

Depresión subumbral

Julio Vallejo Ruiloba

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Cuadros superponibles a lo que hoy se conoce como depresión subumbral o subsindrómica ya fueron descritos en el pasado. A principios del siglo xx, Kraepelin¹ (1921) se refirió a síntomas prodrómicos leves en el inicio de cuadros afectivos. En 1973, Kielhoz² profundizó en las denominadas depresiones enmascaradas, en las que las manifestaciones psíquicas quedaban ocultas por la prevalencia de los síntomas somáticos. En la década de los noventa, Angst³ describió la depresión breve recurrente (DBR) y Skodol et al⁴, en 1994, la depresión menor (Dm). Por la misma época, Broadhead et al⁵ (1990) distinguen la Dm con y sin trastornos depresivos del humor y Judd et al⁶ (1994) acuñan el concepto de depresión subumbral (DSU), que también se denomina depresión con sintomatología subsindrómica.

Varias son, por tanto, las formas subumbrales o subsindrómicas de la depresión mayor, que en los DSM representa la categoría depresiva más formal, completa e intensa. Distimia (DIST), Dm, DSU y DBR corresponden a estas categorías subumbrales. Por otra parte, tal como han señalado Akiskal et al⁷ (1982), en el espectro de las Dm se incluyen varias formas de categorías clásicas: depresiones reactivas, depresiones atípicas, neurastenia, depresión ansiosa, disforias histeroides y depresiones caracterológicas.

Las diferentes categorías que conforman la depresión unipolar se diferencian según la duración del cuadro (> 2 o < 2 semanas), el número de síntomas (> 5 o < 5) y la presencia o ausencia de humor depresivo o anhedonia. De cualquier forma se plantean algunas preguntas en torno a las formas subumbrales de la depresión, tales como: ¿son variantes de depresión mayor (DM)?, ¿son pródromos de DM o formas residuales de ésta?, ¿son variantes coexistentes de DM o D no M?, ¿son patológicas?

En concreto, la depresión subumbral ha sido definida por Judd et al⁶ (1994) por “la presencia simultánea de dos o más síntomas de depresión durante la mayor parte del tiempo, como mínimo 2 semanas, asociados con disfunción social, en individuos que no cumplen criterios de DM, Dm o DIST”. Así pues, entre 2 y 5 síntomas de duración mínima de 2 semanas y clara afección psicosocial constituyen la DSU. Es, pues, una categoría de depresión que se sitúa en torno a la depresión menor (pero sin cumplir la necesaria tristeza/anhedonia que caracteriza a ésta) y la tristeza normal no patológica. Los límites de la DSU son difusos y delicados, ya que colindan con la normalidad, los trastornos de la personalidad y las depresiones no melancólicas.

La naturaleza de la DSU se ubica en una de las siguientes posibilidades: a) DSU como forma prodrómica, precursora de DM^{5,8,9}; b) DSU como forma residual de DM^{10,11}; y c) DSU en el contexto de fluctuaciones subclínicas de trastornos afectivos crónicos. En el presente trabajo nos centraremos especialmente en la primera posibilidad, si bien haremos referencia a la tercera, pero omitiremos las formas subsindrómicas que corresponden a cuadros residuales de DM, tras el tratamiento, por cuanto éste es un tema diferente y específico.

De cualquier forma, un primer obstáculo para el estudio de estas formas subumbrales lo constituyen las variaciones que se observan en la consideración diferente que se aplica para delimitar estos trastornos. En este sentido Pincus et al¹² (1999), sobre la base de datos MEDLINE, aíslan 36 referencias publicadas entre enero de 1991 y diciembre de 1995, en relación con DSU, DM, DBR y D mixta ansioso-depresiva (DAD). Se recogen definiciones muy diferentes para la Dm⁵, DSU⁵, DAD⁴ y DBR². Varían especialmente los síntomas, la presencia de humor depresivo/anhedonia, la duración del cuadro y la afección psicosocial.

Por otra parte, la prevalencia/mes en población general de síntomas depresivos en pacientes sin criterios de DM o DIST es elevada, tal como demostró el estudio ECA, efectuado con 8.717 sujetos¹³. El 19,6% reúne la suma de uno (12,5%), dos (3,8%), tres (1,8%) y cuatro o más (1,5%) síntomas depresivos. Como puede observarse, esta cifra, sensiblemente elevada, sobrepasa el 5% de

Correspondencia: Dr. J. Vallejo Ruiloba.
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España
Correo electrónico: 16401jmm@comb.es

prevalencia que se admite clásicamente para trastornos depresivos en población general.

Cuando la prevalencia de los cuadros depresivos no formales se establece separadamente por trastornos, la suma total es todavía más elevada¹²: Dm (2,2%-17%); Dm con trastorno del humor (5,9%) y Dm sin trastorno del humor (23,4%)⁵; DSU (8,4%)⁶; DBR (7,2%)³; D mixta AD (0,8%-11,7%)¹². Si eliminamos la Dm sin trastorno del humor, que pudiera corresponder a cuadros no patológicos, la suma de las demás afecciones depresivas menores asciende al 24,5% en la aproximación más prudente y al 50,2% si se contabilizan las prevalencias más elevadas. Es obvio que estas cifras son muy altas y sobrepasan en mucho las prevalencias que se barajaban clásicamente, sobre todo si se tiene en cuenta que en estas cifras no se incluyen las categorías formales: depresión mayor y distimia. La prudencia obliga a analizar estos datos, pues da la impresión de que estas cifras son exageradas y ofrecen un panorama desmesurado de la prevalencia real de los trastornos depresivos unipolares.

DEPRESIÓN SUBUMBRAL

Según el criterio de DSU definido por Judd et al⁶, la prevalencia de este trastorno es importante, si bien puede variar de unos trabajos a otros: el 4,6% prevalencia/mes y el 11,8% prevalencia/año¹³; el 3,9% prevalencia/mes (Judd et al, 1997). En población anciana las cifras de prevalencia de DSU son superiores: el 9,9%¹⁴; el 9,9%¹⁵; el 16,5%¹⁶. En esta población la situación de síntomas depresivos respalda la hipótesis del continuo de Hybels et al¹⁴ y supone que la DSU es una variante menor de depresión¹⁷. El estudio de Fergusson et al¹⁸ (2005) en adolescentes confirma, asimismo, la elevada prevalencia de DSU, el alto riesgo de evolución hacia depresión formal y suicidio y el concepto de continuidad en esta población.

A un año la prevalencia de la DSU en población general es también elevada: el 8,4%⁶. Cuando se analiza la evolución de estos cuadros tras un seguimiento prolongado, se aprecian datos significativos. En efecto, en el estudio Broadhead et al⁵, sobre 2.980 sujetos, a los 6 meses el 67% estaba asintomático y en la muestra de Judd et al¹⁹ el 48% permanece asintomático, frente a un 17% que se mantiene crónico como DSU. Cifras similares constata el trabajo de Kennedy et al²⁰, tras 10 años de seguimiento de depresiones mayores unipolares, que se mantienen asintomáticos el 52%, residuales el 20% y sin mejoría el 13%.

La evolución y los cambios de un subtipo depresivo a otro son frecuentes. En concreto, varios trabajos confirman que la DSU evoluciona frecuentemente hacia una

depresión mayor, lo cual se ha interpretado como un dato en favor de la dimensionalidad^{8,9,21-25}. Concretamente, en el estudio de Angst et al²⁶, tras 15 años de seguimiento, se observa que el 56% de los pacientes con DM inicialmente tenían DSU y, por el contrario, el 50% de los enfermos inicialmente con DM acabaron sufriendo DSU, todo lo cual confirma la escasa estabilidad diagnóstica que caracteriza estos cuadros. Ya con anterioridad, Akiskal et al²⁷ (1978) habían estudiado la evolución, tras 3-4 años, de 100 depresiones neuróticas. Sorprendentemente, el 18% evolucionó hacia un trastorno bipolar (especialmente tipo II) y un 22%, hacia una depresión unipolar melancólica. Escasos son los trabajos que contribuyen a predecir la evolución de DSU hacia cuadros más graves, como la DM. Historia familiar de depresión, presencia de enfermedades físicas crónicas y mucha sintomatología son los elementos predictores que detectan Cuijpers et al²² (2005), pero no disponemos de muchos datos.

En la línea de que la DM es un trastorno pleomórfico, Judd et al^{19,28-31} han analizado los cambios que se producen en la sintomatología depresiva, con el consiguiente cambio diagnóstico. Concretamente, al cabo de 1 año, sobre una muestra de 10.526 adultos, el 14% permanecía asintomático, el 5% de síntomas subumbrales cumple criterios de Dm y el 3%, de DM; el 28% de las DM continúa como DM y el 23% cambia a distimia, el 15% atenúa síntomas y pasa a Dm y el 20% atenúa síntomas y pasa a DSU.

De todos esos datos se desprende que el diagnóstico de DSU es poco firme y tiene escasa estabilidad, pues frecuentemente evoluciona hacia otras formas de depresión, especialmente DM.

En otro orden de cosas, cabe analizar la sintomatología que caracteriza la DSU. Insomnio (44,7%), cansancio (42%), pensamientos recurrentes de muerte (31%), trastornos de la concentración (22,7%), aumento de peso significativo (18,5%), pensamiento enlentecido (15,1%) e hipersomnia (15,1%) son los síntomas más prevalentes en la DSU, según Judd et al⁶. Como se puede observar, la mayoría son síntomas inespecíficos (insomnio, cansancio, trastornos de la concentración) y otros, más infrecuentes, forman parte de las depresiones atípicas (ganancia de peso, hipersomnia). De cualquier forma, la sintomatología de la DSU apenas se diferencia de la que caracteriza la Dm y la DM, si bien en esta última los síntomas son más intensos⁶. Nuevamente se deduce que la DSU supone un grado superficial y más leve de depresión, pero sin diferencias cualitativas con cuadros más graves.

Por otra parte, se ha conferido importancia diagnóstica al hecho de que la DSU conlleva una clara disfunción social. Algunos elementos confirman esta afirmación: a) evidente alteración de aspectos funcionales (dificultades

psicosociales, incidencia futura en la DM, abuso de sustancias, etc.)^{21,32}; b) la alteración psicosocial está más asociada a síntomas subumbrales que a trastornos depresivos formales³⁰; c) afección funcional con síntomas subumbrales igual a DM en algunos casos⁶, y d) la discapacidad depende del estado³¹.

Desde la perspectiva neurobiológica, la DSU y otras formas menores de depresión han tenido su confirmación a través de los trabajos de Akiskal et al^{33,34}, en los que se señala acortamiento de la LREM, aumento (%) de REM y distribución de REM en la primera mitad de la noche, elevados antecedentes familiares de trastornos afectivos y respuesta positiva a antidepresivos, así como privación de sueño, como datos significativos neurobiológicos de estos trastornos.

Finalmente, la respuesta terapéutica de la DSU está poco estudiada, pero apunta hacia una acción positiva de los ISRS a dosis moderadas³⁵. Sin embargo, sólo un tercio de los pacientes responde completamente al fármaco, lo cual supone una respuesta no superior a la que experimentan estas depresiones menores con placebo. Además, no existe ninguna evidencia de que la medicación antidepresiva tenga efectos profilácticos en estos casos³⁶.

La línea de la continuidad queda avalada por las similitudes entre la DSU, que ocuparía el nivel más atenuado de depresión, y el trastorno depresivo mayor (TDM) como afección depresiva de rango superior. Datos demográficos y clínicos, así como antecedentes familiares³⁷, datos epidemiológicos, demográficos y clínicos¹⁹, datos genéticos^{21,38}, datos neurobiológicos^{33,34}, aspectos funcionales³², curso¹⁰ y evolución de la DSU hacia TDM^{8,28} refuerzan la creencia de que DSU y TDM son variantes cuantitativas del mismo trastorno.

Las conclusiones en relación con la DSU y las depresiones unipolares (DU) en general han sido expuestas perfectamente por Judd²⁸ (1997): a) la DU es un trastorno pleomórfico del humor, que abarca varios subtipos depresivos, que mantienen continuidad de síntomas que se desplazan desde la sintomatología subumbral, la Dm, la distimia, la DM y la doble depresión, que son formas del mismo trastorno; b) la DSU y la DM representan subtipos clínicos comúnmente observados en el curso de la DU; c) la DSU, comparada con la no depresión, se asocia a grave disfunción psicosocial y rápidas recaídas, y d) la depresión psicótica no tiene relación de continuidad con la Dm y la DSU.

Así pues, el modelo dimensional parte del nivel sub-sindrómico y se desplaza hacia la Dm, la distimia, la DM y la doble depresión en un gradiente de intensidad.

Con todos los datos expuestos, cabe establecer que los principios básicos que subyacen al concepto de la depresión subumbral son los siguientes:

1. Realidad del trastorno. En otras palabras, se acepta que es una enfermedad que tiene realidad clínica.

2. Escasa estabilidad diagnóstica. Se producen fluctuaciones frecuentes entre las diferentes categorías que constituyen la depresión unipolar.

3. Los trastornos afectivos unipolares se conforman como categorías diferentes sólo cuantitativamente distintas, lo cual avala la dimensionalidad de estos trastornos.

4. Tal dimensionalidad está relacionada con la gravedad y la cronicidad del trastorno.

A continuación analizaremos cada uno de estos cuatro puntos básicos de la DSU, pues consideramos que el tema de los síntomas subumbrales es importante en la psiquiatría actual y merece una toma de postura crítica.

REFLEXIONES CRÍTICAS EN RELACIÓN CON LA DSU

A continuación analizaremos cada uno de los puntos básicos sobre los que se sustenta el concepto de DSU.

Realidad del trastorno

Respecto a las depresiones menores, y en concreto la DSU, se plantea su realidad como fenómeno mórbido o auténtica enfermedad. En un pasado no muy remoto, se consideraba que frente a una prevalencia en población general del 0,8% para los trastornos bipolares y de un 4-5% para las depresiones no bipolares, existía un 13-20% de síntomas depresivos que no constituían propiamente enfermedad³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, en la actualidad la prevalencia de los trastornos depresivos unipolares ha crecido notablemente, como hemos visto anteriormente, a costa de incluir como enfermedad síntomas que antes no se consideraba mórbidos y constitutivos de enfermedad.

La tipificación de enfermedad en este subgrupo de pacientes no es fácil de objetivar, ya que colinda con la tristeza normal y los trastornos de personalidad. Aspectos positivos y negativos conlleva esta laxitud en el diagnóstico de las depresiones. Por otra parte, puede ser positivo incluir en la enfermedad fenómenos que los hacen susceptibles de tratamiento y, por tanto, abordables terapéuticamente. Sin embargo, el riesgo es exagerar estos trastornos y alimentar unas cifras excesivas de prevalencia y una aproximación terapéutica irreal. Lo cierto es que en la medida en que nos alejamos de los síndromes depresivos formales y nos acercamos a zonas menos definidas de la enfermedad, la posibilidad de confusión, ambigüedad y error son mayores y se puede categorizar como mórbido un estado no patológico.

Escasa estabilidad diagnóstica

Ya hemos señalado las fluctuaciones diagnósticas que se producen en el campo de las depresiones unipolares y que se desplazan desde la DSU hasta la DM. Trabajos de seguimiento prolongado, como el de Angst et al⁴² y el de Judd et al¹⁰, de 15 y 12 años respectivamente, demuestran la falta de estabilidad diagnóstica. En el primero⁴² el 51% de DM y el 41% de depresión breve recurrente (DBR) cumplen otros criterios de subtipo depresivo durante el seguimiento; y en el segundo¹⁰ 9/10 pacientes experimentaron cambios de gravedad, y concretamente la Dm (27%) y la DSU (17%) eran niveles sintomáticos más frecuentes que la DM (15%) que es una categoría más formal.

Aparte del dato fundamental que son las fluctuaciones frecuentes de síntomas y categorías, otros datos demuestran directa o indirectamente la escasa estabilidad diagnóstica, como que la distimia no es una categoría independiente de la depresión mayor sino un precursor frecuente (80%) de ésta, al igual que la DSU; el solapamiento de Dm y DSU; la DSU como categoría residual de DM y la existencia de la doble depresión. Todos estos datos confirman el estatus heterogéneo y poco firme de este magma de fenómenos clínicos. Un hecho importante, que demuestra la escasa solidez de las categorías mencionadas, queda evidenciado por las insuficiencias que hay respecto a los criterios de DM y distimia, que en principio deberían ser sólidos porque constituyen el eje de las depresiones unipolares; sin embargo, como veremos, ambos trastornos están lejos de ser categorías estables:

1. Los criterios de TDM se cumplen en múltiples trastornos (ansiedad, somatomorfos, trastornos de la personalidad *cluster* B y C, fobias, trastorno obsesivo compulsivo, etc.), con el consiguiente aumento de la comorbilidad⁴³.

2. La distimia es una categoría poco sólida, con escasa delimitación del TDM y de los trastornos de personalidad⁴³⁻⁴⁵.

3. Los pacientes con distimia cumplen con frecuencia otros criterios del eje I⁴³.

4. La comorbilidad entre TDM y distimia es frecuente y, según algunos trabajos, alcanza el 80%^{43,46}, lo cual permite cuestionar la independencia de la distimia, que queda así sometida a una variante cuantitativa del TDM.

5. La distimia evoluciona frecuentemente hacia un TDM, que supone, por tanto, un trastorno más grave.

6. Desde el punto de vista clínico, es importante señalar que los síntomas que configuran los criterios de DM y distimia son casi todos inespecíficos y, excepto unos pocos del TDM (trastornos psicomotores, pensamientos recurrentes de muerte), el resto puede constataarse en muchas afecciones neuróticas y afectivas⁴³.

7. Los síntomas que configuran los criterios de TDM y distimia son los mismos, de forma que prácticamente

los seis ítems de la distimia se encuentran entre los nueve que constituyen el TDM. Sólo si se comparan muestras puras no comórbidas de DM y distimia se aprecian diferencias clínicas significativas⁴⁷.

8. La diferenciación biológica y de respuesta terapéutica entre distimia y DM es escasa⁴³.

En otra publicación ya hemos expuesto nuestra interpretación de estos hechos, que en esencia se refiere a que no hay diferencias de ningún orden entre DM y distimia, excepto cuando se comparan muestras puras, pero en este caso las diferencias vienen dadas no por la esencia de ambas afecciones, sino por la contaminación de melancolías en el contexto de las DM^{43,48}. Es, pues, la melancolía lo que establece distancia con la distimia y confiere a la clasificación de las depresiones unipolares un orden lógico y sólido.

En otro lugar hemos expuesto ampliamente la consistencia de la melancolía, como un trastorno configurado por un constructo homogéneo de síntomas, bases biológicas precisas (anomalías TSD, elevado cortisol, acortamiento LREM, disminución de la respuesta somatotrópica a la clonidina, desregulación de los relojes internos, anomalías psicomotrices, afección de los receptores plaquetarios de 5-HT e imipramina, anomalías del córtex prefrontal y GB), respuesta específica a ADT y TEC, escasa respuesta a tratamientos psicosociales y nula respuesta a placebo⁴⁸. Otras revisiones recientes confirman la solidez de esta categoría frente a otros trastornos afectivos⁴⁹, lo cual replantea que la clasificación de las depresiones unipolares debería establecerse por la melancolía y otros trastornos no melancólicos, en vez de la actual basada en depresión mayor o distimia.

Por otra parte, nuestros datos personales confirman la estabilidad diagnóstica de la melancolía, ya que, sobre una muestra de 157 melancólicos y un seguimiento de 11 años, sólo un 18% cambia de diagnóstico, la mayor parte, como es lógico, a trastorno bipolar.

Así pues, la falta de estabilidad de las depresiones unipolares surge cuando se toman como base las actuales categorías (depresión mayor y distimia), con las subsiguientes subcategorías (Dm, DSU, doble depresión), pero no cuando se valora la melancolía, que es una categoría tremendamente sólida y estable. Sólo las depresiones no melancólicas cumplen los criterios de dimensionalidad y escasa estabilidad que se han establecido en los últimos años para las depresiones unipolares.

Dimensionalidad de los trastornos afectivos unipolares

Un gran dimensionalista como Kendell⁵⁰ (1976) ya se pronunció hace casi tres décadas en favor del continuo,

cuando afirmó que “las fronteras entre depresión y tristeza, entre depresión y ansiedad, entre psicosis afectivas y esquizofrenia y entre depresión recurrente y trastorno de personalidad son arbitrarias y poco definidas”. Por otra parte, numerosos trabajos parecen confirmar desde distintos ámbitos la dimensionalidad de los trastornos afectivos^{9,10,14,16,18,19-21,23,24,26,28,29,33,37,38,51-54}. Sin embargo, la continuidad de estos trastornos sólo es evidente cuando se utiliza la clasificación actual americana (DSM), puesto que las insuficiencias clínicas que antes hemos apuntado impiden detectar límites categoriales precisos. Defendemos, por el contrario, que la dimensionalidad sólo está presente en los trastornos afectivos no melancólicos, pues entre éstos y la melancolía existe una frontera clara y, a su vez, la melancolía corresponde a una enfermedad no dimensional, sino categórica. Así pues, las clasificaciones descriptivas atóricas, como el DSM, propician la dimensionalidad, mientras que las viejas clasificaciones europeas etiológicas (depresión endógena o depresión no endógena) facilitan la categorización.

Desde la perspectiva de la clínica y de la investigación, cabe señalar que: *a)* la clínica de las actuales categorías es imprecisa y fluctuante, frente a la homogénea que se observa en la melancolía; *b)* el curso y la evolución de las categorías actuales son erráticos, con evoluciones imprecisas que se desplazan hacia cuadros asintomáticos u otros graves como la DM, mientras que la melancolía es mucho más predecible; *c)* entre las actuales categorías no se aprecian diferencias neurobiológicas, mientras que si se considera el criterio de melancolía las diferencias son notables⁴⁸; *d)* los cuadros residuales con los actuales criterios alcanzan el 30%^{11,33}, mientras que las melancolías residuales sólo llegan al 6% según nuestros datos⁵⁵; *e)* la respuesta terapéutica con los actuales criterios es inespecífica, mientras que con los criterios categóricos clásicos se observan claras diferencias, de forma que las melancolías responden mejor a los ADT y la TEC⁵⁶, en tanto que las depresiones no melancólicas responden más a los nuevos AD (ISRS y otros), y *f)* la respuesta a placebo con los nuevos criterios es elevada (30%-40%), en tanto que la respuesta a placebo de la melancolía y las depresiones psicóticas es casi nula⁴⁸.

La dimensionalidad está en relación con la gravedad y la cronicidad del trastorno

En general, los defensores de la dimensionalidad de las depresiones unipolares consideran que la frecuencia de una u otra categoría depresiva está en función de la gravedad, de tal forma que el lugar más superficial está ocupado por la DSU y la Dm, seguido de la distimia y,

finalmente, en las zonas de más gravedad, encontramos la DM y la doble depresión. Según la intensidad del trastorno, la depresión se desplaza de un subtipo a otro, de manera que la pertenencia a una u otra categoría depende de la gravedad clínica del momento o de la cronicidad del cuadro (distimia), sin que la naturaleza de la depresión influya decisivamente.

Esta posición, que viene avalada por las fluctuaciones que con el correr del tiempo experimentan estos cuadros, con el consiguiente cambio de diagnóstico, parece razonable, pero si se tiene en cuenta dos puntos: *a)* la gravedad es un concepto impreciso, que depende de la perspectiva desde la cual se aborda; ocasionalmente corresponde a un criterio clínico, mientras que en otras ocasiones implica un punto de vista psicométrico (fluctuaciones en el HDS), el lugar de análisis (hospitalización) o el tipo de depresión (melancolía), y *b)* el criterio de gravedad es más débil que el etiológico que valora la depresión según su pertenencia a la melancolía o a la no melancolía, de forma que la valoración de la gravedad y la dimensionalidad sólo puede aceptarse para las depresiones no melancólicas, claramente diferenciadas de las melancolías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1921.
2. Kielholz P. Masked depression. Berna: Hans Huber Publ; 1973.
3. Angst J. Recurrent brief depression. A new concept of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23:63-6.
4. Skodol A, Schwartz S, Dohrenwend B, Levav I, Shrout P. Minor depression in a cohort of young adults in Israel. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:542-51.
5. Broadhead W, Blazer D, George L, Tse L. Depression disability days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA*. 1990;264:2524-8.
6. Judd L, Rapaport M, Paulus M, Brown J. Subsyndromal symptomatic depression: A new mood disorder? *J Clin Psychiatry*. 1994;55 (Suppl 4):S18-28.
7. Akiskal H, Weise R. The clinical spectrum of so-called “minor depressions”. *Am J Psychother*. 1992;1:9-22.
8. Horwath E, Johnson J, Klerman G, Weissman M. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:817-23.
9. Cuijpers P, Smit F. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:325-31.
10. Judd L, Akiskal H, Maser J, Zeller P, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:694-700.
11. FAVA G. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med*. 1999;29:47-61.
12. Pincus H, Davis W, McQueen L. Subthreshold mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other brand names. *Br J Psychiatry*. 1999;174:288-96.
13. Regier D, Boyd J, Burke J, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:977-86.

14. Hybels C, Blazer D, Pieper C. Toward a threshold for subthreshold depression: An analysis of correlates of depression by severity of symptoms using data from and elderly community sample. *Gerontologist*. 2001;41:357-65.
15. Lyness J, King D, Cox Ch, Yoediono Z, Caine E. The importance of subsyndromal depression in older primary care patients: prevalence and associated functional disability. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:647-52.
16. Geiselmann R, Linden M, Helmchen H. Psychiatrists diagnoses of subthreshold depression in old age: frequency and correlates. *Psychol Med*. 2001;31:51-63.
17. Geislmann B, Bauer M. Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction. *Comprehensive Psychiatry*. 2000;41 Suppl 1:32-8.
18. Fergusson D, Horwood J, Ridder E, Beautrais A. Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:66-72.
19. Judd L, Akiskal H, Paulus M. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1997;45:5-18.
20. Kennedy N, Abbott R, Paykel E. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10 year follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2004;184:330-6.
21. Lewinsohn P, Klein D, Durbin E, Seeley J, Rohde P. Family study of subthreshold depressive symptoms: risk factor for MDD? *J Affect Disord*. 2003;77:149-57.
22. Cuijpers P, Smit F, Willemse G. Predicting the onset of major depression in subjects with subthreshold depression in primary care: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111:133-8.
23. Murphy J, Nierenberg A, Laird N, Monson R, Sobol A, Leighton A. Incidence of major depression: prediction from subthreshold categories in the stirling County Study. *J Affect Disord*. 2002;68:251-9.
24. Solomon A, Haaga D, Arnow B. Is clinical depression distinct from subthreshold depressive symptoms? A review of the continuity issue in depression research. *J Nerv Ment Dis*. 2001;180:498-506.
25. Sadek N, Bona J. Subsyndromal symptomatic depression: A new concept. *Depression Anxiety*. 2000;12:30-9.
26. Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affects Disord*. 1997;45:31-40.
27. Akiskal H, Bitar A, Puzantian V, Rosenthal T, Walker P. The nosological status of neurotic depression: A prospective three-to-four year examination in light of the primary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:756-66.
28. Judd L. Pleomorphic expressions of unipolar depressive disease: summary of the 1996 CINP President's Workshop. *J Affect Disord*. 1997;45:109-16.
29. Judd L, Schettler P, Akiskal H. The prevalence clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am*. 2002;25:685-98.
30. Johnson J, Weissman M, Klerman G. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*. 1992;267:1478-83.
31. Judd L, Akiskal H, Zeller P, et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:375-80.
32. Judd L, Paulus M, Wells K, Rapaport M. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry*. 1966;153:1411-7.
33. Akiskal H, Judd L, Gillin J, Lemmi H. Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms. *J Affect Disord*. 1997;45:53-63.
34. Akiskal H, Lemmi H, Yarevanian B, King D, Bellvomini J. The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: a study of 81 depressed outpatients. *Psychiatry Res*. 1982;7:101-10.
35. Rapaport M, Judd L. Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affects Disord*. 1998;48:227-32.
36. Schotte K, Cooper B. Subthreshold affective disorders: a useful concept in psychiatric epidemiology? *Epidemiol Psychiatr Soc*. 1999;8:255-61.
37. Sherbourne C, Wells K, Hay R, Rogers W, Burnam A, Judd L. Subthreshold depression and depressive disorders: clinical characteristics of general medical and mental health speciality outpatients. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1777-84.
38. Kendler K, Gardner Ch. Boundaries of major depression: An evaluation of DSM -IV criteria. *Am J Psychiatry*. 1998;155:172-7.
39. Boyd J, Weissman M. Epidemiology. En: Paykel E, editor. *Handbook of Affective Disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982.
40. Hirschfeld R, Cross CH. Epidemiology of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:35-46.
41. Charney E, Weissman M. Epidemiology of depressive and manic syndromes. En: Georgotas A, Cancro R, editores. *Depression and mania*. New York: Elsevier; 1988.
42. Angst J, Sellaro R, Merikangas K. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry*. 2000;41 Suppl 2:39-47.
43. Vallejo J, Menchon JJ. Distimia y otras depresiones no melancólicas. En: Vallejo J, Gasto C, editores. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*, 2.^a ed. Barcelona: Masson; 2000.
44. Kocsis J, Markowitz J, Prien R. Comorbidity of dysthymic disorder. En: Maser J, Cloninger C, editores. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: APA; 1990.
45. López Ibor JJ, Frances A, Jones C. Dysthymic disorder: a comparison of DSM IV and ICD 10 and issues in differential diagnosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1944;89 Suppl 383:12-8.
46. Keller M, Klein D, Hirschfeld R. Result of the DSM-IV Mood Disorders Field Trial. *Am J Psychiatry*. 1995;152:843-9.
47. Klein D, Kocsis J, Cullough J, et al. Symptomatology in dysthymic and major depression disorder. En: Keller M, editor. *Mood disorders*. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19: 41-53.
48. Vallejo J. Melancolía. En: Roca M et al, editores. *Trastornos del humor*. Madrid: Panamericana; 1999.
49. Leventhal A, Rehm L. The empirical status of melancholia: implications for psychology. *Clin Psychol Rev*. 2005;25: 25-44.
50. Kendell R. The classification of depression: A review of contemporary confusion. *Br J Psychiatry*. 1976;129:15-28.
51. Cox B, Enns M, Larsen D. The continuity of depression symptoms: use of cluster analysis for profile identification in patient and student samples. *J Affect Disord*. 2001;65:67-73.
52. Enns M, Cox B, Borger S. Correlates of analogue and clinical depression: a further test of the phenomenological continuity hypothesis. *J Affect Disord*. 2001;66:175-83.
53. Kessler R, Zhad S, Blazer D, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the national comorbidity survey. *J Affect Disord*. 1997;45: 19-30.
54. Lewinsohn P, Solomon A, Seeley J, Zeiss A. Clinical implications of subthreshold depressive symptoms. *J Abn Psychology*. 2000;109:345-51.
55. Urretavizcaya M. Curso clínico en depresiones endógenas [tesis doctoral]. Barcelona; 2004.
56. Vallejo J, Urretavizcaya M. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la melancolía. *Psiquiatr Biol*. 1998;5:193-201.