la escala de depresión de Hamilton de 17 ítems (HAMD-17)⁴⁷.

Los principales síntomas residuales son⁴⁵:

- Síntomas afectivos: pérdida de interés y placer, ánimo deprimido y apatía.
- Síntomas somáticos sin causa orgánica evidente: fatiga y dolores crónicos.
- Alteraciones gastrointestinales, sexuales y del sueño
- Ansiedad (psíquica y/o somática).
- Síntomas cognitivos: alteración de la concentración.
- Deterioro de las relaciones sociales.

De entre estos síntomas, los dos más frecuentes son la disminución del placer o el interés y la tristeza. Sin embargo, los síntomas físicos (que en algunos estudios suponen hasta el 94% de los síntomas residuales⁴⁸) son los que se inician más precozmente (incluso antes de manifestarse la propia depresión), tienen un peor pronóstico, son más resistentes a responder a los antidepresivos y se asocian con un mayor abandono del tratamiento.

Las consecuencias clínicas, funcionales y neurobiológicas de la persistencia de estos síntomas residuales son: un riesgo de recaída tres veces superior al de los pacientes sin síntomas residuales⁴⁷ y un menor tiempo transcurrido hasta la recaída^{46,47,49}, un mayor deterioro neurobiológico³⁹ y una peor funcionalidad global, laboral y social^{50,51}, que se traduce en más días de baja laboral (hasta tres veces más)⁵¹ y

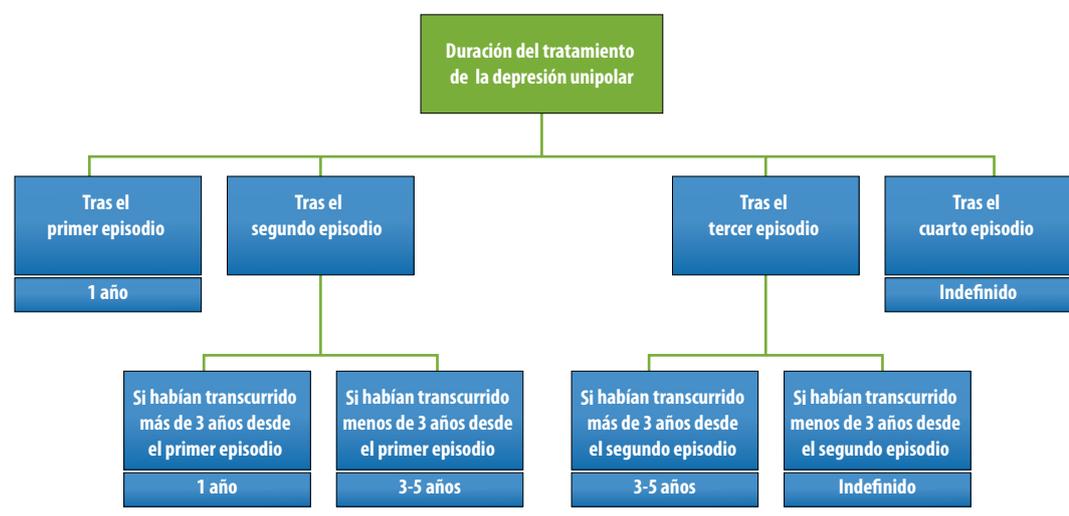


Figura 3. Algoritmo de tiempo de tratamiento de la depresión unipolar.

más visitas al médico de Atención Primaria, urgencias e ingresos⁵².

➤➤ **OBJETIVO TERAPÉUTICO: LA REMISIÓN**

En 1991, un grupo de trabajo formado por investigadores clínicos de la fundación MacArthur publicó una serie de términos y definiciones para describir la evolución longitudinal del trastorno depresivo mayor. Aunque arbitrarias, estas definiciones gozan de una aceptación generalizada y tienen consecuencias prácticas importantes. Esta serie se conoce como las 5 R: respuesta, remisión, recaída, recuperación y recurrencia (Figura 2):

- La respuesta consiste en una reducción significativa de los síntomas hasta un nivel inferior al umbral del trastorno depresivo mayor.
- La remisión describe la recuperación del bienestar.
- La recuperación denota un período mantenido de remisión (6 meses de remisión mantenida).

- La recaída describe una agudización de la depresión que se produce después de que el paciente haya conseguido una respuesta o la remisión.
- La recurrencia se reserva para un nuevo episodio depresivo que se inicia después de la recuperación.

El objetivo del tratamiento terapéutico de la depresión debe ser la remisión, ya que se ha comprobado que en los pacientes que responden pero no llegan a remitir tienen⁵³:

- Mayor riesgo de recaídas.
- Más probabilidad de cronificar la enfermedad.
- Acortamiento del tiempo interepisódico.
- Mayor incapacidad laboral, familiar y social.
- Mayor dificultad en el manejo de enfermedades médicas crónicas.
- Persistencia del riesgo de suicidio.

Todos estos síntomas residuales de los pacientes que no alcanzan la remisión tienen una consecuen-

cia neurobiológica, ya que en un estudio prospectivo a tres años que comparó 38 pacientes con depresión frente a 30 controles sanos, se observó una mayor disminución significativa del volumen de materia gris en pacientes que no alcanzaron la remisión frente a los que la alcanzaron en diversas áreas cerebrales: hipocampo, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal dorsomedial y corteza prefrontal dorsolateral³⁹.

De esta manera, la remisión de los síntomas se puede considerar como un marcador de salud (ausencia de síntomas y funcionalidad normal), así como de ausencia de enfermedad neurobiológica⁵⁴. Además, en un estudio⁵⁵, la remisión temprana (definida como la remisión durante las seis primeras semanas de tratamiento, de manera que el paciente no cumple los criterios de depresión mayor del DSM-IV y presenta una puntuación HAMD-17 inferior a 7) fue el factor pronóstico más fuertemente relacionado con un buen resultado a largo plazo y con una rápida restauración del funcionamiento.

Para conseguir esta remisión es crucial el tratamiento de todos los síntomas de la depresión, incluyendo los síntomas somáticos y dolorosos. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁴¹ reveló que el grado de mejora de los síntomas dolorosos se podía correlacionar con la capacidad de alcanzar la remisión de la depresión. Así, la tasa de remisión en pacientes deprimidos que experimentaron al menos un 50% de mejoría de sus síntomas dolorosos fue casi el doble que la de los pacientes con una mejoría inferior. Por tanto, independientemente de la mejora en los síntomas emocionales, el alivio de los síntomas dolorosos implica una mayor tasa de remisión.

➤➤ ALGUNAS PAUTAS GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Para conseguir la remisión de la depresión, se ofrece a continuación una serie de pautas generales para el tratamiento de la depresión:

- Es recomendable iniciar el tratamiento con dosis reducidas para minimizar los efectos secundarios iniciales y, así, mejorar la adherencia al tratamiento. Una vez alcanzada la dosis terapéutica, es necesario esperar unas 4-6 semanas para valorar los efectos del antidepresivo. Si a las 8 semanas de su administración a la dosis máxima no se ha conseguido una respuesta favorable, es necesario sustituir el antidepresivo.
- Asimismo, se puede añadir una benzodiacepina al inicio del tratamiento para minimizar la sintomatología ansiosa que presenta el paciente o que pueda desencadenar el inicio del tratamiento antidepresivo.
- Además, si es necesario asociar distintos antidepresivos, éstos deben tener un perfil diferente para así actuar sobre los distintos neurotransmisores y receptores.
- Se recomienda su retirada paulatina, reduciendo la dosis farmacológica durante varias semanas, para evitar la aparición de efectos de discontinuación del tratamiento.
- Si se consiguió la remisión, prescribir el mismo fármaco para las recurrencias es una norma de buena práctica clínica admitida por la mayoría de los expertos.
- La psicoterapia mejora el curso de la depresión y se aconseja su aplicación, ya sea de forma reglada por psicoterapeuta o como apoyo o consejo por el médico de Atención Primaria.



- Es recomendable fomentar hábitos de vida saludable, incluida una buena higiene del sueño.
- **CONCLUSIONES**
- Es necesario conseguir una detección temprana de la depresión, ya que el retraso del diagnóstico y del tratamiento puede tener consecuencias serias. Por ello es necesario tener en cuenta el dolor como uno de los síntomas prevalentes de la depresión.
 - Se debe reconceptualizar la depresión, como una enfermedad médica, crónica, sistémica, neurodegenerativa, neuroendocrina e inflamatoria.
 - Es necesario ver la depresión en un modelo global, donde la vulnerabilidad genética interacciona con el estrés, resultando en un desequilibrio neuroendocrino y neuronal asociado a los síntomas y signos de la depresión mayor.
 - El objetivo terapéutico del tratamiento anti-depresivo es la remisión completa de todos los síntomas: emocionales, ansiosos y somáticos.
 - El tiempo de tratamiento debe ser el adecuado y hay que revisar la adherencia terapéutica.
 - La remisión implica la vuelta a la normalidad y, por lo tanto, la ausencia de síntomas y el restablecimiento de las alteraciones neurobiológicas y de la funcionalidad.



Referencias

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*, 4 ed, texto revisado. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
2. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 241-6.
3. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of the key findings. *J Clin Pract* 2007; 61: 2030-40.
4. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999; 341: 1329-35.
5. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 734-41.
6. Tylee A, Walters P. Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: why does the problem exist and what can be done? *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 2): S27-30.
7. Caballero L, Aragonès E, García-Campayo J, Rodríguez-Artalejo F, Ayuso-Mateos JL, Polavieja P, et al. Prevalence, characteristics, and attribution of somatic symptoms in Spanish patients with major depressive disorder seeking primary health care. *Psychosomatics*. 2008; 49: 520-9.
8. Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 7): 4-9.
9. Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Gray DP. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ* 1999; 318: 436-9.
10. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
11. Gibert Rahola J, Álvarez E, Baca E, et al. *Todo lo que quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar*, 3 ed. Madrid: Aula Médica, 2006
12. Drevets WC. Neuroimaging of mood disorders. En: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*, 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004. p. 461-90.
13. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9: 3301-7.
14. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 614-37.
15. Drevets WC, Videen TO, Price JL, et al. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12: 3628-41.
16. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651-8.
17. Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, et al. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 693-707.
18. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 423-30.
19. Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*, 2 ed. New York: Oxford University Press; 2004.
20. Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-19.
21. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49: 341-61.
22. MacDonald AW III, Cohen JD, Stenger VA, et al. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288: 1835-8.
23. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 791-800.
24. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, et al. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 545-74.
25. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-66.
26. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-8.
27. Egeland J, Lund A, Landrø NI, Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, et al. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 434-41.



28. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Neuroscience* 2003; 100: 1387-92.
29. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580-92.
30. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-8.
31. Conrad A, Wilhelm FH, Roth WT, Spiegel D, Taylor CB. Circadian affective, cardiopulmonary, and cortisol variability in depressed and nondepressed individuals at risk for cardiovascular disease. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 769-77.
32. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
33. Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.
34. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (Suppl 2): S46-51.
35. Duric V, McCarson KE. Hippocampal neurokinin-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor gene expression is decreased in rat models of pain and stress. *Neuroscience* 2005; 133: 999-1006.
36. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606.
37. Watanabe Y, Gould E, Cameron HA, Daniels DC, McEwen BS. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus* 1992; 2: 431-5.
38. Terada M, Kuzumaki N, Hareyama N, Imai S, Niikura K, Narita M, et al. Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2008; 440: 314-8.
39. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 1156-65.
40. Vallejo J, Álvarez E, Ayuso JL, et al.; Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. Consenso español sobre el tratamiento de las depresiones. Barcelona: Ars XXI; 2005.
41. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 521-30.
42. De Diego-Adelino J, Portella MJ, Puigdemont D, et al. A short duration of untreated illness (DUI) improves response outcomes in first-depressive episodes. *J Affect Disord* 2010; 120: 221-5.
43. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 (Suppl): 28-34.
44. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: Considerations from a life stress perspective. *Psychological Review* 2005; 112: 417-45.
45. Lozano JA. Síntomas residuales y tratamiento de la depresión. *SEMERGEN* 2009; 35 (extraordinario 1).
46. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2-3):97-108.
47. 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.
48. Alcalá JA. Curso y pronóstico de la depresión. *SEMERGEN* 2006; 32 (Supl 2): 2-5.
49. Pintor L, Torres X, Navarro V, et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord* 2004; 82: 291-6.
50. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, et al. The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 608-19.
51. Romera I, Perez V, Menchón JM, et al. 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: 58-65.
52. Simon GE, Khandker RK, Ichikawa L, et al. Recovery from depression predicts lower health services costs. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1226-31.
53. Managing depression in primary care: achieving remission. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8: 88-97.
54. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA* 2003; 289: 3152-60.
55. Álvarez E, Gilaberte I. Early remission as predictor of good outcome in the prognosis of a mayor depressive episode: its neurobiological implications. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009 13 (Suppl 1). Póster presentado en el 9th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Montecarlo: 11-13 de noviembre de 2009.

