

## **¿QUÉ TRATAMIENTOS SON EFICACES PARA TRATAR LA DEPRESIÓN: PSICOLÓGICOS, MÉDICOS O COMBINADOS?**

Fernando L. Vázquez<sup>1</sup>

*Universidad de Santiago de Compostela (España)*

Ricardo F. Muñoz

*University of California at San Francisco (Estados Unidos)*

y Elisardo Becoña

*Universidad de Santiago de Compostela (España)*

### **Resumen**

La depresión es un trastorno en el que los más básicos impulsos y deseos están alterados, llegando, en muchos casos, a estar amenazada la vida misma. El sujeto está siempre triste, el hambre desaparece o es excesiva, el sueño está gravemente perturbado, el apetito sexual desaparece, el deseo de vivir puede ser reemplazado por la urgencia de morir, etc. Aunque muchos de los misterios del trastorno de la depresión han provocado investigaciones científicas y existe poca controversia acerca de ellos, otras cuestiones más básicas de la depresión permanecen sin contestar. Una de ellas es, ¿cuáles son los tratamientos más eficaces para la depresión: biológicos o psicológicos? La respuesta a esta pregunta es compleja, pero con la cantidad enorme de investigación generada desde los años 60, el campo se está acercando a una comprensión más armoniosa de su tratamiento. En esta revisión se concluye que ambos tipos de tratamiento son eficaces, solos o combinados, aunque ambas clases de intervenciones tienen sus limitaciones.

PALABRAS CLAVE: *Depresión, eficacia de los tratamientos.*

### **Abstract**

Depression is a disorder in which the most basic human drives and desires are altered, in many cases to such a degree that life itself is threatened. The individual is always sad, hunger is extinguished or excessive, sleep is severely disrupted, sexual appetite disappear, the desire to live can be replaced by the urge to die, and so on. Although many of the secrets of depressive disorder have yielded scientific inquiries, and there is little controversy about them, some of the most basic issues in depression remain unexplained. One of them is which are the more effective

---

<sup>1</sup> *Correspondencia:* Fernando L. Vázquez, Universidad de Santiago de Compostela, Facultad de Psicología, Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Campus Universitario Sur, 15706 Santiago de Compostela, Galicia (España)

treatments for depression: biological or psychological ones? The answer to this question is complex, but with the enormous amount of research conducted since the 1960's the field is moving closer to an integrated understanding of treatment. In this review, we conclude that both kinds of treatments are effective either alone or in combination, although both interventions have limitations.

KEY WORDS: *Social support, social networks, health.*

## Introducción

La depresión unipolar es un síndrome caracterizado por un estado de ánimo depresivo (sentimientos de tristeza), a menudo acompañados de ansiedad e irritabilidad. El sueño y el apetito están aumentados o disminuidos. Existe una pérdida del impulso sexual y hay una disminución general de la energía. Se da un deterioro en el plano motivacional que se traduce en un déficit de la actividad, del interés y de la capacidad para experimentar placer. El deseo de suicidarse es relativamente frecuente. La evitación de los contactos sociales y la dependencia respecto a los demás lleva frecuentemente a un rechazo por el medio y/o por la pareja, a quién o quienes les es cada vez más difícil soportar el humor taciturno y los comentarios críticos o negativos del depresivo. A nivel de comportamiento, se observa un enlentecimiento motor o bien a la inversa, agitación. El pensamiento se caracteriza por el pesimismo y el nihilismo. Las cogniciones se traducen en verbalizaciones desesperadas sobre sí mismo, el mundo exterior y el futuro (Areán, McQuaid y Muñoz, 1997; Muñoz, 1998).

La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes. Se estima que lo sufren 1 de cada 8 individuos durante su vida (Blazer, Kessler, McGonagle y Swartz, 1994). El riesgo para toda la vida oscila entre el 10-25% para las mujeres y el 5-12% para los hombres, con una tasa de prevalencia del 5-9% en las mujeres y 2-3% para los hombres (Blazer *et al.*, 1994; Depression Guideline Panel, 1993). Se trata de un problema que, en un porcentaje significativo de sujetos, es recurrente: aproximadamente el 50% de las personas que experimentan un episodio de depresión mayor tienen otro; el 70% de esos con dos tienen un tercero; y el 90% de aquellos con tres tienen un cuarto (Depression Guideline Panel, 1993).

Siguen sin responderse muchas de las cuestiones más básicas sobre la depresión (DeRubeis, Young y Dahlsgaard, 1998), tales como si la diferencia entre un estado de ánimo triste y una depresión mayor es de grado o de clase, si la depresión es en su naturaleza fundamentalmente psicológica o biológica, en qué grado se debe a factores genéticos y en qué grado a factores ambientales, si entre las influencias ambientales el factor clave es la crianza (educación) en la niñez (infancia) y, finalmente, cuáles son los tratamientos más eficaces para la depresión: biológicos o psicológicos. La contestación a cada una de estas cuestiones es compleja; cualquiera de esas cuestiones serviría para escribir profusamente sobre la misma. En este artículo, vamos a abordar la última, los tratamientos más eficaces de que disponemos actualmente para afrontar este grave problema. Sin duda, pocas cosas han generado tanta polémica como el tratamiento sobre la depresión. Afortunadamente, la cantidad enorme de investigación que se ha llevado a

cabo desde los años sesenta, parece que nos está acercando cada vez más a la comprensión de la depresión y su tratamiento. En los últimos 40 años se han desarrollado nuevos tratamientos para el problema. El objetivo de este artículo es hacer una revisión sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicológicos para la depresión que se están utilizando en la actualidad, basándonos en las revisiones y metaanálisis más recientes de la literatura científica sobre el tratamiento de la depresión.

## **Revisiones de la literatura sobre la eficacia del tratamiento de la depresión**

En la actualidad contamos con varias revisiones sobre la eficacia de los distintos tratamientos para la depresión. Muchas investigaciones que comparan la eficacia de la psicoterapia con la medicación antidepresiva han incluido a la terapia cognitivo-conductual, un subtipo de un grupo mayor de psicoterapias. De esas investigaciones, se han seleccionado aquellas más recientes y relevantes que comparan este tipo de tratamientos psicológicos con otros o con la combinación de tratamientos farmacológicos.

Hollon, Shelton y Davis (1993) analizaron distintas cuestiones conceptuales y metodológicas de la terapia cognitiva para la depresión y la calidad de su apoyo empírico. A lo largo de su revisión exponen distintas cuestiones acerca de la terapia cognitiva, tales como la naturaleza de la misma, si es eficaz, etc. En uno de los apartados se preguntan si la combinación de la terapia cognitiva con la terapia farmacológica obtiene mejores resultados que si ambas se utilizan por separado. Concluyen que la terapia cognitiva es eficaz en el tratamiento de la depresión. Su eficacia es superior a los grupos control de intervención mínima y al menos consigue resultados similares a otros tratamientos como la farmacoterapia tricíclica. Son pocos los estudios que han encontrado que la combinación de esta terapia con la farmacoterapia es superior claramente a los resultados que se obtienen utilizando estas dos modalidades de tratamiento para la depresión por separado. Esto puede ser debido a la utilización de muestras de tamaño insuficiente para detectar diferencias, en el caso de que existan. Igualmente, distintos estudios han hallado un prometedor efecto preventivo de recaída.

Jarret y Rush (1994) realizaron una revisión de los estudios que evaluaron el tratamiento de la fase aguda de la depresión y que se centraron en distintas psicoterapias, las que se utilizaron con los pacientes de esos estudios. Aunque esta revisión incluya sólo estudios cuya finalidad es evaluar la eficacia de distintas psicoterapias, en algunos de ellos se hicieron comparaciones con el grupo de psicoterapia combinada con medicación. Se analizaron todos aquellos estudios que se llevaron a cabo entre 1967 y 1993 en los que se aplicó psicoterapia, y se comparó con un grupo control o con algún tratamiento del que hubiese alguna evidencia de que fuese eficaz. Entre las psicoterapias revisadas se incluyen la terapia conductual, la terapia cognitiva, la psicoterapia interpersonal y, con menor frecuencia, la psicoterapia dinámica breve. Los autores encontraron que la terapia conductual, la terapia cognitiva y la psicoterapia interpersonal reducen la sintomatología del trastorno depre-

sivo mayor de modo significativo en comparación con los grupos control de lista de espera. La psicoterapia dinámica breve, aunque es más eficaz que los grupos control de lista de espera para reducir la sintomatología depresiva, parece que produce reducciones menores que las que se consiguen con las otras terapias. La medicación antidepressiva, la terapia conductual, la cognitiva y la psicoterapia interpersonal son eficaces del 45% al 85% de los casos cuando se utilizan solas con pacientes externos. Cuando se combina la terapia conductual, la cognitiva o la interpersonal con fármacos tricíclicos, la eficacia no difiere de la que consigue cada terapia por separado, aunque podría ser que para determinados subtipos de depresión fuera más adecuado utilizar la combinación de psicoterapia y farmacoterapia. Los pacientes con sintomatología depresiva grave en el pretratamiento se benefician más de la imipramina más manejo clínico o psicoterapia interpersonal que de la terapia cognitiva o el placebo más manejo clínico.

Una de las cuestiones que todavía se ha estudiado poco es la eficacia de la psicoterapia y la farmacoterapia para la depresión en pacientes internos. Una muestra de como se encuentra actualmente esta área de estudio nos la ofrece la revisión de Stuart y Thase (1994). Estos autores revisaron la investigación empírica que se ha realizado en la última década sobre la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para la depresión en pacientes internos combinada con antidepressivos y como tratamiento primario. Después de revisar los distintos estudios, los autores concluyen que la terapia conductual parece que acarrea beneficios añadidos en combinación con la farmacoterapia, especialmente cuando el paciente pasa de la condición de interno a externo. La terapia cognitivo-conductual también se perfila como un posible tratamiento para la depresión en pacientes internos, aunque todavía no ha demostrado claramente que sea tan eficaz como los antidepressivos y, además, Stuart y Thase (1994) sugieren que la terapia cognitivo-conductual sola sería apropiada para una pequeña minoría de sujetos que no toleraran o rehusaran tomar antidepressivos. Tampoco hay evidencia de que esta psicoterapia específica sea superior a otras con esta clase de pacientes, aunque realmente, con raras excepciones, es la única terapia que se ha evaluado hasta la fecha con pacientes internos (p.ej., Miller, Norman y Keitner, 1989). Los autores recomiendan que los estudios futuros que se hagan con este tipo de pacientes, y en los que se utilice la terapia cognitivo-conductual, utilicen una metodología rigurosa (p.ej., grupos de pacientes con diagnóstico homogéneo, medidas bien definidas para evaluar el resultado).

Una de las revisiones más completas que se ha realizado hasta la actualidad es la de Jarret (1995). Este autor realizó una revisión de estudios que utilizaron psicoterapia, farmacoterapia y una combinación de ambos tratamientos que se publicaron entre 1967 y 1993. Su objetivo era dar respuesta a la cuestión de si era más eficaz la psicoterapia, la farmacoterapia o la combinación de ambas para el tratamiento de la depresión unipolar. Las modalidades de psicoterapia que se incluyeron fueron: 1) psicoterapia interpersonal; 2) terapia cognitiva; 3) terapia conductual; 4) terapia familiar; y 5) psicoterapia dinámica breve. Los datos que obtuvo el autor de esta revisión sugieren que durante la fase aguda del trastorno la farmacoterapia, la psicoterapia y la combinación de ambas reducen de modo significativo los síntomas, más que los grupos control de lista de espera. El hallazgo fundamental fue que no

hubo diferencias significativas en la reducción de los síntomas depresivos cuando se compararon las tres condiciones de tratamiento. De todas las psicoterapias, la psicoterapia interpersonal, la terapia cognitiva y la terapia conductual fueron las que obtuvieron el mayor apoyo empírico.

Antonuccio, Dantos y DeNelsky (1995) revisaron un número amplio de estudios bien controlados en los que se compararon tratamientos psicológicos y farmacológicos para la depresión unipolar no psicótica. Encontraron que las intervenciones psicológicas, especialmente la terapia cognitivo-conductual, es al menos tan eficaz como la medicación para el tratamiento de la depresión, incluso si es grave. Estos tratamientos son eficaces para los síntomas vegetativos de adaptación social. En los sujetos que participaron en las condiciones de medicación se encontró una baja adherencia, una mayor tasa de abandono y en algunas poblaciones de pacientes se observó que el 60% no respondía al tratamiento. Estos autores concluyen que a pesar de la opinión extendida de que la farmacoterapia es mejor que la psicoterapia para la depresión, los datos no lo apoyan.

Las terapias farmacológicas y cognitivo-conductuales se han utilizado frecuentemente con niños prepúberes. Dujovne (1995) revisó la investigación que se ha realizado hasta la actualidad sobre los modelos etiológicos de la depresión en la niñez y las terapias que se han derivado de las mismas así como sobre su eficacia. Llegó a la conclusión de que aquellos estudios farmacológicos que han utilizado dobleciego no han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión en los niños. Este mismo problema lo presentan los estudios que se han llevado a cabo con aproximaciones cognitivo conductuales; los problemas metodológicos de la mayoría de estos estudios impiden la generalización de los hallazgos.

Recientemente, Craighead, Craighead y Ilardi (1998) revisaron la evidencia sobre la eficacia de la terapia conductual, la terapia cognitivo-conductual y la psicoterapia interpersonal, incluyendo su combinación con el tratamiento psicossomático (ver Tablas 1 y 2). En esta revisión incluyeron sólo aquellos estudios que realizaron el diagnóstico de la depresión a través de una entrevista clínica estructurada y utilizaron un sistema tal como el Criterio diagnóstico de investigación o el Manual estadístico y diagnóstico. Además, los estudios incluidos tenían que haber utilizado puntos de corte con medidas estándar de la gravedad de la depresión (Inventario de depresión de Beck y la Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión). Los resultados de los estudios analizados apoyan la eficacia de la terapia conductual en sus distintas modalidades (terapia de Beck, terapia de Lewinsohn, terapia de autocontrol de Rehm, terapia marital conductual, etc.) para la depresión. A excepción del estudio del NIMH (Elkin *et al.*, 1989), se encontró que la terapia cognitiva es tan eficaz como la medicación antidepressiva para aliviar la sintomatología del trastorno de depresión mayor en pacientes externos. En general, el 50-70% de los pacientes con depresión mayor a los que se les aplica terapia cognitiva mejoran significativamente en su sintomatología depresiva, evaluada por el inventario de depresión de Beck o la escala de evaluación de Hamilton para la depresión. Además, en la mayoría de los estudios se encontró que la terapia cognitiva tiene efectos profilácticos durante el primer año de seguimiento. Con 16 semanas de terapia cognitiva se obtienen tasas de eficacia similares o ligeramente superiores a las que se obtienen

**Tabla 1**  
Puntuaciones de depresión en la Escala de Hamilton (HRSD) y porcentajes de sujetos recuperados de la depresión mayor en ensayos clínicos aleatorizados

Estudios	TCC							PTI		TC			TMC		Fármacos							
	1	2	3	4	5	9	10	6	3	7	8	5	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8
N	15	19	37	16	44	12	20	17 <sup>a</sup>	47	25	42	47	12	8	14	16	37	32 <sup>b</sup>	–	20	14	–
Pre	21,2	18,5	19,2	24,8	18,6	–	20,0	17,3	18,9	22,2	–	17,3	–	23,4	22,4	19,7	19,2	24,0	–	16,8	25,5	–
Post	5,8	6,4	7,6	8,8	6,8	–	4,5	10,2	6,9	7,0	–	6,5	–	7,2	9,3	7,0	7,0	8,4	–	10,0	8,2	–
Porcentaje de recuperados	–	63 <sup>c</sup>	51 <sup>d</sup>	50 <sup>d</sup>	–	–	–	–	–	55 <sup>d</sup>	64 <sup>e</sup>	–	–	–	–	–	50 <sup>a</sup>	57 <sup>b</sup>	53 <sup>b</sup>	–	–	43 <sup>c</sup>

Estudios: 1) Rush *et al.* (1977); 2) Murphy *et al.* (1984); 3) Elkin *et al.* (1989); 4) Hollon *et al.* (1992); 5) Jacobson *et al.* (1996); 6) DiMascio *et al.* (1979); Bellack *et al.* (1981); 8) McLean y Hakstian (1979); 9) O'Leary y Beach (1990); y 10) Jacobson *et al.* (1991)

TCC: Terapia cognitivo-conductual; PTI: Psicoterapia interpersonal, TC: Terapia conductual; TMC: Terapia marital conductual

a: Datos solo disponibles para aquellos pacientes que completaron al menos una semana de tratamiento.

b: N = 31 para posttratamiento; c: HRSD ≤ 7; d: HRSD ≤ 6; e: HRSD y BDI ≤ 10

Fuente: Craighead *et al.* (1998)

**Tabla 2**

Puntuaciones de depresión en el Inventario de depresión de Beck (BDI) y porcentajes de sujetos recuperados de la depresión mayor en ensayos clínicos aleatorizados

Estudios	TCC							PTI		TC			TMC		Fármacos							
	1	2	3	4	5	9	10	6	3	7	8	5	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8
N	18	19	37	16	44	12	20	17	47	25	42 <sup>c</sup>	48	12	8	14	16	36	32	–	17	14	49 <sup>c</sup>
	30,3	29,7	26,8	30,4	28,9	26	26,3	–	25,5	27,1	26,8	29,3	22	26,4	30,8	29,3	27,1	31,1	–	–	29,6	27,2
Post	5,9	9,5	10,2	7,9	9,7	6	6,5	–	7,7	7,4	9,7	8,5	5	7,0	13,0	8,9	6,5	10,5	–	–	12,8	14,2
Porcentaje de recuperados	53 <sup>d</sup>	65 <sup>e</sup>	62 <sup>c</sup>	57 <sup>c</sup>	–	80 <sup>e</sup>	–	70 <sup>e</sup>	64 <sup>f</sup>	50 <sup>g</sup>	50 <sup>g</sup>	–	88 <sup>e</sup>	36 <sup>e</sup>	56 <sup>d</sup>	69 <sup>e</sup>	56 <sup>e</sup>	–	–	43 <sup>f</sup>	25	

Estudios: 1) Rush *et al.* (1977); 2) Murphy *et al.* (1984); 3) Elkin *et al.* (1989); 4) Hollon *et al.* (1992); 5) Jacobson *et al.* (1996); 6) DiMascio *et al.* (1979); 7) Bellack *et al.* (1981); 8) McLean y Hakstian (1979); 9) O'Leary y Beach (1990); y 10) Jacobson *et al.* (1991)

TCC: Terapia cognitivo-conductual; PTI: Psicoterapia interpersonal; TC: Terapia conductual; TMC: Terapia marital conductual

a: Datos sólo disponibles para aquellos que completaron la terapia, que reunían el criterio de depresión mayor y presentaban o no desavenencias maritales

b: Datos sólo para los que completaron el tratamiento y reunían el criterio de depresión mayor y tenían problemas maritales; la terapia marital conductual fue menos eficaz para aquellos con trastorno de depresión mayor sin desajustes de pareja.

c: Los datos son sólo disponibles para aquellos que entraron a tratamiento

d: BDI ≤ 10; e: BDI ≤ 9; f: BDI y HRSD ≤ 10; g: BDI ≤ 7

Fuente: Craighead *et al.* (1998)

aplicando durante un año completo la farmacoterapia y los efectos del mantenimiento de la terapia cognitiva a corto plazo (16 semanas) es claramente superior al de los antidepresivos. Los datos en cuanto a la psicoterapia interpersonal sola y en combinación con antidepresivos fue muy favorable. Los datos de los estudios en que se incluyó la psicoterapia interpersonal como tratamiento indican que es eficaz para la fase aguda del trastorno y también es eficaz como tratamiento de mantenimiento, especialmente cuando se combina con la medicación antidepresiva para las depresiones crónicas y resistentes al tratamiento.

En el año 1998 también se ha publicado una revisión sobre el tratamiento de la depresión mayor en la práctica de atención primaria (Schulberg, Katon, Simon y Rush, 1998). Los autores revisaron aquellos ensayos aleatorios realizados en atención primaria entre 1992 y 1998. Parece que tanto la farmacoterapia como la psicoterapia son eficaces cuando son trasladadas del marco psiquiátrico al de la atención primaria. Los autores indican que en la mayoría de los casos, la elección del tratamiento debería depender de las preferencias del paciente. Los resultados de los estudios que ellos revisaron sugieren también que para optimizar la eficacia de los tratamientos en los marcos clínicos es necesario aplicar programas de intervención que estén bien estructurados, hacer seguimientos con regularidad, controlar la adherencia al tratamiento y, en aquellos casos más graves, que haya la supervisión de un especialista.

Recientemente se ha publicado la nueva revisión de la AHCPR (1999), que se centra fundamentalmente en la evaluación de los nuevos antidepresivos. Se incluyeron en la misma un total de 315 ensayos aleatorios controlados para el tratamiento de la depresión llevados a cabo entre 1980 y 1998. Más del 90% de los estudios se centraron en la depresión mayor y ese mismo porcentaje de estudios fueron de corta duración (6-8 semanas), utilizando doble ciego. Los nuevos antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina —SSRIs— y los inhibidores de la monoamina oxidasa A - RIMAs) son claramente eficaces para tratar los trastornos depresivos en una diversidad de marcos. En general, no hay diferencias significativas en la eficacia entre los nuevos antidepresivos y los antidepresivos tricíclicos de la primera y segunda generación, ni entre las diferentes clases de los nuevos antidepresivos. Algunos agentes nuevos tales como los RIMAs y los SSRIs producen menos abandonos como consecuencia de unos menores efectos secundarios, comparados con los agentes tricíclicos de la primera generación. Las tasas de adherencia son similares para los antidepresivos nuevos y viejos. Más de 80 estudios probaron que los nuevos antidepresivos son más eficaces que el placebo para tratar a los adultos que sufren depresión mayor. Las tasas de respuesta fueron del 50% para el tratamiento activo comparado con el 32% para el placebo. Sólomente en un ensayo se comparó psicoterapia con los nuevos agentes en adultos. Los expertos que participaron en esta revisión concluyen que estos datos son demasiado limitados para determinar si los nuevos antidepresivos son más o menos eficaces que las terapias psicosociales. Algunas de las conclusiones a las que llegaron los expertos fueron que: hay una necesidad urgente para mejorar la información sobre la eficacia de las nuevas farmacoterapias en los pacientes con depresión no mayor y en un amplio conjunto de poblaciones especiales, incluyendo los niños y los ado-

lescentes; se necesitan más datos sobre el tratamiento para pacientes con depresión refractaria; y es necesario evaluar la combinación de los tratamientos con otros psicotrópicos y con las diversas terapias psicosociales.

### **Metaanálisis sobre el tratamiento de la depresión**

En la literatura también se han realizado distintos metaanálisis para estudiar la aportación de la psicoterapia y de la farmacoterapia individualmente y la combinación de ambas. A continuación, vamos a exponer aquellos que han sido más relevantes. Debemos señalar que estos metaanálisis utilizan, al menos en parte, los mismos estudios.

Steinbrueck, Maxwell y Howard (1983) incluyeron 56 estudios para analizar la eficacia de la farmacoterapia y de la psicoterapia en general para tratar la depresión unipolar en los adultos. Los datos indicaron, cuando se comparó con un grupo control, que la psicoterapia (tamaño medio del efecto = 1,22) fue superior a la farmacoterapia (tamaño medio del efecto = 0,61). Estos resultados son similares a los que obtuvieron en su metaanálisis Smith, Glass y Miller (1980) para el tratamiento de la depresión.

Conte, Plutchik, Wild y Karasu (1986) realizaron un metaanálisis en el que investigaron si combinando la psicoterapia y la farmacoterapia se obtenían mejores resultados que utilizando cada una por separado. Revisaron 14 estudios, que utilizaron una combinación de ambos tratamientos, de pacientes con depresión unipolar tratados ambulatoriamente entre 1974 y 1984. En los análisis, dieron diferentes pesos a los estudios, basándose en la calidad del diseño, lo cual fue multiplicado por los pesos en función del resultado del estudio. El metaanálisis indicó que los tratamientos activos combinados (fármacos más psicoterapia) fueron significativamente más eficaces que el contacto mínimo más placebo, pero sólo ligeramente superior a la psicoterapia sola, a la farmacoterapia sola, a la psicoterapia más placebo o a la farmacoterapia más contacto mínimo. De un análisis más profundo de los datos se extrae que, de los cuatro estudios en los que se combinó farmacoterapia más terapia conductual en comparación con terapia conductual más placebo, el 97% de la evidencia no indicó diferencias significativas. Curiosamente, el 3% de la evidencia apoyó la intervención conductual cuando se combinó con el placebo más que con la medicación.

Como parte de un estudio cuantitativo, Dobson (1989) revisó 28 estudios, que se llevaron a cabo entre 1976 y 1987. Encontró que cuando la terapia cognitiva se comparaba con una condición de tratamiento (farmacoterapia, terapia de conducta u otras psicoterapias) o con un control de lista de espera, el tamaño medio del efecto fue de 2,15. Este tamaño del efecto indica que el promedio de los pacientes que recibieron terapia cognitiva presentaban un mejor funcionamiento en las distintas áreas (cognitiva, afectiva, conductual) que el 98% de los pacientes del grupo control. De modo similar, la terapia cognitiva se comparó con tratamientos que hacían énfasis sólo en estrategias conductuales; la media del tamaño del efecto fue de 0,46. Se compararon también la terapia cognitiva de Beck y los antidepresivos

tricíclicos en el tratamiento de pacientes externos. Esta revisión sugiere que la terapia cognitiva fue superior a la farmacoterapia (el tamaño medio del efecto fue de 0,53), habiéndose evaluado la mejoría a través del inventario de depresión de Beck. El promedio de los que recibieron terapia cognitiva funcionaban mejor que el 70% de los pacientes con medicación, con un promedio del tamaño de efecto diferencial de 0,53 a favor de la terapia cognitiva.

Robinson, Berman y Neimeyer (1990) realizaron un metaanálisis en el que seleccionaron 58 estudios de psicoterapia para el tratamiento de la depresión publicados entre 1976 y 1986. Incluyeron estudios en los cuales se comparaba el tratamiento psicológico con un grupo control de no tratamiento, control placebo u otro tratamiento. De todos los tratamientos psicológicos investigados, la terapia cognitivo conductual fue la más eficaz. Además, los tratamientos psicológicos fueron significativamente más eficaces que los farmacológicos (principalmente fármacos tricíclicos). La psicoterapia tenía un tamaño medio del efecto estadísticamente significativo 0,13 mayor que el de la farmacoterapia. Sin embargo, se llevaron a cabo análisis más detallados para investigar si las diferencias en la eficacia de los diferentes tratamientos podrían ser un artefacto de las preferencias teóricas de los investigadores que condujeron los estudios. Observadores independientes juzgaron las preferencias del investigador en una escala de 5 puntos para cada comparación entre los tratamientos, revisando los comentarios introductorios para cada estudio que se incluyó en el metaanálisis. Después de que este fenómeno fuese controlado a través de procedimientos estadísticos de regresión, se encontró que la ventaja de la psicoterapia se redujo a 0,07 y no fue estadísticamente significativa. En esta revisión tampoco se encontró que la combinación fuera superior a la psicoterapia sola o a la farmacoterapia.

En el metaanálisis de Hollon, Shelton y Loosen (1991) se revisaron 9 estudios controlados aleatorizados (N= 542) en los que se comparaba la terapia cognitiva y la medicación antidepressiva tricíclica en el tratamiento de pacientes externos con depresión no bipolar. Basándose en su análisis, Hollon *et al.* (1991) concluyeron que: 1) la terapia cognitiva parece ser más o menos comparable a la farmacoterapia en el episodio agudo; 2) la combinación de la terapia cognitiva y la farmacoterapia no parece ser claramente superior a cada una de las dos modalidades por separado; y, 3) el tratamiento con terapia cognitiva (con o sin fármacos) durante el episodio agudo parece reducir el riesgo de una recaída después de la finalización de la terapia.

Wexler y Cicchetti (1992) realizaron un metaanálisis sobre las tasas de éxito del tratamiento, las tasas de fracaso del tratamiento y las tasas de abandono de 7 estudios bien controlados (N= 513) comparando la psicoterapia y la medicación para la depresión. Concluyeron que el tratamiento combinado no tenía ventajas sobre el tratamiento con sólo psicoterapia y únicamente una pequeña ventaja sobre el tratamiento con farmacoterapia. Cuando se consideraron las tasas de abandono junto con las tasas de éxito, la farmacoterapia sola fue sustancialmente peor que la psicoterapia sola o que el tratamiento combinado. Como consecuencia de esta observación, los autores sugirieron que la psicoterapia sola debería ser generalmente el tratamiento inicial para la depresión, lo que ahorraría a los pacientes costes innecesarios.

sarios y los efectos secundarios del tratamiento combinado. Esta revisión sugiere que, en una hipotética cohorte de 100 sujetos con depresión mayor, 29 se recuperarían con sólo farmacoterapia, 47 si se aplica sólo psicoterapia y 47 si se lleva a cabo un tratamiento combinado con ambas.

Joffe, Sokolov y Streiner (1996) realizaron un metaanálisis de todos los estudios que han utilizado antidepresivos y que incluyeron un grupo de comparación con un fármaco activo y un placebo. Calcularon los tamaños del efecto para el tratamiento antidepresivo del trastorno depresivo. Incluyeron 49 estudios en su metaanálisis, los cuales fueron seleccionados del MedLine y todos ellos fueron llevados a cabo entre 1966 (enero) y 1995 (junio). El tamaño del efecto para el tratamiento antidepresivo ( $ES = 1,57$ ) fue moderadamente mayor que para el placebo ( $ES = 1,02$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los tamaños del efecto de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Una modalidad diferente al metaanálisis, pero también de tipo cuantitativo, es el mega-análisis. Esta modalidad de análisis de estudios consiste en analizar varios estudios que tengan características similares, utilizando para ello aquellas pruebas estadísticas que más se adecúen a lo que se quiere analizar (p.ej., análisis de regresión múltiple para la predicción, etc.). En esta vía, Thase *et al.* (1997) examinaron los datos de 595 pacientes que padecían un trastorno de depresión mayor y que participaron en 6 protocolos de tratamiento estandarizados cuyos resultados fueron publicados entre los años 1989 y 1993. Todos los pacientes (media de edad de 44 años; 31% hombres y 69% mujeres) tenían un diagnóstico de depresión mayor no psicótica y no bipolar. Se trataron durante 16 semanas con terapia cognitiva de Beck o terapia interpersonal sola ( $n = 253$ ) o psicoterapia interpersonal más farmacoterapia antidepresiva ( $n = 252$ ). La terapia combinada no fue más eficaz que la psicoterapia sola en las depresiones más leves, mientras que fue significativamente más eficaz con las depresiones recurrentes graves. Con los pacientes mayores y con las mujeres se encontraron resultados menos favorables. No obstante, los autores recomiendan interpretar los resultados con prudencia porque ningún paciente mayor de 60 años recibió psicoterapia sola, ningún paciente con un solo episodio de depresión fue tratado con terapia combinada y ningún paciente recibió la combinación de terapia cognitiva y antidepresivos.

### El estudio del NIMH

Un estudio de referencia en el tratamiento de la depresión es el que auspició el «Instituto Nacional de la Salud Mental de los Estados Unidos» (*National Institute of Mental Health, NIMH*) (Elkin *et al.*, 1989). Dada las repercusiones posteriores que tuvo este estudio en el tratamiento actual de la depresión, lo vamos a desarrollar con más profundidad. Además, continúa siendo uno de los pocos estudios longitudinales prospectivos de los trastornos depresivos unipolares actualmente disponibles.

Un ensayo clínico de colaboración es, esencialmente, un estudio sobre los resultados bien controlado que utiliza un protocolo de investigación común en dos o

más contextos participantes. Idealmente, la replicación del estudio en diferentes contextos proporciona más evidencia sobre la consistencia y generabilidad de los hallazgos. Sin lugar a dudas, el estudio del NIMH es el estudio de colaboración más importante que se ha hecho hasta la actualidad sobre el tratamiento de la depresión, en el que se comparó la eficacia de la psicoterapia y la farmacoterapia, utilizándolas solas o en combinación (Elkin *et al.*, 1989). En este estudio participaron 250 pacientes externos que fueron asignados aleatoriamente a una de las cuatro condiciones de tratamiento de 16 semanas: 1) la terapia cognitiva de Beck (Beck *et al.*, 1979); 2) la terapia interpersonal de Klerman y Weissman (Klerman *et al.*, 1979; Klerman, Weissman, Rounsaville y Chevron, 1984/1999); 3) la imipramina más manejo clínico; y 4) placebo más manejo clínico. La población de pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos tratados externamente, no bipolares y no psicóticos. Era imprescindible que el sujeto tuviese un diagnóstico de depresión mayor y una puntuación de 14 o más en una versión de 17 ítems de las escala para la depresión de Hamilton.

Los tratamientos los aplicaron terapeutas que tenían experiencia en este tipo de terapias, participando un total de 10 en psicoterapia interpersonal, 10 en farmacoterapia y 8 en terapia cognitiva de Beck. Se seleccionaron cuidadosamente para participar en el tratamiento y, aunque tenían experiencia, recibieron entrenamiento adicional en sus respectivas aproximaciones de tratamiento. Se hicieron grabaciones en vídeo de las sesiones de tratamiento, que fueron posteriormente analizadas y puntuadas, con el objetivo de evaluar la adherencia de los terapeutas al tratamiento recomendado.

Se hizo un seguimiento minucioso del proyecto para mantener la colaboración de todos los lugares que participaban en el mismo y llevar a cabo de modo adecuado y estandarizado el protocolo de tratamiento.

Doscientos treinta y nueve pacientes comenzaron el tratamiento de los 250 asignados. Doscientos cuatro sujetos recibieron al menos 4 sesiones y 3,5 semanas de tratamiento. Completaron el tratamiento 155 sujetos (asistieron al menos a 12 sesiones y 15 semanas de tratamiento).

Hubo una mejora significativa en los cuatro grupos de tratamiento, comparando las condiciones pre- y post-tratamiento (Tabla 3). No se encontraron diferencias significativas entre las dos psicoterapias y la imipramina, o entre las dos psicoterapias, en la reducción de los síntomas depresivos o en el funcionamiento global al finalizar el tratamiento. Tomando como referencia un punto de corte de 6 o menos en la escala de Hamilton, se encontró una recuperación del 36% de sujetos en la terapia cognitiva, del 43% en la terapia interpersonal, del 42% en la farmacoterapia y del 21% en el placebo. Se encontró que las mejoras con la imipramina ocurrían más rápidamente, pero que las psicoterapias alcanzaban el mismo nivel durante las 16 semanas. Los autores concluyeron que no había diferencias en el global de la eficacia, puntualizando que la imipramina parecía más eficaz con los pacientes que tenían una depresión grave. Es decir, cuanto más grave el paciente depresivo mejores resultados se obtenían con la medicación. Cuanto menos graves, la eficacia entre las cuatro condiciones tendía a equipararse. Curiosamente, los resultados sugirieron que para los pacientes depresivos menos graves, un apoyo terapéutico

mínimo, junto a una medicación placebo, administrado por un terapeuta experto puede ser suficiente para conseguir una reducción significativa de la sintomatología depresiva. Entre las variables predictivas relacionadas con la mejoría a través de todos los tratamientos hay que destacar la baja disfunción cognitiva y la expectativas previas de mejora del paciente.

Sin embargo, se demostró posteriormente que lo que sucedía es que los sujetos deprimidos tratados con farmacoterapia puntuaban mejor en determinadas escalas cuando terminaron el tratamiento (p.ej., escala de evaluación global), pero se pudo comprobar que éstos lo hacían peor en otras escalas como el inventario de depresión de Beck. Por tanto, los fármacos no obtuvieron mejores resultados que las psicoterapias al final de la intervención. Otra cuestión que pudo explicar los resultados que se observaron en un primer momento fue que en el grupo placebo se utilizó un placebo inerte. Como consecuencia de ello puede que los clínicos, aunque en teoría desconocían las condiciones de placebo y farmacoterapia, en la práctica puede que no haya sido así porque pudieron reconocer ambas condiciones por los efectos secundarios de los antidepresivos (Antonuccio *et al.*, 1995). Indicar también que los pacientes a los que se les aplicó medicación, se les siguió administrando la misma cuando fueron evaluados, mientras que las otras condiciones habían realmente finalizado antes de la evaluación (Antonuccio *et al.*, 1995). Cuestiones referidas a la representatividad de las muestras estudiadas y la idoneidad con la cual la farmacoterapia ha sido implementada socavan la certeza con la cual tales conclusiones pueden ser obtenidas (Hollon, Shelton y Loosen, 1991).

Mientras que Klein (1996) ha insistido en que el grupo placebo puro debe ser una condición exigible en cualquier comparación que se haga entre la psicoterapia y la farmacoterapia antidepresiva, en el estudio del NIMH tanto el grupo al que se administró el fármaco activo como el grupo placebo hablaban 20 minutos cada semana con un psiquiatra experimentado; los efectos de este contacto a nivel clínico se desconocen. Es más, Jacobson y Hollon (1996) están de acuerdo con Klein en que la inclusión de grupos control placebo ayuda a que las comparaciones entre la farmacoterapia y psicoterapia sean más interpretables, pero están en total desa-

**Tabla 3**  
Porcentaje de recuperados a la finalización del tratamiento

Grupos	Escala de Hamilton			Inventario de Beck		
	155	204	239	65	204	239
CBT <sup>1</sup>	51	40	36	65	58	49
IPT <sup>2</sup>	55	47	43	70	60	56
IMI-CM <sup>3</sup>	57	49	42	69	61	53
PLA-CM <sup>4</sup>	29	26	21	51	50	40

Nota: 1) Terapia cognitiva de Beck; 2) Terapia interpersonal; 3) Imipramina más manejo clínico; 4) grupo control placebo más manejo clínico

cuerdo con su posición de que los estudios que dejan de hacerlo no merecen más consideración.

A los 18 meses de seguimiento del estudio del NIMH (Shea *et al.*, 1992), el hallazgo más significativo fue que el número de pacientes que se recuperaron de la depresión y permanecieron bien durante este período de seguimiento era más bien pequeño: 14 de 46 (30%) para el grupo de terapia cognitivo-conductual, 14 de 56 (26%) para el grupo de terapia interpersonal y 9 de 48 (19%) para el grupo de imipramina más manejo clínico. No hubo diferencias significativas entre ninguna de las condiciones en términos de la proporción de la muestra original que se había recuperado al final del tratamiento. Los resultados encontrados en los grupos de las psicoterapias fueron un poco mejores que los del grupo en los que se aplicó farmacoterapia para aquella submuestra de pacientes con una depresión pretratamiento menos grave. Por el contrario, en la submuestra de pacientes con depresión más grave parece que la farmacoterapia fue ligeramente más eficaz que las psicoterapias. La probabilidad de recaída osciló entre el 33% y el 50%, siendo similar entre las diferentes condiciones de tratamiento. La conclusión más importante a la que llegan Shea *et al.* es que 16 semanas de tratamiento es insuficiente para lograr una recuperación completa y duradera en pacientes con depresión mayor.

Como decíamos anteriormente, este estudio tuvo enormes repercusiones posteriores. Los antidepresivos tricíclicos pasaron a ser considerados como el mejor tratamiento y el más utilizado, especialmente en las depresiones graves. Otras terapias, como la conductual, que tiene un fuerte apoyo empírico a su eficacia, quedaron más marginadas posteriormente al ser excluidas de este estudio (Craighead *et al.*, 1998). Tuvo también una gran influencia en el desarrollo de guías con pautas para abordar el tratamiento de pacientes externos con un trastorno de depresión mayor (AHCPR, 1993; APA, 1993). La ventaja inicial de los fármacos se ha interpretado como una ventaja absoluta, lo que no es cierto.

### **Limitaciones en el tratamiento de la depresión de las terapias psicológicas**

En las tres últimas décadas se han hecho avances significativos en la eficacia de los tratamientos de la depresión (Areán *et al.*, 1997; Beckham y Leber, 1995; Craighead *et al.*, 1998; DeRubeis *et al.*, 1998). La depresión mayor es un trastorno tratable. Entre el 60% y el 80% de los sujetos con depresión mayor responden a los tratamientos psicológicos o farmacológicos (Muñoz, 1998). Actualmente, los tratamientos de elección ya no son únicamente las intervenciones somáticas (medicaciones antidepresivas y terapia electroconvulsiva), sino que parece que hay varias terapias psicológicas que pueden desempeñar este papel: la terapia de conducta, la terapia cognitiva de Beck y la terapia interpersonal. A pesar de los numerosos avances significativos en la comprensión de la investigación de la psicoterapia y la capacidad para conducir esta eficazmente, todavía hay una serie de limitaciones sin resolver que iremos exponiendo a continuación.

Se han realizado progresos notables en la evolución de las teorías conductuales de la depresión. Se han producido también avances significativos en la evaluación

de la depresión y en las intervenciones conductuales para este trastorno (Docherty y Streeter, 1993). Sin embargo, distintas áreas necesitan ser más estudiadas. Por ejemplo, aunque se ha demostrado la eficacia general de los enfoques conductuales para el tratamiento de la depresión, todavía tenemos escaso conocimiento sobre qué componentes de estas intervenciones son responsables del cambio a nivel de la depresión o sobre qué mecanismos están implicados en el proceso de cambio (Lewinsohn, Gotlib y Hautzinger, 1997). Los investigadores por lo general no han encontrado que los resultados de las terapias para la depresión sean específicas del tratamiento que se está investigando. Por ejemplo, Simons, Garfield y Murphy (1984) encontraron que era igual de probable que los cambios cognitivos ocurrieran tanto en las intervenciones cognitivas como en la farmacoterapia. Algo similar se observó en el estudio del NIMH, en el que no se pudieron encontrar qué áreas específicas (p.ej., cogniciones, conductas) estaban afectadas por cada uno de los tratamientos utilizados (Imber *et al.*, 1990). Algunos autores (Jacobson *et al.*, 1996; Nezu, 1986; Nezu, Nezu y Perry, 1989; Rehm y Kornblith, 1979; Rehm, Kaslow y Adele, 1987) han realizado estudios utilizando la estrategia de desmantelamiento, pero todavía se necesitan más trabajos para precisar los componentes críticos de los programas conductuales de tratamiento. En el estudio de Zeiss, Lewinsohn y Muñoz (1979) se encontraron los mismos datos.

Las intervenciones cognitivo-conductuales han demostrado que son eficaces para eliminar la sintomatología depresiva al final del tratamiento. Sin embargo, la depresión es un trastorno recurrente. Teniendo en cuenta el elevado número de recaídas, es necesario que los investigadores diseñen intervenciones conductuales que disminuyan los síntomas al final de la intervención y que prevengan futuros episodios de depresión. Esta atención sobre la prevención (p.ej., Muñoz y Ying, 1993) es importante, especialmente en aquellas personas que presentan un elevado riesgo de recaídas (p.ej., haber tenido anteriormente otros episodios de depresión, vivir con familiares hostiles o muy críticos, etc.) (Lewinsohn *et al.*, 1997). Por tanto, la cuestión de las recaídas todavía tiene que ser estudiada más profundamente. Se encuentra una ausencia importante de estudios con seguimientos a largo plazo en pacientes que se han recuperado de una depresión. Alguno de los pocos estudios que han analizado esta cuestión (González, Lewinsohn y Clarke, 1985) ha encontrado que aunque la mayoría de los pacientes se han recuperado de la depresión y se mantienen sin sintomatología depresiva, tales tratamientos pueden necesitar de la inclusión de sesiones de apoyo para ayudar a mantener la mejoría en muchos sujetos. Las sesiones de apoyo se podrían centrar en estrategias de inoculación de estrés y en la práctica para aumentar la generalización de las habilidades aprendidas en el tratamiento. Sin embargo, en algún estudio que ha utilizado sesiones de apoyo no ha obtenido precisamente buenos resultados (p.ej., Baher y Wilson, 1985). La farmacoterapia tampoco ha demostrado claramente que sea eficaz a largo plazo y, además, algunos fármacos presentan efectos secundarios significativos (Kennedy, 1997). Parece, por tanto, que la psicoterapia va ganando terreno en este aspecto. Los resultados encontrados recientemente por Fava *et al.* (1998) demuestran claramente que la farmacoterapia a largo plazo no es la única opción disponible para prevenir la recaída en los pacientes con depresión recurrente.

Aunque el mantenimiento de la farmacoterapia parece necesario en algunos pacientes, la terapia cognitivo-conductual de Beck parece una vía alternativa para otros pacientes.

En la mayoría de los estudios que han estudiado la eficacia de las intervenciones conductuales con depresión se han seleccionado a los pacientes que tenían «depresión pura», excluyéndose a aquellos pacientes deprimidos que presentaban comorbilidad con otros trastornos. Sin embargo, actualmente se ha observado que una proporción importante de sujetos deprimidos presentan comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos, tales como trastornos de ansiedad, abuso de sustancias psicoactivas, trastorno disocial (en niños y adolescentes), etc. (Lewinsohn, Rohde, Seeley y Hops, 1991; Meller y Borchardt, 1996), así como con distintas enfermedades médicas (p.ej., enfermedad coronaria, cáncer, virus de inmunodeficiencia humana) (Evans *et al.*, 1999). Por lo tanto, es necesario examinar el impacto de estos trastornos comórbidos en la eficacia de las intervenciones conductuales para la depresión.

Es necesario también realizar más estudios que investiguen aquellas características que diferencian a los sujetos que se benefician más y los que lo hacen menos de las intervenciones conductuales (Lewinsohn *et al.*, 1997). Por ejemplo, hay una relación clara de que las mujeres experimentan la depresión aproximadamente el doble que los hombres (p.ej., Culbertson, 1997; Nolen-Hoeksema, 1990). A pesar de la consistencia de este hallazgo, se le ha prestado poca atención a la posibilidad de que las mujeres deprimidas y los hombres deprimidos manifiesten problemas psicosociales diferentes, lo cual podría significar que no respondieran del mismo modo a los tratamientos conductuales para la depresión. Por lo tanto, podría ser posible que los mecanismos responsables del cambio fueran diferentes para las mujeres y para los hombres con depresión.

Todavía hay poca investigación sobre las características de los pacientes que pueden moderar la respuesta al tratamiento de un trastorno de depresión mayor utilizando terapia conductual. Los intentos para identificar aquellas variables psicosociales y psicológicas individuales (p.ej., estar menos deprimido, ser más joven, etc.) que predigan el resultado de la psicoterapia no han sido especialmente fructíferos (Antonuccio, Ward y Terman, 1989). En una de las pocas investigaciones que se estudió esta cuestión (Addis y Jacobson, 1996), los sujetos que confirmaron razones existenciales para su depresión (p.ej., atribuir la depresión a que la vida no tenga sentido) respondieron de modo menos favorable a la terapia conductual que a la cognitivo-conductual.

En los estudios de metaanálisis que comparan farmacoterapia con psicoterapia se observa que las mujeres constituyen entre el 69% (Robinson *et al.*, 1990) y el 85% (Conte *et al.*, 1986) de todos los participantes. Por lo tanto, la mayoría de los resultados de los estudios comparativos se pueden considerar como representativos de la depresión en las mujeres, pero ya no queda esto tan claro en el caso de los hombres (Antonuccio *et al.*, 1995). Hay alguna evidencia que sugiere que al menos ambos sexos obtienen resultados similares con la terapia cognitivo conductual (Thase *et al.*, 1994). Sin embargo, la información disponible es insuficiente para sacar conclusiones sobre esta cuestión.

La psicoterapia se combina con frecuencia con la farmacoterapia en los pacientes con respuesta parcial, dirigida a los síntomas residuales que no han mejorado con la farmacoterapia sola; todavía no se ha demostrado la eficacia de esta estrategia (Fava, Kaji y Davidson, 1996). Por el contrario, el apoyo a esta estrategia clínica es limitado (Otto, Pava y Sprich-Buckminster, 1996). Sin embargo, como comentamos anteriormente, Fava *et al.* (1998) han encontrado recientemente que la terapia cognitivo-conductual de Beck va bien con algunos pacientes.

Hay algunas otras cuestiones sobre las que se necesita investigar más (Hollon y Beck, 1994; Antonuccio *et al.*, 1989, 1985; Hollon *et al.*, 1992; Lewinshon *et al.*, 1997), tales como cuál es la contribución de cada uno de los componentes conductuales, qué tratamientos son más eficaces con qué tipos de pacientes, cuánto contacto terapéutico es necesario, si la psicoterapia sola o la combinación con la farmacoterapia es también necesaria para producir una mejora clínica, qué variables del sujeto y del terapeuta se utilizan con aquellos pacientes refractarios, qué factores caracterizan al 20-25% de los pacientes que no responden al tratamiento, si el grupo de sujetos que no responden al tratamiento responderán mejor a otra clase de tratamiento y qué modificaciones se necesitan para tratar la depresión eficazmente en los adolescentes y en los mayores.

Como ya comentamos previamente, hay pocos estudios sistemáticos sobre la terapia cognitivo conductual en pacientes internos con depresión mayor. En un estudio riguroso sobre intervención, Thase, Bowler y Harden (1991) aplicaron terapia cognitivo-conductual diariamente durante 4 semanas. Aunque respondió a la terapia un porcentaje elevado de sujetos, aquellos que tenían puntuaciones de 25 o más en la escala de Hamilton y los que tenían hipercortisolemia respondieron mal al tratamiento. Miller *et al.* (1989) y Bowers (1990) han combinado la terapia cognitivo conductual con la medicación para este tipo de sujetos, encontrando que la combinación parece reducir la recaída entre los pacientes internados si se mantienen sesiones de apoyo de terapia cognitivo conductual una vez dados de alta. Es necesario más investigación sobre este aspecto para clarificar los efectos específicos de la psicoterapia con esta clase de pacientes y establecer su coste/eficacia.

### **Limitaciones en el tratamiento de la depresión de las terapias farmacológicas**

Las terapias farmacológicas presentan también una serie de limitaciones y, por tanto, hay cuestiones que todavía esperan ser investigadas. Los antidepresivos tricíclicos, incluso a niveles terapéuticos, pueden generar importantes efectos secundarios (p.ej., boca seca, retención de orina, bajo deseo sexual). Los nuevos antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, aunque parecen más seguros cuando se utilizan solos, cuando se utilizan con otras medicaciones pueden ser peligrosos (p.ej., inducción al suicidio, manía, akatisia) (AHCPR, 1993, 1999). Por tanto, es necesario seguir investigando para conseguir fármacos que cada vez presenten menos riesgos médicos.

Los pacientes deprimidos con alucinaciones o ilusiones representan un porcentaje muy pequeño de casos de depresión unipolar. La depresión con síntomas psi-

cóticos puede requerir el uso de medicación antipsicótica o incluso de terapia electroconvulsiva. Aunque todavía hay pocos estudios sobre este aspecto, los resultados son prometedores (p.ej., Rothschild, Bates, Boehringer y Syed, 1999). En nuestra experiencia clínica hemos observado también que los antipsicóticos funcionan bastante bien con este tipo de pacientes.

La medicación antidepresiva disminuye el riesgo de suicidio en los pacientes deprimidos. Sin embargo, sólo una de cada cinco personas con depresión, son tratadas con antidepresivos. Por tanto, es necesario intensificar el esfuerzo en reconocer y tratar adecuadamente a los pacientes con riesgo de suicidio (Isacsson, Bergman y Rich, 1996).

Una importante cuestión que tiene que evaluar la literatura científica es distinguir entre la respuesta evaluada como una reducción en el nivel de síntomas en una escala y la respuesta medida como una verdadera remisión de la enfermedad (Nemeroff y Schatzberg, 1998). Hay que investigar más si la definición de respuesta que se está utilizando actualmente en un ensayo con fármacos antidepresivos refleja realmente el hecho de que la depresión haya sido curada (Nemeroff y Schatzberg, 1998). En la actualidad se entiende que hay una respuesta favorable a la farmacoterapia para la depresión cuando se observa una disminución del 50% en una medida dimensional de gravedad de la depresión, tal como la escala de Hamilton o en la escala de Montgomery-Asberg. Sin embargo, muchos sujetos con depresión grave pueden experimentar una mejora en la gravedad de la depresión, y por tanto, se puede considerar que responden al tratamiento, pero la sintomatología residual puede seguir siendo elevada.

Otra cuestión que no ha sido bien estudiada es la respuesta de los pacientes deprimidos al placebo (Nemeroff y Schatzberg, 1998). Se ha observado que ocurre, con bastante frecuencia, en tasas elevadas durante ensayos clínicos en los que se comparan placebos con antidepresivos.

Hay otras áreas de la farmacoterapia para la depresión que pueden ser críticas: la edad, el sexo y las enfermedades médicas. Hay una creencia ampliamente extendida entre los clínicos de que los antidepresivos son eficaces en los chicos y en los adolescentes. Sin embargo, pocos estudios controlados han demostrado su eficacia (DeVane, 1995; DeVane y Sallee, 1996; Emslie *et al.*, 1997; Fisher y Fisher, 1996). De modo similar, ocurre algo semejante en la vejez (p.ej., Patel y Grossberg, 1995). Hay también un desconocimiento de la farmacocinética y de la eficacia clínica de los antidepresivos en las mujeres en edad de tener hijos a causa de la exclusión de las mismas de los ensayos clínicos por miedo a los efectos teratogénicos de los antidepresivos (Nemeroff y Schatzberg, 1998), siendo que esta población tiene las mayores tasas de depresión unipolar.

Existen escasas evidencias científicas de la eficacia de los antidepresivos y la tolerancia de pacientes con trastornos médicos comórbidos, en los cuales, la depresión supone no ya sólo padecer un trastorno serio, sino que puede suponer un riesgo para la supervivencia del sujeto (p.ej., infarto de miocardio, cáncer). La prevalencia de depresión unipolar en este tipo de pacientes (p.ej., cáncer, diabetes, infarto de miocardio, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, etc.) es muy alta (25-50%) y son muy escasos los estudios que se han realizado con ellos (Boswell, Anfinson y Nemeroff, 1997).

## Aspectos relevantes actualmente en el tratamiento de la depresión

Hay una serie de factores, que comentaremos a continuación, que aunque no suponen una limitación a las terapias para la depresión es necesario conocerlos y tenerlos en cuenta, pues nos pueden servir para hacernos una idea más ajustada a la realidad de cómo se encuentra actualmente el tratamiento de la depresión.

Las terapias conductuales han demostrado que son eficaces para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, esta evidencia fuertemente establecida ha sido eclipsada por la terapia cognitiva y por la terapia interpersonal. De hecho, el enfoque conductual es escasamente mencionado entre aquellos tratamientos para la depresión que se han validado empíricamente y que han demostrado ser eficaces. Sin embargo, si tenemos en cuenta que la terapia conductual se puede aplicar a todos los grupos de edad, es eficaz y es tolerada por todos los sujetos (Lewinsohn y Gotlib, 1995), es injustificable que no sea más valorada como un tratamiento de primera elección. Para Craighead *et al.* (1998) esta marginación es el resultado de la exclusión de la terapia conductual en el estudio del NIMH. Actualmente hay evidencia de que los tratamientos para la depresión son eficaces (p.ej., Antonuccio *et al.*, 1989, 1995; Beutler, Clarkin y Bongar, 2000; Hollon y Beck, 1994; Craighead *et al.*, 1998; Hollon *et al.*, 1993; Robins y Hayes, 1993; Otto *et al.*, 1996) y que las psicoterapias obtienen al menos resultados similares a las terapias farmacológicas para las depresiones sin síntomas psicóticos (Antonuccio *et al.*, 1999; Areán *et al.*, 1997; Depression Prevention Guideline Panel, 1993a, b; Muñoz, 1998; Muñoz *et al.*, 1994). Es más, Antonuccio *et al.* (1989) aducen varias razones para considerar este tipo de terapias (especialmente las conductuales) como una alternativa viable, incluso como el primer tratamiento de elección: 1) las aproximaciones farmacológicas no pueden afectar de modo directo sobre factores como los problemas interpersonales, maritales, familiares y laborales; 2) las terapias conductuales enseñan habilidades que el sujeto puede utilizar en el futuro para prevenir nuevos episodios depresivos; 3) con más frecuencia de lo que se cree, la adherencia a la medicación es baja; 4) muchos antidepressivos son cardiopélicos y tienen efectos anticolinérgicos secundarios importantes; 5) los antidepressivos pueden ser letales si se produce una sobredosis; y 6) la evidencia científica indica que las intervenciones cognitivo-conductuales son tan eficaces como los antidepressivos o incluso más. Antonuccio *et al.* (1989) afirman que «quizás ya es hora de pensar en las 'prescripciones' conductuales como los tratamientos más 'agresivos' de que disponemos para la depresión unipolar, dado que parecen ser especialmente eficaces incluso con pacientes que no responden a la medicación» (p. 178). Con base en esta evidencia, en la Tabla 4 se exponen una serie de recomendaciones para el terapeuta o el médico.

Las terapias cognitivo-conductuales eficaces tienen los siguientes factores comunes (Zeiss *et al.*, 1979): 1) proporciona al paciente una racionalidad bien elaborada y un teoría que subyace al tratamiento; 2) ofrece entrenamiento en habilidades relevantes a la depresión; 3) enfatiza la práctica de las habilidades aprendidas fuera de la sesión; y 4) anima a los pacientes a que se atribuyan el cambio por el hecho de aprender y practicar esas habilidades.

Las intervenciones cognitivo-conductuales para la depresión requieren de un considerable esfuerzo por parte del paciente para realizar adecuadamente las tareas que se le van indicando a lo largo del tratamiento. Muchos profesionales pueden pensar que el paciente, al encontrarse demasiado deprimido, puede ser incapaz de realizar estas tareas. Sin embargo, en la práctica, la mayoría de los pacientes deprimidos son bastante capaces de realizarlas si ellos creen que tales actividades les van a ser útiles. Hay al menos tres variables que pueden facilitar la adherencia: 1) presentar la racionalidad de cómo la tareas para casa beneficiarán al paciente; 2) explicarle detalladamente cómo realizar la tarea; y 3) reforzar al sujeto en la siguiente sesión fundamentalmente por haber realizado la tarea (Antonuccio *et al.*, 1989).

Algunos investigadores argumentan que la alta tasa de recaídas que se observa en el tratamiento de la depresión con farmacoterapia indica que la depresión debería ser tratada como una enfermedad médica crónica, que continúa a largo plazo, y, por tanto, que tiene que ser tratada con medicación indefinidamente (p.ej., Fava y Kaji, 1994; Frank *et al.*, 1990; Kupfer *et al.*, 1992). Este argumento lógico se puede considerar una tautología: el tratamiento con farmacoterapia tiene una mayor tasa de recaída que la terapia cognitiva; por lo tanto, para prevenir la recaída, hay que seguir administrando fármacos. No deja de ser curioso que estas conclusiones se extraigan de estudios que comparan la combinación de farmacoterapia y psicoterapia con farmacoterapia sola y la fase de mantenimiento sólo se aplica a aquellos que han respondido a la farmacoterapia. Al no tener una condición de comparación en la que se aplique sólo psicoterapia, la fase de mantenimiento únicamente se lleva a cabo con los sujetos que respondieron a la farmacoterapia. Partiendo de esta observación, Antonuccio *et al.* (1995) concluyen que las muestras de pacientes con las que se hacen estos tipos de estudios no deberían ser consideradas representativas de la población de los sujetos deprimidos. En la literatura hay algunos estudios que evitan este sesgo. Por ejemplo, en el de Evans *et al.* (1992) se encontró que la recaída, evaluada a los 2 años, después de aplicar un tratamiento de 3 meses de terapia cognitiva, no difirió de los sujetos a los que se les proporcionó medicación durante 1 año más, después de la finalización del tratamiento. Parece, por tanto, como ya indicamos anteriormente, que algunos pacientes necesitan far-

**Tabla 4**

Recomendaciones para el terapeuta o el médico

- 
1. Explicar al paciente que hay varias formas de terapia que son eficaces y cuáles están disponibles en su comunidad: farmacoterapia, terapia conductual, cognitiva, interpersonal, dinámica.
  2. Que el paciente escoja la que más le guste y comience con ella.
  3. Que el paciente vuelva dentro de 6 semanas. Si no hay mejoría que le pida al terapeuta que cambie algo: la dosis, la frecuencia de visitas, la clase de terapia, que se añada otra terapia o que se cambie el terapeuta.
  4. Cada seis semanas, revisar el progreso y, si es necesario, hacer otro cambio, hasta que el paciente mejore.
-

macoterapia de mantenimiento para prevenir la recaída, pero, para otros, la terapia cognitivo conductual de Beck puede lograr buenos resultados (p.ej., Fava *et al.*, 1998).

Los tratamientos biológicos y psicológicos que se utilizan con los adultos no obtienen tan buenos resultados con niños y adolescentes (Ambrosini, Bianchi, Rabinovich y Elia, 1993; Dujovne, 1995; Marcotte, 1997; Flanagan y Flanagan, 1996). Diferencias biológicas, cognitivas y experienciales entre adultos y adolescentes con depresión pueden tener implicaciones en el tratamiento, cuestión que no ha sido todavía adecuadamente investigada (Mueller y Orvaschel, 1997). Se han propuesto algunos tratamientos que se derivan de los modelos que se utilizan con los adultos, pero pocos estudios han evaluado su eficacia.

La investigación demuestra que la psicoterapia es al menos tan eficaz como la medicación antidepresiva para los pacientes mayores deprimidos (Areán *et al.*, 1993; Lebowitz *et al.*, 1997; Koder, Brodaty y Anstey, 1996; Reynolds *et al.*, 1999; Steuer *et al.*, 1984). Los enfoques cognitivo y conductual no han demostrado ser más eficaces que otras terapias breves, especialmente la terapia interpersonal y la terapia psicodinámica breve (Lebowitz *et al.*, 1997). Sin embargo, hay más estudios que demuestran la eficacia de las terapias cognitivas y conductuales que ningún otro enfoque (Koder *et al.*, 1996). Por lo general, las personas mayores tienen actitudes positivas hacia este tipo de tratamientos y puede que los prefieran al tratamiento con medicación. La aplicación de terapia cognitiva o conductual como tratamiento de elección para las personas mayores con depresión moderada o ligera en la mayoría de las situaciones puede ser la aproximación que presente la mejor relación coste-eficacia (Zeiss y Breckenridge, 1997). La psicoterapia es especialmente útil en las personas mayores que no pueden tomar medicación, que no la toleran o que tienen que afrontar situaciones estresantes, dificultades personales o bajo apoyo social (Lebowitz *et al.*, 1997). En cuanto a cómo enfocar el tratamiento de la depresión mayor recurrente en las personas mayores, un estudio reciente (Reynolds *et al.*, 1999) encontró que la combinación de medicación (nortriptelina) y psicoterapia (psicoterapia interpersonal) puede ser una opción prometedora.

Es importante indicar que aproximadamente el 70% de la medicación antidepresiva se prescribe a mujeres (Olfson y Klerman, 1993), muchas de las cuales están en edad de tener hijos, con un posible riesgo para el feto (p.ej., ACHPR, 1999; Pastuszak *et al.*, 1993). Parece que las mujeres que están expuestas de modo desproporcionado a los riesgos de la medicación antidepresiva, incluso si tenemos en cuenta que probablemente experimentarán más efectos secundarios que los hombres (Muñoz *et al.*, 1994).

Con frecuencia se ha señalado que si los pacientes no responden a los antidepresivos después de 4 a 6 semanas se les debería tratar de modo adicional otras 4 ó 6 semanas. Sin embargo, hay datos que indican que si los pacientes no responden a la paroxatina en tres semanas de tratamiento o a la fluoxetina en 4 semanas, hay poca probabilidad de que el tratamiento adicional, en la misma dosis, tenga éxito (Boyer y Feigner, 1994; Nierenberg *et al.*, 1995). La AHCP (1993) sugiere que se cambie la dosis o la droga.

En la farmacoterapia se han preocupado también por la cuestión del mantenimiento del tratamiento de la depresión y su eficacia, comparándola con un placebo. De modo general, se recomienda que después de un episodio de depresión único, se debería continuar el tratamiento durante 6 meses más. Si un sujeto experimentó un episodio de depresión, o si el primer episodio fue muy grave, difícil de tratar o con historia de depresión familiar, conviene considerar el tratamiento a largo plazo (Nemeroff y Schatzberg, 1998). De hecho, todos los estudios que han evaluado el tratamiento con antidepresivos durante un año o más, comparándolo con el placebo, han obtenido buenos resultados (Blacker, 1996; Thase y Sullivan, 1995).

La mejora de los esquemas cognitivos depresivos es la meta de la terapia cognitiva. De acuerdo con esto, uno podría esperar que los pacientes con un trastorno depresivo mayor que acudan a tratamiento con niveles elevados de cogniciones depresogénicas puedan beneficiarse más de la terapia cognitiva. Sin embargo, en la realidad sucede lo contrario, pues los pacientes que puntúan poco en las medidas pretratamiento de este tipo de cogniciones tienen una respuesta mejor a la terapia cognitivo-conductual (Rude y Rehm, 1991). Además, parece que los sujetos con un trastorno de depresión mayor que informan de niveles bajos de cogniciones depresógenas responden mejor a la terapia cognitiva que a la terapia interpersonal o al placebo (Sotsky *et al.*, 1991).

Aunque los trastornos de personalidad del Eje II se hayan encontrado de modo frecuente, constituyen un mal predictor de respuesta a las distintas intervenciones con antidepresivos (Ilardi y Craighead, 1994/1995; Shea, Widiger y Klein, 1992). No parece que haya una asociación entre la presencia de un trastorno de personalidad y un resultado malo cuando se utiliza la terapia cognitivo-conductual (Shea *et al.*, 1990; Simons y Thase, 1990). Esto sugiere que la terapia cognitivo-conductual es un tratamiento de elección (solo o en combinación con antidepresivos) para aquellos pacientes depresivos que tienen una comorbilidad con trastornos de personalidad (Craighead *et al.*, 1998). Las características que se asocian con un mal resultado en la terapia cognitivo-conductual incluyen una elevada gravedad de la depresión pretratamiento (Elkin *et al.*, 1995; Whisman, 1993), estar soltero o divorciado (Jarret, Eaves, Grannemann y Rush, 1991; Sotsky *et al.*, 1991), unas relaciones sociales disfuncionales (Sostky *et al.*, 1991) y pocos recursos de aprendizaje (Simons, Lustman, Wetzel y Murphy, 1985).

Respecto a la psicoterapia interpersonal, en el estudio del NIMH se encontró que los pacientes con niveles bajos (en vez de altos) de disfunción social respondieron mejor a esta terapia que a otro tipo de tratamientos (Sotsky *et al.*, 1991). Hay una serie de variables de pronóstico negativo en los resultados de la terapia interpersonal tales como una comorbilidad con el Eje II (Shea *et al.*, 1990), rasgos de neuroticismo (Frank, Kupfer, Jacob y Jarret, 1987) y disfunciones cognitivas (Blatt, Quinlan, Pilkonis y Shea, 1995; Sotsky *et al.*, 1991).

Por último, y de modo sorprendente, señalar que se han realizado pocos estudios longitudinales prospectivos como los de Angst y Prezig (1995), el del NIMH (Elkin *et al.*, 1989) o el de Solomon *et al.* (1997). Sin embargo, este tipo de estudios son esenciales para conocer el curso de la depresión, comprender la natura-

leza del trastorno y constituyen la base para desarrollar estrategias más eficaces de tratamiento. Las aportaciones más valiosas que se han hecho hasta ahora sobre el curso de la depresión mayor derivan de estudios epidemiológicos transversales y retrospectivos; en concreto, el estudio retrospectivo más importante que se ha realizado hasta la fecha es el de Winokur, que ha sido publicado recientemente (Winokur, 1997). Mientras que, los estudios transversales más representativos son los que han realizado Frank *et al.* (Dew *et al.*, 1997; Frank *et al.*, 1990; 1991; Kupfer *et al.*, 1992). Por ello, todavía es necesario realizar más estudios prospectivos para tener una información mucho más amplia del curso y de la cronicidad de la depresión mayor. Además, estos estudios deberían hacerse en personas de alto riesgo antes del primer episodio, no sólo con pacientes ya deprimidos.

### Conclusiones

Los datos que hemos encontrado en las revisiones, metaanálisis y estudios más relevantes que se han hecho hasta la actualidad sobre la depresión nos lleva a concluir lo siguiente:

1) La medicación antidepressiva constituyen el tratamiento más utilizado para la depresión unipolar. Sin embargo, hay otras alternativas de tratamiento que son al menos tan eficaces (Antonuccio *et al.*, 1995; Craighead *et al.*, 1998; Muñoz *et al.*, 1994).

2) Las terapias conductuales, especialmente la terapia cognitivo-conductual (Beck *et al.*, 1979) y la terapia interpersonal (Antonuccio *et al.*, 1995; Craighead *et al.*, 1998; Fava y Kaji, 1994; Otto *et al.*, 1996) tienen una buena eficacia. En ensayos clínicos de 12 a 16 semanas (p.ej., Elkin *et al.*, 1989; Hollon *et al.*, 1992) la eficacia fue similar a la farmacoterapia, con la ventaja de que las terapias psicológicas no producen efectos secundarios ni hay posibilidad de sobredosis. Los tres tratamientos conducen a reducciones significativas de la sintomatología en las puntuaciones del Inventario de depresión de Beck y en la Escala de Hamilton, dos de las escalas más importantes que se utilizan para evaluar este fenómeno, tanto al final del tratamiento como en el mantenimiento del efecto (Craighead *et al.*, 1998).

3) Los efectos de la terapia cognitiva tiene efectos profilácticos duraderos más allá del tratamiento (Fava *et al.*, 1998; Hollon *et al.*, 1993; Robins y Hayes, 1993), cuestión que no se ha podido demostrar con la terapia interpersonal (Shea *et al.*, 1992). El efecto profiláctico de la terapia cognitiva es similar al de la terapia farmacológica cuando continúa su aplicación (Evans *et al.*, 1992). En las depresiones recurrentes, utilizando sesiones de mantenimiento mensuales con terapia interpersonal se consigue un efecto intermedio entre la farmacoterapia y el placebo (Frank *et al.*, 1990).

4) La eficacia tanto de los fármacos de nueva generación (p.ej., fluoxetina, venlafaxina, bupropion) como los anteriores (tricíclicos e inhibidores de la recaptación de la IMAO) presentan una eficacia que ronda entre el 60%-70% en aquellos

pacientes que toleran el tratamiento durante 6 semanas (AHCPR 1993). No obstante, aunque la eficacia de ambos tipos de fármacos es similar, los de la nueva generación son menos peligrosos y generan menos efectos secundarios.

5) Algunas investigaciones (p.ej., Elkin *et al.*, 1989) sugieren que la farmacoterapia es más eficaz a corto plazo que la psicoterapia, especialmente en las depresiones más graves. De ahí que, tradicionalmente, se suele utilizar más la farmacoterapia sola cuando la depresión es grave o la combinación de ambas (APA, 1993; Thase *et al.*, 1997). Pero si las sesiones conductuales se ofrecen más frecuentemente (p.ej., tres veces por semana) se pueden observar reducciones en los síntomas rápidamente (Zeiss *et al.*, 1979). Actualmente se ha planteado también la cuestión de si la utilización conjunta de ambas terapias está justificada si nos atenemos a la relación coste/eficacia; tanto en la fase de mantenimiento como en la fase aguda todavía queda por aclarar esta cuestión. Es más, la combinación de los tratamientos cognitivo-conductuales con las medicaciones antidepresivas no parece intensificar significativamente la eficacia de las terapias cognitivo-conductuales, aunque hay alguna evidencia que la terapia cognitiva puede mejorar el resultado de la medicación antidepresiva (Antonuccio *et al.*, 1995):

6) Aproximadamente un tercio de los pacientes con depresión mayor no responde al primer tratamiento prescrito, ya sea éste somático (farmacológico o electroconvulsivo) o psicosocial. Parece que estos tratamientos fracasan fundamentalmente con pacientes bipolares depresivos, pacientes con comorbilidad del Eje II y pacientes con disregulación biológica grave (Craighead *et al.*, 1998). Sería importante que la investigación futura planifique, desarrolle y evalúe tratamientos que aborden al mismo tiempo la depresión mayor y trastornos comórbidos (conflictos maritales, trastornos de personalidad del Eje II, abuso de sustancias psicoactivas, enfermedad física).

Los hallazgos encontrados en los distintos metaanálisis y revisiones, recogidas en revistas de psiquiatría y psicología clínica, muchas de las cuales hemos incluido en esta revisión, en los que se revisan múltiples estudios con miles de pacientes, indican que la farmacoterapia, la psicoterapia o la combinación de ambas son alternativas viables para el tratamiento de depresión mayor y para la posterior prevención de las recaídas. Por último, con respecto a la psicoterapia, hacer énfasis en lo apuntado por Muñoz *et al.* (1994) de que los pacientes deberían ser informados de las opciones de tratamiento disponibles y se les debería proporcionar una información más acorde con los datos empíricos de los beneficios de la psicoterapia de los tratamientos disponibles. Los pacientes deberían decidir qué alternativas de tratamiento desean recibir.

## Referencias

- Addis, M.E. y Jacobson, N.S. (1996). Reasons for depression and the process and outcome of cognitive-behavioral psychotherapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 1417-1424.

- Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Public Health Service (AHCPR) (1993). *Clinical practice guideline number 5. Depression in primary care: Vol. 2. Treatment of major depression*. Rockville, Maryland: AHCPR.
- Agency for Health Care Policy and Research. (1999). *Treatment of Depression - Newer Pharmacotherapies. Summary, Evidence Report/Technology Assessment (Report 7, March 1999)*. Rockville, MD: AHCPR.
- Ambrosini, P.J., Bianchi, M.D., Rabinovich, H. y Elia, J. (1993). Antidepressant treatments in children and adolescents: I. Affective disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 1-6.
- American Psychiatric Association (1993). Practice guideline for major depressive disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1-26.
- Angst, J. y Preizig, M. (1995). Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: Results of a prospectively study from 1959 a 1985. *Schweiz Archives of Neurology and Psychiatry*, 146, 17-23.
- Antonuccio, D.O., Danton, W.G. y Denelsky, G.Y. (1995). Psychotherapy versus medication for depression: Challenging the conventional wisdom with data. *Professional Psychology: Research and Practice*, 26, 574-585.
- Antonuccio, D.O., Danton, W.G., DeNelsky, G., Greenberg, R. y Gordon, J.S. (1999). Raising questions about antidepressants. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68, 3-14.
- Antonuccio, D.O., Ward, C.H. y Tearnan, B.H. (1989). The behavioral treatment of unipolar depression in adult outpatients. En M. Hersen, R.M. Eisler y P.M. Miller (dirs.), *Progress in behavior modification* (pp. 152- 191). Newbury Park, CA: Sage.
- Areán, P.A., McQuaid, J. y Muñoz, R.F. (1997). Mood disorders: Depressive disorders. En S.M. Turner y M. Hersen (dirs.), *Adult psychopathology and diagnosis* (3ª edición, pp. 230-235). Nueva York, NY: Wiley.
- Areán, P.A., Perri, M.G., Nezu, A.M., Schein, R.L., Christopher, F. y Joseph, T. (1993). Comparative effectiveness of social problem-solving therapy and reminiscence therapy as treatments for depression in older adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 1003-1010.
- Baier, A.L. y Wilson, P.H. (1985). Cognitive-behavior therapy for depression: The effects of booster sessions on relapse. *Behavior Therapy*, 16, 335-344.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. Nueva York: Guilford. (trad. cast. Terapia cognitiva de la depresión, Bilbao, DDB, 1988).
- Beckham, E.E. y W.R. Leber (dirs.) (1995). *Handbook of depression* (2ª edición). Nueva York: Guilford.
- Beutler, L.E., Clarkin, J.F. y Bongar, B. (2000). *Guidelines for the systematic treatment of the depressed patient*. Nueva York: Oxford University Press.
- Blacker, D. (1996). Maintenance treatment of major depression: A review of the literature. *Harvard Review of Psychiatry*, 4, 1-9.
- Blatt, S.J., Quinlan, D.M., Pilkonis, P.A. y Shea, M.T. (1995). Impact of perfectionism and need for approval on the brief treatment of depression: The National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program revisited. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 125-132.
- Blazer, D.G., Kessler, R.C., McGonagle, K.A. y Swartz, M.S. (1994). The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, 151, 979-986.
- Boswell, E.G., Anfinson, T.J. y Nemeroff, C.B. (1997). Depression associated with endocrine disorders. En M. Robertson y C. Katona (dirs.), *Depression and physical illness* (pp. 255-292). Sussex: Wiley.

- Boyer, E.F. y Feigner, J.P. (1994). Clinical significance of early non-response in depressed patients. *Depression*, 2, 32-35.
- Bowers, W.A. (1990). Treatment of depressed in-patients: Cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *British Journal of Psychiatry*, 156, 73-78.
- 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.
- Craighead, W.E., Craighead, W.L. e Ilardi, S. (1998). Psychosocial treatments for major depressive disorder. En P.E. Nathan y J.M. Gorman (dirs.), *A guide to treatments that work* (pp. 226-239). Nueva York: Oxford University Press, Inc.
- Culbertson, F.M. (1997). Depression and gender. An international review. *American Psychologist*, 52, 25-31.
- Depression Guideline Panel. (1993a). *Depression in primary care: Vol. 1. Diagnosis and detection*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
- Depression Guideline Panel. (1993b). *Depression in primary care: Vol. 2. Treatment of major depression*. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
- DeRubeis, R., Young, P. y Dahlsgaard, K. (1998). Affective disorders. En A. Bellack y M. Hersen (dirs.), *Comprehensive clinical psychology*, Vol. 6 (pp. 339-366). Oxford: Elsevier Science.
- DeVane, C.L. (1995). Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 38-45.
- DeVane, C.L. y Sallee, F.R. (1996). Serotonin selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: A review published experience. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 55-65.
- Dew, M.A., Reynolds, C.F., Houck, P.R., Hall, M., Buysse, D.J., Frank, E. y Kupfer, D.J. (1997). Temporal profiles of the course of depression during treatment: Predictors of pathways toward recovery in the elderly. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1016-1024.
- Dobson, K.S. (1989). A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 414-419.
- Docherty, J.P. y Streeter, M.J. (1993). Progress and limitations in psychotherapy research. *Journal of Psychotherapy and Research*, 2, 101-118.
- Dujovne, V.F. (1995). Pharmacological and cognitive-behavioral approaches in the treatment of childhood depression: A review and critique. *Clinical Psychology Review*, 15, 589- 611.
- Elkin, I., Gibbons, R.D., Shea, M.T., Sotsky, S.M., Watkins, J.T., Pilkonis, P.A. y Hedeker, D. (1995). Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 841-847.
- Elkin, I., Shea, M.T., Watkins, J.T., Imber, S.D., Sotsky, S.M., Collings, J.F., Glass, D.R., Pilkonis, P.A., Leber, W.R., Docherty, J.P., Fiester, S.J. y Parloff, M.B. (1989). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- Emslie, G.J., Rush, A.J., Weinberg, W.A., Kowatch, R.A., Hughes, C.W., Carmody, T. y Rintelmann, J. (1997). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescent with depression. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1031-1037.
- Evans, M.D., Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Piasecki, J.M., Grove, W.M., Garvey, M.J. y Tuason, V.B. (1992). Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 802-809.

- Evans, D.L., Staab, J.P., Petitto, J.M., Morrison, M.F., Szuba, M.P., Ward, H.E., Wingate, B., Lubner, M.P. y O'Reardon, J.P. (1999). Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *Journal of Clinical Psychiatry, 4 (Suppl.)*, 40-55.
- Fava, M. y Kaji, J. (1994). Continuation and maintenance treatments of major depressive disorders. *Psychiatric Annals, 24*, 281-290.
- Fava, M., Kaji, J. y Davidson, K. (1996). Pharmacological strategies for treatment-resistant major depression. En M.H. Pollack, M.W. Otto y J.F. Rosenbaum (dirs.), *Challenges in clinical practice. Pharmacologic and psychosocial strategies* (pp. 3-31). Nueva York: Guilford.
- Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S. y Belluardo, P. (1998). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry, 55*, 816-820.
- Fisher, R.L. y Fisher, S. (1996). Antidepressants for children: Is scientific support necessary? *Journal of Nervous and Mental Disease, 184*, 99-108.
- Flanagan, J. y Flanagan, R. (1996). Efficacy of antidepressant medication with depressed youth: What psychologist should know. *Professional Psychology: Research and Practice, 27*, 145-153.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Jacob, M. y Jarrett, D. (1987). Personality features and response to acute treatment in recurrent depression. *Journal of Personality Disorders, 1*, 14-26.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Perel, J.M., Cornes, C., Jarrett, D.B., Mallinger, A.G., Thase, M.E., McEachran, A.B. y Grochocinski, V.J. (1990). Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry, 47*, 1093-1099.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Wagner, E.F., McEachran, A.B. y Cornes, C. (1991). Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. *Archives of General Psychiatry, 48*, 1053-1059.
- González, L., Lewinsohn, P.M. y Clarke, G. (1985). Longitudinal follow-up of unipolar depressives: An investigation of predictors of relapse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 53*, 461-469.
- Hollon, S.D. y Beck, A.T. (1994). Cognitive and cognitive behavioral therapies. En A. Bergin y S. Garfield (dirs.), *Handbook of psychotherapy and behavior change* (pp. 428-466). Nueva York: Wiley.
- Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Evans, M.D., Garvey, M.J., Grove, W.M. y Tauson, V.B. (1992). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression singly and in combination. *Archives of General Psychiatry, 49*, 744-748.
- Hollon, S.D., Shelton, R. y Davis, D. (1993). Cognitive therapy for depression: Conceptual issues and clinical efficacy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 61*, 270-275.
- Hollon, S.D., Shelton, R.C. y Loosen, P.T. (1991). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59*, 88-89.
- Ilardi, S.S. y Craighead, W.E. (1994/1995). Personality pathology and response to somatic treatments for major depression: A critical review. *Depression, 2*, 200-217.
- Imber, S.D., Pilkonis, P.A., Sotsky, S.M., Elkin, I., Watkins, J.T., Collins, J.F., Shea, M.T., Leber, W.R. y Glass, D.R. (1990). Mode-specific effects among three treatments for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 58*, 352-359.
- Isacsson, G., Bergman, U. y Rich, C.L. (1996). Suicide prevention. Antidepressant medication. Pharmacoepidemiology. *Journal of Affective Disorders, 41*, 1-8.
- Jacobson, N.S., Dobson, K.S., Truax, P.A., Addis, M.E., Koerner, K., Gollan, J.K., Gortner, E. y Prince, S.E. (1996). A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*, 295-304.
- Jacobson, N. y Hollon, S.D. (1996). Prospects for future comparisons between drugs and psychotherapy: Lessons from the CBT-versus-pharmacotherapy exchange. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 64*, 104-108.

- Jarret, R.B. (1995). Comparing and combining short-term psychotherapy and pharmacotherapy for depression. En E. Beckham y W. Leber (dirs.), *Handbook of depression* (pp. 435-466). Nueva York: The Guildford Press.
- Jarrett, R.B., Eaves, G.G., Grannemann, B.D. y Rush, A.J. (1991). Clinical, cognitive, and demographic predictors of response to cognitive therapy for depression: A preliminary report. *Psychiatry Research*, *37*, 245-260.
- Jarret, R.B. y Rush, A.J. (1994). Short-term psychotherapy of depressive disorders: Current status and future directions. *Psychiatry*, *57*, 115-133.
- Joffe, R., Sokolov, S. y Streiner, D. (1996). Antidepressant treatment of depression. A meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, *41*, 613-616.
- Kennedy, S.H. (1997). Continuation and maintenance treatments in major depression. The neglected role of monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *22*, 127-131.
- Klein, D.F. (1996). Preventing hung juries about therapy studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*, 80-87.
- Klerman, G.F., Rounsaville, B., Chevron, E., Neu, C. y Weissman, M.M. (1979). *Manual for short-term interpersonal therapy (IPT) of depression*. Fourth draft preliminary, New Haven-Boston Collaborative Depression Project.
- Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J. y Chevron, E.S. (1984/1999). *Interpersonal psychotherapy of depression*. Nueva York: Basic Books.
- Koder, D., Drodady, H. y Anstey, K. (1996). Cognitive therapy for depression in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*, 97-107.
- Kupfer, D.J., Frank, E., Perel, J.M., Cornes, C., Mallinger, A.G., Thase, M.E., McEachran, A.B. y Grochocinski, V.J. (1992). Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 769-773.
- Lebowitz, B.D., Pearson, J.L., Schneider, L.S., Reynolds, C.F., Alexopoulos, G.S., Bruce, M.L., Conwell, Y., Katz, I.R., Meyers, B.S., Forrinson, M.F., Mossey, J., Niederehe, G. y Parmelee, P. (1997). Diagnosis and treatment of depression in late life. *The Journal of American Medical Association*, *1997*, *8*, 1186-1190.
- Lewinsohn, P.M. y Gotlib, I.H. (1995). Behavioral theory and treatment of depression. En E.E. Becker y W.R. Leber (dirs.), *Handbook of depression* (pp. 352-375). Nueva York: Guilford.
- Lewinsohn, P.M., Gotlib, I.H. y Hautzinger, M. (1997). Tratamiento conductual de la depresión unipolar. En V.E. Caballo (dir.), *Manual para el tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos*, vol 1 (pp. 493-541). Madrid: Siglo XXI.
- Lewinsohn, P.M., Rohde, P., Seeley, J.R. y Hops, H. (1991). Comorbidity of unipolar depression: I. Major depression with dysthymia. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*, 205-213.
- Marcotte, D. (1997). Treating depression in adolescence. A review of the effectiveness of cognitive-behavioral treatments. *Journal of Youth & Adolescence*, *26*, 273-283.
- Meller, W.H. y Borchardt, C.M. (1996). Comorbidity of major depression and conduct disorder. *Journal of Affective Disorders*, *39*, 123-126.
- Miller, I.W., Norman, W.H., Keitner, G.I., Bishop, S.B. y Dow, M.G. (1989). Cognitive-behavioral treatment of depressed inpatients: Six- and twelve-month follow-up. *American Journal of Psychiatry*, *146*, 1274-1270.
- Mueller, C. y Orvaschel, H. (1997). The failure of adult interventions with adolescent depression. What does it mean for theory, research and practice. *Journal of Affective Disorders*, *44*, 203-215.
- Muñoz, R.F. (1998). Depression-Applied aspects. En H.S. Friedman (dir.), *Encyclopedia of mental health*, Vol. 1 (pp. 733-741). San Diego, CA: Academic Press.

- Muñoz, R.F., Hollon, S.D., McGrath, E., Rehm, L.P. y VandenBos, G.R. (1994). On the AHCPR depression in primary care guidelines: Further considerations for practitioners. *American Psychologist*, 49, 42-61.
- Muñoz, R.F. y Ying, Y. (1993). *The prevention of depression: Research and practice*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Nemeroff, C.B. y Schatzberg, A.F. (1998). Pharmacological treatment of unipolar depression. En P.E. Nathan y J.M. Gorman (dirs.), *A guide to treatments that work* (pp. 212-225). Nueva York: Oxford University Press.
- Nezu, A.M. (1986). Efficacy of a social problem-solving therapy approach for unipolar depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 54, 196-202.
- Nezu, A.M., Nezu, C.M. y Perri, M.G. (1989). *Problem-solving therapy for depression: Theory, research, and clinical guidelines*. Nueva York: Wiley.
- Nierenberg, A.A., McLean, N.E., Alpert, J.E. et al. (1995). Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1500-1503.
- Nolen-Hoeksema, S. (1990). *Sex differences in depression*. Stanford, CA: Stanford University Press.
- Olfson, M.D. y Klerman, G.L. (1993). Trends in the prescription of antidepressants by office-based psychiatrists. *American Journal of Psychiatry*, 150, 571-577.
- Otto, M.W., Pava, J.A. y Sprich-Buckminster, S. (1996). Treatment of major depression: Applications and efficacy of cognitive-behavioral therapy. En M.H. Pollack, M.W. Otto y J.F. Rosenbaum (dirs.), *Challenges in clinical practice. Pharmacologic and psychosocial strategies* (pp. 31-52). Nueva York: Guilford.
- Pastuszak, A., Schick-Boschetto, B., Zuber, C., Feldcamp, M., Pinelli, M., Sihm, S., Donnenfeld, A., McCormack, M., Leen-Mitchell, M., Woodland, C., Gardner, A., Horn, M. y Koren, G. (1993). Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *The Journal of the American Medical Association*, 269, 2246-2248.
- Patel, R.M. y Grossberg, G.T. (1995). The use of selective serotonin reuptake inhibitors in geriatric depression: A review of the literature. *Review in Clinical Gerontology*, 5, 442-455.
- Rehm, L.P., Kaslow, N.J. y Rabin, A.S. (1987). Cognitive and behavioral targets in a self-control therapy program for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 60-67.
- Rehm, L.P. y Kornblith, S.J. (1979). Behavior therapy for depression: A review of recent developments. En M. Hersen, R.M. Eisler y P. Miller (dirs.), *Progress in behavior modification*, Vol. 7 (pp. 277-238). Nueva York: Academic Press.
- Reynolds, C.F., Frank, E., Dew, M.A., Houck, P.R., Miller, M., Mazumdar, S., Perel, J.M. y Kupfer, D.J. (1999). Treatment of 70 (+)-year-olds with recurrent major depression. Excellent short-term but brittle long-term response. *American Journal of Psychiatry*, 7, 64-69.
- Robins, C.J. y Hayes, A. (1994). An appraisal of cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 205-214.
- Robinson, L.A., Berman, J.S. y Neimeyer, R.A. (1990). Psychotherapy for the treatment of depression: A comprehensive review of controlled outcome research. *Psychological Bulletin*, 108, 30-49.
- Rothschild, A.J., Bates, K.S., Boehringer, K.L. y Syed, A. (1999). Olanzapine response in psychotic depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 116-118.
- Rude, S.S. y Rehm, L.P. (1991). Response to treatments for depression: The role of initial status on targeted cognitive and behavioral skills. *Clinical Psychology Review*, 11, 493-514.
- Schulberg, H.C., Katon, W., Simon, G.E. y Rush, A.J. (1998). Treating major depression in primary care practice. An update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Archives of General Psychiatry*, 55, 1121-1127.
- Shea, M.T., Elkin, I., Imber, S.D., Sotsky, S.M., Watkins, J.T., Collins, J.F., Pilonis, P.A., Beckham, E., Glass, D.R., Dolan, R.T. y Parloff, M.B. (1992). Course of depressive symp-

- toms over follow-up: Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Archives of General Psychiatry*, 49, 782-787.
- Shea, M.T., Pilkonis, P.A., Beckham, E., Collins, J.F., Elkin, I., Sotsky, S.M. y Docherty, J.P. (1990). Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *American Journal of Psychiatry*, 147, 711-718.
- Shea, M.T., Widiger, T.A. y Klein, M.H. (1992). Comorbidity of personality disorders and depression: Implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 857-868.
- Simons, A.D., Garfield, S.L. y Murphy, G.E. (1984). The process of change in cognitive therapy and pharmacotherapy: Changes in mood and cognitions. *Archives of General Psychiatry*, 41, 45-51.
- Simons, A.D., Lustman, P.J., Wetzel, R.D. y Murphy, G.E. (1985). Predicting response to cognitive therapy of depression: The role of learned resourcefulness. *Cognitive Therapy and Research*, 9, 79-89.
- Simons, A.D. y Thase, M.E. (1990). Mood disorders. En M.E. Thase, B.A. Edelman y M. Hersen (dirs.), *Handbook of outpatient treatment of adults: Nonpsychotic mental disorders* (pp. 91-138). Nueva York: Plenum
- Smith, M.L. y Glass, G.V. y Miller, T.I. (1980). *The benefits of psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Solomon, D.A., Keller, M.B., Leon, A.C., Mueller, T.I., Shea, T., Warshaw, M., Maser, J.D., Coryell, W. y Endicott, J. (1997). Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1001-1006
- Sotsky, S.M., Glass, D.R., Shea, M.T., Pilkonis, P.A., Collins, J.F., Elkin, I., Watkins, J.T., Imber, S.D., Leber, W.R., Moyer, J. y Oliveri, M.E. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: Findings in the NIMH treatment of depression collaborative research program. *American Journal of Psychiatry*, 148, 997-1008.
- Steinbrueck, S.M., Maxwell, S.E. y Howard, G.S. (1983). A meta-analysis of psychotherapy and drug therapy in the treatment of unipolar depression with adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51, 856-863.
- Steuer, J.L., Mintz, J., Hammen, C.L., Hill, M.A., Jarvik, L.F., McCarley, T., Motoike, P. y Rosen, R. (1984). Cognitive-behavioral and psychodynamic group psychotherapy in treatment of geriatric depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 180-189.
- Stuart, S. y Thase, M. (1994). Inpatient applications of cognitive-behavioral therapy: A review of recent developments. *Journal of psychotherapy practice and research*, 3, 285-299.
- Thase, M.E. (1994). Cognitive behavior therapy of severe unipolar depression. En L. Grauhaus y J.F. Greden (dirs.), *Severe depressive disorders* (pp. 269-296). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Thase, M.E., Bowler, K. y Harden, T. (1991). Cognitive behavior therapy of endogenous depression: II. Preliminary findings in 16 unmedicated inpatients. *Behavior Therapy*, 22, 469-477.
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., Reynolds, C.F., Pilkonis, P.A., Hurley, K., Grochocinski, V. y Kupfer, D. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Thase, M.E., Reynolds, C.F., Frank, E., Simons, A.D., McGeary, J., Fasiczka, A.L., Garamoni, G.G., Jeanings, J.R. y Kupfer, D.J. (1994). Do depressed men and women respond similarly to cognitive behavior therapy? *American Journal of Psychiatry*, 151, 500-505.
- Thase, M.E. y Sullivan, L.R. (1995). Relapse and recurrence of depression: A practical approach for prevention. *CNS Drugs*, 4, 261-277.

- Wexler, B.E. y Cicchetti, D.V. (1992). The outpatient treatment of depression: Implications of outcome research for clinical practice. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 277-286.
- Whisman, M.A. (1993). Mediators and moderators of change in cognitive therapy of depression. *Psychological Bulletin*, 114, 248-265.
- Winokur, G. (1997). All roads lead to depression: Clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. *Journal of Affective Disorders*, 45, 97-108.
- Zeiss, A.M. y Breckenridge, J.S. (1997). Treatment of late life depression. A response to the NIH consensus conference. *Behavior Therapy*, 28, 3-21.
- Zeiss, A.M., Lewinsohn, P.M. y Muñoz, R.F. (1979). Nonspecific improvement effects in depression using interpersonal skills training, pleasant activity schedules, or cognitive training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 47, 427-439.