

# Predictores de respuesta óptima al tratamiento farmacológico con antidepresivos

Gerardo Heinze\*  
José García Marín\*\*

## Summary

The high prevalence of affective disorders in the community and its impact on the functionality and quality of life, makes it important for us to know more about the clinical characteristics and biological variables that permit an optimum therapeutic response. Although antidepressants have been available during the last 40 years, we still lack information about the prediction of the therapeutic response.

Recent discoveries concerning the biochemical characteristics of the placebo responders may lead to the definition of specific antidepressive effects and, therefore, to the differentiation of response predictors.

A sufficient dosage and duration of drug administration are important factors in the response prediction. Individual pharmacokinetic differences may be surpassed by the plasmatic measures in some antidepressants. Melancholic features ("endogeneity") are predictors of a good response to tricyclic antidepressants and electroconvulsive therapy.

Independently of endogeneity, there is a curvilinear relationship between a severe depression episode and the response to tricyclic antidepressants. On the contrary, the presence of a personality disorder or of certain types of personality, such as histrionic traits or a high grade of neuroticism, reflect a poor response to tricyclic antidepressants. An abrupt onset, an older age and a long duration of the depressive episode are predictors of a poor response. Depressions with psychotic symptoms or with comorbidity caused by substance abuse, or the lack of social support or a highly expressive emotional family environment are negative response predictors to tricyclic antidepressants.

Depressed patients with atypical characteristics have a better response to monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and serotonin uptake-inhibiting drugs than tricyclics. If the depressed patient has a first grade relative who responds favorably to a specific antidepressant, the possibilities of a good response to the drug are higher. Recurrent depression increases the risk of chronicity. Therefore, it is very important that patients with previous depressive episodes should continue their antidepressant treatment for a prolonged and sufficient time. The existence of a subclinical hypothyroidism is associated with a less favorable outcome. The reduction of the latency of rapid eye movements sleep, after one or two days of tricyclic treatment, indicates a better long-term response.

\* Jefe de la División de Servicios Clínicos Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México D.F.

\*\* Médico Adscrito de la División de Servicios Clínicos Instituto Mexicano de Psiquiatría

## Resumen

La alta prevalencia en la población general de los trastornos depresivos y las alteraciones que provoca en la funcionalidad y en la calidad de vida, hacen que sea muy importante conocer cada vez mejor aquellas características clínicas y variables biológicas que permiten obtener una respuesta terapéutica óptima. La posibilidad de predecir el resultado del tratamiento permitiría la elección precisa del tipo de tratamiento antidepressivo y una menor incertidumbre, así como mayor seguridad para los pacientes.

Aunque desde hace más de 40 años, disponemos de antidepressivos aún no podemos predecir bien su respuesta. Los recientes descubrimientos acerca de las características bioquímicas de los respondedores al placebo, pueden acercarnos a la definición de los efectos específicos antidepressivos y, por lo tanto, a la diferenciación de los factores predictores de respuesta.

La dosis y el tiempo suficientes de administración son factores importantes para predecir la respuesta. Las dificultades producidas por las notables diferencias individuales que hay en la farmacocinética, pueden superarse gracias a las determinaciones de niveles plasmáticos disponibles de algunos antidepressivos. Las características melancólicas ("endogeneidad") en una depresión predicen una buena respuesta a los antidepressivos tricíclicos y a la terapia electroconvulsiva. Independientemente de la endogeneidad, hay una relación curvilinear entre la severidad de un episodio depresivo y su respuesta a los antidepressivos tricíclicos.

Por el contrario, la presencia de un trastorno de personalidad o de ciertas personalidades (los rasgos histriónicos o un alto grado de neuroticismo) reflejan una escasa respuesta a los antidepressivos tricíclicos. La edad de inicio más avanzada, un principio abrupto y una larga duración del episodio, son predictores de una escasa respuesta. Igualmente, las depresiones con síntomas psicóticos, morbilidad de abuso de sustancias, falta de apoyo social o un ambiente familiar de alta emoción expresada, son predictores negativos de respuesta a los antidepressivos tricíclicos.

Los pacientes deprimidos con características atípicas responden mejor a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que a los antidepressivos tricíclicos. Si un familiar de primer grado del paciente deprimido respondió favorablemente a un determinado antidepressivo, hay grandes posibilidades de que él también responda al mismo fármaco. Con cada recurrencia de la depresión, aumenta el riesgo de cronicidad. Por ello, es vital que, en los pacientes con episodios depresivos anteriores, la medicación antidepressiva se continúe por un tiempo suficientemente prolongado. El hipotiroidismo subclínico está asociado con una escasa respuesta, antidepressiva. El acortamiento de la latencia de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), después de uno o dos días de tratamiento con antidepressivos tricíclicos, indica una respuesta clínica favorable a más largo plazo.

Los trastornos depresivos se consideran entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes en la comunidad. La depresión es un trastorno afectivo que afecta a cerca del 5 % de la población adulta en algún momento de su vida. Entre el 15 % y el 20 % de la población habrá sufrido por lo menos un episodio depresivo mayor a lo largo de su vida. Este trastorno puede ser no sólo muy disfuncional, sino también puede presentar un alto índice de mortalidad. Esto nos induce a conocer cada vez mejor aquellas características clínicas y variables biológicas que permitan tener una respuesta terapéutica óptima.

El concepto nosológico de los trastornos afectivos, así como el mecanismo de acción de los antidepresivos, están en el foco de atención de los clínicos, pero la controversia continúa hasta el día de hoy.

El debate se ha centrado, por una parte, en la delimitación precisa de los diferentes síndromes depresivos, sus características clínicas, duración, respuesta al tratamiento y pronóstico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, contamos con un gran número de fármacos antidepresivos pero únicamente conocemos parcialmente su posible mecanismo de acción.

Hasta la fecha, todavía hay de un 20 a un 25 % de pacientes que son refractarios a la respuesta antidepresiva farmacológica y, por lo tanto, son candidatos a la terapia electroconvulsiva, que sigue siendo una alternativa con buena respuesta terapéutica.

Los trastornos depresivos son, indudablemente, un grupo heterogéneo. Sabemos que 70 % de los pacientes deprimidos responden al tratamiento antidepresivo. Deberíamos poder elegir el tratamiento óptimo para cada paciente en las etapas tempranas del curso terapéutico. Todo aquello que disminuya la incertidumbre y aumente la posibilidad de predecir el resultado de un tratamiento resulta en beneficio de los pacientes y en la seguridad y satisfacción del médico. Pero aunque desde hace más de 40 años disponemos de antidepresivos aún sabemos poco para poder predecir su respuesta. En parte, por la propia historia natural de la enfermedad depresiva, con su posible remisión espontánea, y por la posibilidad de respuesta al placebo. Estos factores, y otros más, dificultan la predicción de una respuesta antidepresiva óptima.

A continuación se analizarán algunas variables clínicas y neurobiológicas de utilidad para obtener una respuesta farmacológica óptima en los pacientes con un trastorno depresivo.

## 1. Diagnóstico y comorbilidad

Para dar un tratamiento acertado es importante establecer un diagnóstico certero y considerar la importancia de la comorbilidad (cuadro 1).

**Cuadro 1**  
Variables para integrar un diagnóstico acertado

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Diagnóstico inicial y diferencial</li> <li>B. Comorbilidad</li> <li>C. Episodio único o recurrente</li> <li>D. Tratamiento farmacológico previo</li> </ul> |
|--|

Inicialmente, es importante establecer si estamos ante un trastorno depresivo unipolar o bipolar (enfermedad maniaco-depresiva). En un momento dado, y de acuerdo con su evolución, un paciente unipolar puede ser reclasificado como bipolar.

Durante cualquier proceso de la enfermedad, ya sea física o mental, puede presentarse un episodio depresivo; entonces hablamos de comorbilidad.

También es importante establecer si la depresión es primaria o secundaria a otra enfermedad médica, al uso de ciertas drogas o a la coexistencia de otra enfermedad mental, como el trastorno de ansiedad, la esquizofrenia, el trastorno esquizofrénico, etc.

Cuando se trata de una depresión secundaria a un trastorno somático primario, la utilización de antidepresivos puede combinarse con otros fármacos para el proceso de curación de la enfermedad física adyacente.

Una detallada evaluación clínica y la ayuda de ciertos estudios de laboratorio y gabinete nos orientarán hacia un diagnóstico certero.

Deben investigarse los antecedentes familiares de un trastorno afectivo ya que tienen importantes implicaciones para seleccionar el antidepresivo que convenga administrar. En muchas ocasiones, el paciente responderá al mismo fármaco que se utilizó con éxito en algunos de sus familiares de primer grado, o por el contrario, no responderá al fármaco al que tampoco respondió su familiar.

La investigación de episodios únicos o recurrentes tiene grandes implicaciones, sobre todo en el tratamiento a largo plazo.

La personalidad de un paciente con depresión nos ayuda a seguir una determinada estrategia antidepresiva ya sea con farmacoterapia o psicoterapia.

## 2. Cuadro clínico

Los investigadores están de acuerdo en que un subgrupo de pacientes con características sintomáticas de "endogeneidad", tales como ánimo deprimido, falta de interés por el medio ambiente, poca autoestima, sentimientos de culpa, falta de concentración y de memoria, desesperanza, irritabilidad e ideación suicida, así como determinados síntomas fisiológicos, entre ellos, pérdida de peso, insomnio terminal, variación circádica de los síntomas y agitación o retardo psicomotor, predicen una buena respuesta a los diferentes antidepresivos y a la terapia electroconvulsiva (4) (cuadro 2).

**Cuadro 2**  
Síntomas depresivos que predicen una buena respuesta farmacológica

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Animo deprimido</li> <li>- Retardo o agitación psicomotriz</li> <li>- Pérdida de peso</li> <li>- Insomnio terminal</li> <li>- Anhedonia</li> <li>- Variación circádica de los síntomas</li> <li>- Sentimientos de culpa</li> <li>- Baja concentración y memoria</li> </ul> |
|---|

### 3. Dosis y duración del tratamiento antidepresivo

Otras variables importantes son la naturaleza, dosis y duración del tratamiento antidepresivo. Sabemos que muchos pacientes deprimidos son tratados con un fármaco inapropiado, o con una dosis habitualmente baja. Muchos "no respondedores" a los antidepresivos pueden responder a dosis más altas o a más tiempo de tratamiento. Sobre todo, este último es relevante en las depresiones recurrentes, ya que muchos de los pacientes reciben el fármaco por un tiempo demasiado corto.

En múltiples investigaciones se ha demostrado que con el simple hecho de aumentar la dosis del fármaco y administrarlo, por lo menos, durante seis semanas como mínimo, se obtiene una respuesta adecuada en un mayor número de pacientes.

Cuando un paciente presenta por primera vez un episodio depresivo tiene un 50 % de probabilidades de presentar otro en el transcurso de su vida, y si ha presentado 2 o más episodios depresivos tiene más del 75 % de probabilidades de presentar uno o varios episodios más en el futuro.

Con base en lo anterior, el clínico debe tomar en consideración que un importante porcentaje de pacientes deprimidos debe continuar con la medicación antidepresiva por un tiempo suficientemente prolongado.

Para recibir tratamiento farmacológico a largo plazo, los pacientes deben reunir alguna de las siguientes características: historia familiar de estados depresivos, dos o más episodios anteriores, un episodio depresivo muy severo o haber tardado mucho en responder a uno o más antidepresivos.

Actualmente se acepta que la terapia antidepresiva debe continuar hasta que el curso del episodio depresivo autolimitante haya terminado (6-12 meses). En estudios recientes de investigadores de la Universidad de Pittsburgh, se señala la ventaja de sostener la dosis de mantenimiento de manera similar a la dosis terapéutica inicial, durante un mínimo de 2 a 3 años. Todavía no sabemos en forma precisa si la duración del tratamiento a largo plazo deberá ser por tiempo indefinido en un gran porcentaje de los pacientes con estados depresivos recurrentes (9).

### 4. Severidad de la depresión

El concepto de severidad de la depresión puede confundirse con las características de endogeneidad, ya que las depresiones más severas tienden a ser más endógenas. De cualquier manera, hay evidencia suficiente de que los antidepresivos tricíclicos son efectivos en las depresiones no endógenas de media o moderada severidad. Otros estudios muestran que hay una relación curvilineal entre la severidad de un episodio depresivo y su respuesta a los antidepresivos tricíclicos. La depresión moderada predice una mejor respuesta a los antidepresivos que la grave o la leve (12).

### 5. La personalidad y la depresión

Desde hace algún tiempo se ha considerado de interés la relación que hay entre la personalidad y la depresión. Sabemos que cuando se presenta un trastorno de personalidad en los pacientes deprimidos, es menor su respuesta a los antidepresivos. En varios estudios se observa que los pacientes con cierto tipo de personalidad (con rasgos histriónicos o con un alto grado de neuroticismo), responden menos a los antidepresivos tricíclicos (1).

La teoría biosocial de la personalidad, propuesta por Cloninger, puede proporcionar un marco de referencia para analizar estas variables predictoras. Su Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (CTP) y su sucesor, el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC), no sólo pueden predecir el tipo de personalidad, sino también las variadas respuestas a los antidepresivos con diferentes mecanismos de acción (11). Los primeros resultados indican que la búsqueda de gratificación está en relación con la depresión atípica, que responde mejor a los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) y a la clorimipramina (8).

### 6. Edad de inicio y duración del episodio

La literatura sugiere que si el trastorno se inicia a una edad más avanzada, predice una menor respuesta a los antidepresivos tricíclicos. No se sabe si esa relación es directa o depende de factores relacionados con la edad y la farmacocinética del individuo.

Se ha sugerido que un inicio abrupto y la larga duración del episodio, son predictores de una escasa respuesta, aunque hay otros estudios que indican que las depresiones de larga duración no tienen menos probabilidades de mejorar.

La tendencia a la cronicidad de un estado depresivo es más frecuente cuando la respuesta del episodio previamente tratado en forma farmacológica fue más tardía, cuando ocurre en individuos de mayor edad, o en mujeres, o cuando hay síntomas psicóticos, o una historia familiar de trastornos afectivos, o rasgos neuróticos premórbidos o neuroticismo (6).

### 7. Abuso de sustancias

El abuso de alcohol u otras sustancias parece estar relacionado con una escasa respuesta a los fármacos antidepresivos. Este hecho parece estar asociado, principalmente, con factores como la comorbilidad, y con severos trastornos de la personalidad, especialmente de tipo antisocial.

### 8. Depresión psicótica

En el pasado hubo considerable interés en la depresión psicótica y sobre si debería considerarse como un subtipo diferente, sobre todo por la evidencia de que presenta algunas diferencias en varios marcadores neurobiológicos. Se ha observado que los pa-

cientes deprimidos con síntomas psicóticos tienen una escasa respuesta a los antidepresivos tricíclicos que los deprimidos sin psicosis. Otros estudios sugieren que estas depresiones psicóticas responden a dosis más altas de antidepresivos asociados a neurolepticos. En los casos refractarios, la terapia electroconvulsiva es una buena elección (3).

### 9. Marcadores biológicos

Los intentos para predecir el fracaso en la recuperación de un episodio depresivo por medio de marcadores biológicos, no han sido muy exitosos. Sin embargo en muchos estudios de pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos se ha encontrado que la persistencia de la no supresión a la dexametasona predice un gran riesgo de una pronta recaída. La baja especificidad de esta prueba (sólo identifica del 40 al 50 % de los pacientes con depresión) impide que se pueda utilizar como una prueba diagnóstica por sí sola.

Algunos estudios de investigación señalan que si no se normaliza la prueba después del tratamiento con antidepresivos, esto puede indicar que hay mayores probabilidades de una recaída. Esto podría apoyar la decisión de continuar administrando el tratamiento antidepresivo. Probablemente, el hallazgo más interesante sobre esta prueba sea que los pacientes que presentan una prueba anormal, necesitan que se les administre un tratamiento farmacológico (15) (cuadro 3).

Otro predictor de recaída es la persistencia del bloqueo de la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides a la hormona liberadora de tirotrófina. Se trata de una prueba muy elaborada, pero su anormalidad sugiere la existencia de un hipotiroidismo subclínico, lo que parece estar relacionado con una respuesta parcial al tratamiento con antidepresivos (15).

En cuanto a uno de los principales metabolitos de la norepinefrina, el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), se han relacionado los bajos niveles urinarios con una respuesta favorable a la imipramina, mientras que los niveles bajos del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que es un metabolito de la serotonina, responden mejor a los antidepresivos con acción sobre este neurotransmisor (2).

Otro predictor biológico de una buena respuesta a los antidepresivos tricíclicos y los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS), es el acortamiento de la latencia del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). La normalización de la latencia de la etapa MOR, después de uno o dos días de tratamiento con antidepresivos tricíclicos, produce una res-

**Cuadro 4**  
**Predictores de respuesta antidepresiva**

<i>Sueño de movimientos oculares rápidos (MOR)</i>
- Un acortamiento de la latencia del sueño MOR es un predictor biológico de respuesta a los antidepresivos y no respuesta al placebo.
- La normalización de la latencia MOR durante el día 1-2 de tratamiento antidepresivo, predice una buena respuesta antidepresiva.

puesta clínica favorable a largo plazo. Este hallazgo todavía no es aplicable a la rutina clínica diaria por motivos básicamente económicos (2,5) (cuadro 4).

### 10. Depresión atípica

Parece ser que los pacientes diagnosticados con depresión atípica, con prominentes síntomas de ansiedad y síntomas como aumento del apetito e hipersomnolencia asociados a una ansiedad extrema, responden mejor a los antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO). Los IMAO son la primera elección de este tipo de depresión, ya que un gran porcentaje de estos cuadros no responde a los antidepresivos tradicionales. También hay alguna evidencia de que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son efectivos en las depresiones atípicas (7).

### 11. Depresión resistente al tratamiento (depresión refractaria)

A pesar de la disponibilidad de un gran número y variedad farmacológica cada vez mayor de antidepresivos, el problema de la resistencia al tratamiento sigue siendo un problema importante en psiquiatría. Entre 10 y 30 % de los pacientes permanecen deprimidos a pesar de múltiples pruebas terapéuticas. Esta situación conlleva complicaciones personales, económicas, psicosociales, y un significativo aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Podemos mencionar, como causas de esta resistencia al tratamiento, la intolerancia al fármaco, la comorbilidad médica o psiquiátrica, el tratamiento inadecuado, una dosis y un tiempo de administración insuficiente, el diagnóstico erróneo, la influencia de factores psicosociales, la falta de apego terapéutico, etcétera (10).

### 12. La respuesta al placebo y los verdaderos respondedores

Recientemente se ha vuelto a poner atención en los subgrupos de respondedores y no respondedores al placebo, para poder diferenciarlos de los verdaderos respondedores a los antidepresivos.

Clínicamente, contamos con dos subgrupos de respondedores al placebo: los "tempranos", que generalmente se observan en los ensayos clínicos que llevan a cabo el llamado "periodo de lavado", y los "tardíos",

**Cuadro 3**  
**Predictores de respuesta antidepresiva**  
**Prueba de supresión a la dexametasona**

- Identifica aproximadamente a un 50% de los pacientes con un episodio depresivo mayor (no supresión)
- Falta de normalización durante un tratamiento antidepresivo, predictor de posible recaída.

que mejoran gradualmente y pueden corresponder a las remisiones espontáneas que han sido descritas por muchos autores. Se están haciendo grandes esfuerzos para encontrar predictores bioquímicos específicos para poder diferenciarlos (13).

En varios estudios se ha indicado que los pacientes deprimidos que no han recibido tratamiento tienen un menor número de sitios de transporte de serotonina, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en las plaquetas. Un estudio reciente que compara los sitios de unión de transporte de serotonina en plaquetas con los sitios de unión al receptor 5HT2 en los pacientes deprimidos respondedores y no respondedores al placebo se compararon, a su vez, con los controles normales.

El grupo de la Escuela de Medicina de Washington (Sheline y cols.), estudió la posible implicación de una disfunción serotoninérgica en los pacientes con depresión mayor unipolar, midiendo los sitios plaquetarios de recaptura de 5-HT y la medición de los receptores 5HT2 en los pacientes deprimidos respondedores y no respondedores al placebo. Utilizaron (3H)-paroxetina como marcador de sitios de transporte de serotonina, y encontraron un menor número de sitios en los no respondedores al placebo. Los respondedores presentaban un mayor número de sitios de serotonina, semejante al de los voluntarios sanos. Los pacientes que no respondieron al placebo presentaron el clásico decremento en la unión a transportadores de serotonina reportados en otros estudios. Hay que re-

saltar que en los sitios plaquetarios de 5HT2, el homólogo de uno de los receptores postsinápticos de serotonina en el SNC no fue significativamente diferente en los tres grupos (14).

Ante el hecho de que los sujetos depresivos tengan un menor número de sitios de transporte de serotonina que los respondedores al placebo y los sujetos normales, sugiere que este marcador biológico puede distinguir a los respondedores al placebo, de los respondedores a los antidepresivos, lo cual constituye un probable marcador biológico de la terapia antidepresiva farmacológica. Este hallazgo es particularmente importante porque el cuadro clínico sigue siendo limitado para distinguir a los respondedores al placebo de los respondedores a los antidepresivos. En estudios futuros se podrán corroborar estos cambios en los pacientes con depresión, apoyándonos en la tomografía de emisión de positrones.

### 13. Acontecimientos negativos de la vida y falta de apoyo social

En una serie de estudios prospectivos se observó que los acontecimientos negativos en la vida, la falta de apoyo social o un ambiente familiar de gran emoción expresada, se asocian con una escasa respuesta, mientras que los acontecimientos positivos predicen una respuesta más favorable (16).

## REFERENCIAS

1. ANDREW B, HAWTON K, FAGG F y COLS: Do psychosocial factors influence outcome in severely depressed female psychiatric inpatients? *Br J Psychiat*, 163:747-754, 1993.
2. COBLE PA, KUPFER DJ, SPIKER DG y COLS: EEG sleep in primary depression: A longitudinal placebo study. *J Affect Disord*, 1:131-138, 1979.
3. CHAN CH, JANICAK PG, DAVIS JM y COLS: Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 48:197-200, 1987.
4. GOODWIN FK: Predictors of antidepressant response. *Bull Menninger Clin*, 57:146-160, 1993.
5. HEILINGSTEIN JH, DOUGLAS EF, RUSH JA y COLS: Latency to rapid eye movement sleeps as predictor of treatment response to fluoxetine and placebo in nonpsychotic depressed outpatients. *Psychiat Res*, 52:327-339, 1994.
6. HIRSCHFELD RMA, KLERNAN GL, ANDREASEN NC y COLS: Psychosocial predictors of chronicity in depressed patients. *Br J Psychiat*, 148:648-654, 1986.
7. JOYCE PR, PAYKEL ES: Predictors of drug response in depression. *Archives of General Psychiatry*, 46:89-99, 1986.
8. JOYCE PR, MULDER RT, CLONINGER CR: Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord*, 30:35-46, 1994.
9. KUPFER D, FRANK E, PEREL JM y COLS: Five year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 49:769-773, 1992.
10. MAC EWAN WG, REMICK RA: Treatment of resistant depression: A clinical perspective. *Can J Psychiatry*, 33:788-792, 1988.
11. MULDER RT, JOYCE PR, SELLMAN JD y COLS: Towards an understanding of defense style in terms of temperament and character. *Acta Psychiatr Scand*, 93:99-104, 1996.
12. PAYKEL ES, HOLLYMAN JA, FREELING P y cols.: Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: A general practice placebo controlled trial. *J Affect Disord*, 14:83-95, 1988.
13. ROTSCCHILD R, QUITKIN FM: Review of the use of pattern analysis to differentiate true drug and placebo responses. *Psychother Psychosom*, 58:170-177, 1992.
14. SHELINE YI, KEVIN JB, BARDGETT ME: y cols. Platelet binding characteristics distinguish placebo responders from nonresponders in depression. *Neuropsychopharmacology*, 12:315-322, 1995.
15. TARGUM SD: Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: A marker of early relapse. *Biol Psychiatry*, 19:305-318, 1984.
16. THASE ME: The roles of psychosocial factors and psychotherapy in refractory depression: Missing pieces in the puzzle of treatment resistance? En: *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. Nolan WA, Zohar J, Roose SP Amsterdam JD. (Ed). John Wiley & Sons Ltd, 83-95, 1994.