

Respuestas temprana e intermedia como factores de predicción de la eficacia de los antidepresivos

Carlos Berlanga,* Alejandro Caballero,* Rogelio Apiquián*

Recepción: 8 de enero de 2001; aceptación: 9 de marzo de 2001

Resumen

Una de las limitaciones más importantes en el tratamiento farmacológico de la depresión mayor es la predicción de respuesta. El problema se ha abordado desde el punto de vista biológico y clínico. El primero ha producido información limitada y con pocas posibilidades de generalización. En cuanto al clínico, uno de los indicadores más útiles ha sido la determinación de la mejoría en periodos tempranos del tratamiento. Un inicio de mejoría durante las primeras semanas predice una buena respuesta a largo plazo. En el presente estudio nos propusimos identificar el nivel de recuperación parcial a un tratamiento con antidepresivos en un grupo de sujetos con depresión mayor. Correlacionamos el grado de respuesta en las semanas dos, cuatro y seis de tratamiento con la condición clínica al final de las semanas ocho y 12. De acuerdo con los resultados, la ausencia de mejoría a las semanas cuatro y seis, predijo falla terapéutica al final de las semanas ocho y 12 de tratamiento. Por otra parte, la mejoría temprana robusta predijo una adecuada respuesta final. Estos hallazgos indican que si un paciente no tiene una mejoría suficiente después de un mes o de un mes y medio de tratamiento, éste debe ser revalorado para modificarlo.

Palabras clave: Depresión, tratamiento farmacológico, predicción de respuesta.

Summary

An important limitation in the treatment of depression is the lack of reliable factors for predicting treatment response. Most of these factors have been related to biological and clinical aspects. A clinical aspect that has proved to reasonably predict long-term efficacy is early response. An adequate early response predicts a good outcome at the long term. The purpose of this study was to quantify the proportion of patients who show no response to a fixed dose of antidepressants after 2, 4, and 6 weeks of treatment, and then respond by week 8. Additionally, a subgroup of patients was followed using the same methodology until 12 weeks of treatment. A lack of response by weeks 4 and 6 predicted a final lack of response both at weeks 8 and 12 of treatment. Alternatively, a robust response as early as week 2 predicted a good response by the end of the two treatment periods. These findings should help clinicians reevaluate treatment when finding no response after 4 or 6 weeks of treatment.

Key words: Depression, pharmacologic treatment, predictive factors.

*División de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Berlanga, Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México. Tel. 5655 7101 Ext. 345, Correo electrónico: cisnerb@imp.edu.mx

Introducción

Desde la introducción de los fármacos con acción antidepresiva en la práctica de la psiquiatría clínica hace ya casi 50 años, constantemente se ha observado un retardo en la aparición de la respuesta terapéutica. Prácticamente todos los antidepresivos en uso actual requieren de un periodo no menor a dos semanas para generar un efecto suficiente en términos de reducción de síntomas.¹ Este periodo de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de la mejoría clínica tiene consecuencias principalmente en dos aspectos: por una parte, los pacientes continúan presentando síntomas con el riesgo que esto representa, al grado que muchos deciden abandonar el medicamento por considerarlo ineficaz. El segundo aspecto tiene que ver con la decisión terapéutica; el clínico muchas veces enfrenta la interrogante de cuándo es el momento adecuado para modificar el tratamiento ya sea intentando un medicamento diferente o agregando otro compuesto para potencializar el efecto del primero. El suspender un medicamento antes de tiempo puede privar al individuo del beneficio de un efecto terapéutico que podría presentarse en un plazo más largo de tratamiento. Por otra parte, la administración del medicamento por un periodo mayor también puede ser inconveniente si no se va a obtener ningún beneficio extra y sólo mantiene al paciente con el cuadro activo innecesariamente. Los estudios clínicos reportados en la literatura que intentan resolver esta problemática generan información con un alto grado de controversia. Si bien existe consenso en cuanto a que un buen intento farmacológico con antidepresivos no debe ser menor de cuatro semanas, los límites de espera mínimo y máximo no se han delimitado claramente.² Algunos investigadores consideran que si no hay respuesta no se justifica extender el tratamiento más allá de cuatro semanas³ y otros autores recomiendan mantener este período hasta 12 semanas.⁴ Por otra parte, un análisis de preferencias de tratamiento en el manejo cotidiano de la depresión por un grupo extenso de clínicos mostró que cuando no se observa respuesta en el término de un mes la mayoría opta por modificar el tratamiento.⁵

Un intento alternativo de solución al problema es la búsqueda de factores predictivos de la respuesta

antidepresiva. El encontrar elementos que anticipen la reacción del paciente a un manejo determinado, redundaría en beneficios tales como seleccionar la medicación adecuada con mayores posibilidades de éxito, o bien administrarla durante el tiempo suficiente para que aparezca el efecto deseado. En los últimos años se ha publicado un número considerable de artículos sobre factores de predicción de respuesta antidepresiva. Éstos se enfocan principalmente a dos categorías de predictores: 1) los biológicos y 2) los clínicos y demográficos. Con respecto a los primeros, la prueba de supresión con dexametasona fue un área de gran interés durante mucho tiempo. Si bien en un principio se consideró que una supresión normal predecía una buena respuesta terapéutica,⁶ esto no pudo ser confirmado,⁷ por lo que en la actualidad este predictor biológico debe tomarse con cautela. Lo mismo se ha encontrado con otros marcadores biológicos de respuesta tales como los metabolitos 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)⁸ o el ácido 5-hidroxiindo-lacético (5-HIAA) en fluidos biológicos.⁹ Así también ha sucedido con la determinación de la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) en plaquetas o el uso de sustancias de reto para inducir respuesta hormonal como el caso de la hormona liberadora de tirotropina¹⁰ o con el uso de anfetaminas.¹¹

Por lo que respecta a los factores clínicos y demográficos, se han considerado como predictivos de buena respuesta: menor número de episodios previos,¹² duración reducida del episodio índice,¹³ ausencia de ideas delirantes,¹⁴ nivel educativo alto,¹⁵ edad de inicio temprana¹⁶ y presencia de factores de endogenicidad,¹⁷ entre otros. Sin embargo, estos hallazgos no han sido concluyentes como para promover la generalización de dichos predictores. No obstante, a lo largo del tiempo se ha señalado consistentemente que aquellos pacientes que muestran mejoría sustancial durante los primeros siete a 14 días de tratamiento, tienen mayores posibilidades de lograr una remisión completa del cuadro a largo plazo.¹⁸ De hecho, el factor que se ha delineado como de mayor importancia para predecir la evolución futura de las manifestaciones psicopatológicas ha sido el nivel de respuesta durante las primeras semanas de tratamiento.

En base a estos aspectos y tomando en consideración con un buen número de pacientes deprimidos evaluados en nuestra institución por medio

de diversos estudios farmacológicos con antidepresivos, decidimos determinar si las condiciones sintomáticas durante las primeras semanas de tratamiento pudiesen distinguir entre aquellos que respondieron al término del tratamiento y los que finalmente no lo hicieron. Para lograr este objetivo analizamos a todos los pacientes que fueron tratados con los mismos fármacos y con un procedimiento similar, de tal manera que pudiesen ser comparables entre sí. Se consideró que ocho semanas sería el tiempo suficiente de tratamiento para evaluar la respuesta clínica tal como se ha hecho en otros estudios reportados, sin embargo tuvimos la oportunidad de seguir a una submuestra de pacientes hasta completar las 12 semanas y evaluar sus condiciones, lo cual, hasta donde es de nuestro conocimiento aún no ha sido reportado en otros estudios.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio comparativo a un total de 80 pacientes considerados como elegibles para los fines del presente análisis. La muestra se obtuvo de una base de 120 sujetos que participaron en dos ensayos clínicos farmacológicos prospectivos con seguimiento suficiente: 1) con la utilización de dos fármacos, fluoxetina (FLX) y nefazodona (NFZ); y 2) sólo con FLX. Las condiciones basales de los pacientes fueron similares: todos tuvieron un episodio depresivo mayor de acuerdo a los criterios considerados en la cuarta versión del Manual de Diagnóstico y Estadística de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV).¹⁹ Tenían suficiente gravedad con calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton (EDH) en su versión de 17 reactivos²⁰ y habían suspendido cualquier tipo de tratamiento antidepresivo por lo menos durante las dos semanas previas a su ingreso a los estudios. También se identificó el número de sujetos que tenían otro padecimiento psiquiátrico asociado a la depresión, o bien un trastorno de la personalidad. Durante el proceso de selección, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación médica que incluía exámenes básicos de laboratorio y un electrocardiograma, con el fin de descartar cualquier condición patológica general no estabilizada que fuera una contraindicación para el uso de antidepresivos, o que influyera para la evaluación del efecto antidepresivo. La asignación de los tratamientos fue al azar y el procedimiento de evaluación fue de tipo doble ciego. Se realizaron evaluaciones el día del inicio y posteriormente al final de las semanas dos, cuatro, seis y ocho de tratamiento, además un subgrupo de 49 sujetos se evaluó al final de la semana 12. En cada evaluación se aplicaron diversas escalas de gravedad de sintomatología, que incluían a la EDH, además de escalas para determinar efectos secundarios y condiciones generales de cada paciente. Para la determinación del efecto antidepresivo, se tomó en el caso de este trabajo, la calificación de la EDH. Todos los investigadores clínicos participantes en el protocolo recibieron un entrenamiento previo para estandarizar la forma de aplicación y unificar criterios de evaluación de las escalas clínicas. Para los propósitos del presente estudio solamente se consideraron aquellos pacientes que contaban con el total de los datos; sin embargo, cuando se carecía de información en alguna de las evaluaciones intermedias, se aplicó el sistema de acarreo de la última información (AUI) que consiste en trasladar los datos del último periodo evaluado al periodo en el cual éstos no existían. Los sujetos que abandonaron el estudio antes de finalizar, por cualquier razón, fueron considerados como no respondedores e incluidos en el análisis.

La intensidad de la maniobra terapéutica fue igual para todos los sujetos, y se estableció en función de la dosis administrada y de la comprobación de la adherencia al tratamiento. El promedio de dosis utilizada fue de 18.5 mg/día de FLX y de 400 mg/día de NFZ. La adherencia terapéutica se determinó por el método de conteo de cápsulas entre periodo y periodo de evaluación. Al comparar estos parámetros entre los pacientes respondedores y los no respondedores, no se encontraron diferencias significativas. Tampoco existieron diferencias cuando se comparó la predicción de respuesta entre los dos fármacos por separado.

Se determinó la condición de los pacientes en las semanas ocho y 12 (condición final) y se examinó la relación entre las categorías de respuesta en las semanas dos, cuatro, seis y ocho (esta última sólo en el caso de los sujetos que completaron 12 semanas). Para definir las categorías de respuesta en los periodos intermedios de evaluación, se

Se determinó la condición de los pacientes en las semanas ocho y 12 (condición final) y se examinó la relación entre las categorías de respuesta en las semanas dos, cuatro, seis y ocho (esta última sólo en el caso de los sujetos que completaron 12 semanas). Para definir las categorías de respuesta en los periodos intermedios de evaluación, se

consideró como falta de respuesta una reducción igual o menor 20 % de la puntuación basal de la EDH, respuesta parcial a una reducción entre 21 y 50 % y respuesta completa a una reducción mayor al 50 %, tal y como se ha establecido en otros estudios.²¹ Por otra parte, con el fin de determinar la diferencia entre respuesta y remisión del cuadro clínico, se consideró en estado de remisión a aquellos pacientes con una calificación final de la EDH por debajo de los 10 puntos.

Para cada una de las evaluaciones intermedias se determinó su relación con la condición final y su posibilidad de predecir respuesta terapéutica. El análisis estadístico de predicción se efectuó utilizando la prueba de McNemar para cambios utilizando los datos de correlación antes y después.²² Se calcularon las razones de momios para los respondedores (reducción de calificación global de la EDH > 50%) y los no respondedores (reducción de la calificación global de la EDH < 20%).

Resultados

En los 80 pacientes deprimidos incluidos en el presente estudio, predominaron los sujetos del sexo femenino, con una distribución de 57 mujeres y 23 hombres, lo cual es esperable de acuerdo a los datos que se encuentran en la prevalencia del trastorno en la población general. El promedio ($\bar{x}$) de edad de la muestra $\pm$ la desviación estándar (D.E.) fue de 42.3 ± 6.7 años y el $\bar{x} \pm$ D.E. de la calificación basal de la EDH fue de 24.3 ± 8.6 puntos, lo cual indica la presencia de sujetos con gravedad importante del cuadro depresivo. La eficacia y seguridad de ambos fármacos fue muy similar, no se encontraron diferencias importantes por lo cual la eficacia comparativa, tomando en cuenta la mejoría temprana como factor predictor de respuesta, no varió entre los dos tratamientos; estos datos fueron reportados previamente por nuestro grupo.²³ Del total de pacientes, 20% (16 sujetos) presentaba un trastorno asociado en comorbilidad: nueve reunían criterios diagnósticos para el trastorno de ansiedad generalizada, cuatro para el de fobia social y tres para el de agorafobia sin crisis de angustia, todos como diagnósticos secundarios en predominio al de depresión.

En las semanas dos, cuatro, seis y ocho de tratamiento las calificaciones de la EDH ($\bar{x} \pm$ D.E.) fueron 19.6 ± 5.7 , 15.4 ± 5.4 , 10.14 ± 6.2 y 9.0 ± 5.9 respectivamente. Por lo tanto el porcentaje promedio de decremento a partir de la calificación basal en la EDH en cada uno de estos periodos fue de 19.4 %, 36.7 %, 57.3 % y 63.2 %, lo cual indica una buena respuesta general del grupo al tratamiento farmacológico recibido. La probabilidad condicional de respuesta (reducción de la calificación de la EDH mayor 50%) a la semana ocho, dados los distintos grados de mejoría en las semanas dos, cuatro y seis se encuentra descrita en el cuadro I. Como puede observarse, 12.5 % de los sujetos que tuvieron una mejoría menor al 20 % y 55.5 % de los que tuvieron una mejoría de entre 20 y 50 % a la semana seis de tratamiento, terminaron siendo clasificados como respondedores al final de la octava semana. También 88.8% de los pacientes que a la semana seis tuvieron una reducción mayor al 50 %, se consideraron respondedores después de ocho semanas. Tomando en cuenta el grado de mejoría a la semana dos, encontramos que de los clasificados con una mejoría menor al 20%; 45% terminó respondiendo a la octava semana, de los pacientes clasificados con una mejoría mayor a 20 pero menor a 50%; 80.5% finalizaron como respondedores y 95.8% de los clasificados con una mejoría mayor a 50% en esa etapa, se mantuvieron así. Este último dato fue notoriamente significativo de acuerdo a la prueba de contraste para cambios. De esta manera se puede establecer estadísticamente que la probabilidad que tiene un paciente de responder después de ocho semanas de tratamiento habiendo respondido a la segunda semana, es 10 veces mayor en comparación con el que en este periodo no hubo respondido.

La tasa de respuesta antidepresiva de los deprimidos que mantuvieron su tratamiento a lo largo de 12 semanas consecutivas mostró resultados parecidos a los encontrados con un periodo menor de tratamiento (Cuadro II). De esta manera, sólo 20% de los que en la semana ocho mejoraron menos de 20% se clasificaron como respondedores al final de la semana 12, mientras que 40 y 96.5 % de los que mejoraron en ese mismo periodo entre el 20 y 50% y más de 50% respectivamente, fueron finalmente considerados como respondedores. Si se toma

Cuadro I. Tasa de respuesta antidepressiva a la semana ocho de tratamiento y su relación con la mejoría encontrada en las semanas dos, cuatro y seis (N= 80)

Nivel de mejoría de acuerdo al porcentaje de reducción en la EDH+	Semana 2 Responden a la semana 8			Semana 4 Responden a la semana 8			Semana 6 Responden a la semana 8		
	N	N	%	N	N	%	N	N	%
< 20 %	20	9	45	7	3	42.8	8	1	12.5
21 a 50 %	36	29	80.5	32	19	59.3	18	10	55.5
> 50 %	24	23	95.8*	41	37	90.2 [†]	54	48	88.8**

+EDH = Escala de Depresión de Hamilton

*p<0.001 (Contraste McNemar para cambios)

[†]p=0.000 1 (Contraste de McNemar para cambios)

**p< 0.05 (Contraste de McNemar para cambios)

como periodo de análisis de mejoría a las dos semanas de tratamiento, encontramos como dato importante que 100% de los sujetos que tuvieron una respuesta mayor 50% finalizaron como respondedores al término de 12 semanas.

Con el fin de determinar si hubo diferencias utilizando la estrategia del procedimiento AUI, se hizo un análisis por separado entre los sujetos que completaron todas sus evaluaciones y aquéllos con evaluaciones incompletas. Este análisis parcial de los dos grupos no demostró diferencias significativas entre ambas muestras por lo que se concluyó que dicho procedimiento no generó modificaciones en los resultados finales del estudio. Finalmente, se cuantificó el número de sujetos respondedores al término de ambos periodos de tratamiento, que también fueron considerados en estado de remisión, encontrándose que a esta condición correspondieron 89 y 91% del total de respondedores para ambos periodos respectivamente.

Discusión

Los datos obtenidos en el presente trabajo confirman la evidencia encontrada en estudios similares previos.²⁴ La falta de respuesta a una dosis constante de estos antidepressivos después de cuatro y seis semanas de administración, es altamente predictiva de falla terapéutica tanto a las 8 como a las 12 semanas de tratamiento. De los

pacientes que obtuvieron una mejoría menor a 20 % después de las semanas cuatro y seis, solamente 33.3 y 20% de ellos lograron responder al final de la octava semana, esto sugiere que una nula respuesta en estas etapas del tratamiento justifica el no continuar con el mismo manejo. En estas condiciones se requiere ajuste de dosis o modificación del enfoque terapéutico. Por lo que respecta a los respondedores parciales, es decir de aquellos que presentaron una mejoría entre 20 y 50% al final de la cuarta y sexta semanas, un poco más de la mitad respondió a la octava semana; indicando que una respuesta parcial en estas etapas representa una posibilidad intermedia de poder responder al final de dos meses de tratamiento. El clínico deberá considerar este aspecto junto con las condiciones generales del paciente, para decidir si se requiere o no modificar el tratamiento. En cuanto a los respondedores parciales al final de la segunda semana, es difícil generar una opinión sobre qué determinación tomar, sin embargo, lo más aconsejable es extender el tiempo de espera, a menos que existan condiciones adversas del cuadro (como riesgo suicida por ejemplo) que indiquen lo contrario. La extensión del tratamiento a 12 semanas no cambia substancialmente estos hallazgos. Así, si más de la mitad de los respondedores parciales en las semanas cuatro y seis respondieron al final de la semana 12, llama la atención que el porcentaje se reduce por debajo de la mitad al término de la semana ocho (40 %). Probablemente esto se deba

Cuadro II. Tasa de respuesta antidepresiva a la semana 12 de tratamiento y su relación con la mejoría encontrada en las semanas dos, cuatro, seis y ocho (N = 49)

Semana 2				Semana 4			Semana 6			Semana 8		
Responden a la Sem 12				Responden a la Sem 12			Responden a la Sem 12			Responden a la Sem 12		
Nivel de mejoría de acuerdo al porcentaje de reducción en la EDH+												
	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
< 20 %	15	7	46.6	6	2	33.3	5	1	20	5	1	20
21 a 50%	19	15	78.9	17	11	64.7	12	6	50	15	6	40
>50	15	15	100	26	25	96*	32	31	96*	29	28	96*

+ EDH = Escala de Depresión de Hamilton EDH = Escala de Depresión de Hamilton
*p= 0.031 (Contraste McNemar)

a que la extensión de un tratamiento parcialmente eficaz, no brinde beneficios mayores y que por el contrario, con el tiempo, pueda reducirse el nivel de la mejoría obtenida.

Por contraste una mejoría robusta temprana predice, con altas posibilidades, una recuperación total al final del tratamiento. Bajo esta perspectiva, un elevado número de pacientes con una mejoría mayor a 50% en la segunda semana de tratamiento fue clasificado como respondedor tanto al final de la semana ocho (94.5%), como al final de la semana 12 (100%). Esta predicción de respuesta es similar a la encontrada con el uso de tricíclicos²⁵ o con otro tipo de antidepresivos en diversas poblaciones de sujetos deprimidos.¹⁸ También es similar a la reportada por un estudio reciente metodológicamente parecido al nuestro, que concluye que más de la mitad de los pacientes que respondieron a la fluoxetina iniciaron este estatus de condición de respuesta en la semana dos, y 75% iniciaron su condición de respuesta en la semana cuatro.²¹ Adicionalmente, este estudio tampoco encuentra ningún predictor de respuesta en las condiciones clínicas basales de los pacientes. En nuestro estudio la mejoría por arriba de 50% a lo largo del tratamiento fue razonablemente estable. En las semanas dos, cuatro y seis respondieron 95.5, 90.2 y 88.8 % de los pacientes respectivamente y continuaron así hasta el final de la octava semana. El 100, 96, 96 y 96 % de los pacientes que respondieron en

las semanas dos, cuatro, seis y ocho lo hicieron también al final de la semana 12. Esto sugiere una mínima participación del efecto placebo y difiere de otro estudio que identifica que a lo largo del tratamiento se reduce el efecto real de los fármacos antidepresivos.²⁶

En forma global los datos encontrados indican que si los pacientes tratados con una dosis fija de FLX o NFZ no muestran mejoría después de cuatro a seis semanas de tratamiento, no se justifica continuar el tratamiento. En ese momento el clínico tendrá que decidir si incrementa la dosis, cambia de antidepresivo o agrega un agente potencializador, como el carbonato de litio, la triyodotironina, el metilfenidato, o intenta el uso combinado de dos antidepresivos. Esta decisión deberá estar fundamentada en las condiciones generales del paciente, como: el número y gravedad de síntomas presentes, la tolerancia al fármaco, la presencia de efectos colaterales y, no en pocas ocasiones, el costo económico del mismo. Estos datos pueden ser extrapolados a otros antidepresivos similares. Cabe señalar que al comparar el inicio de la respuesta antidepresiva entre aquellos pacientes que no tenían ningún otro padecimiento asociado en comorbilidad a la depresión, con aquellos que sí la tenían, no se encontraron diferencias significativas, mostrando que la presencia de comorbilidad no modifica el inicio de la respuesta terapéutica.

En conclusión, nuestros datos confirman lo reportado en otros estudios, y lo que hace cotidianamente el clínico en una práctica farmacológica juiciosa. La respuesta antidepresiva temprana tiene un importante valor predictivo y la falta total de respuesta después de un periodo de cuatro a seis semanas es indicativo de la necesidad de modificar el tratamiento. Es probable que nuestros datos difieran de otros, porque la comparación se llevó a cabo con un procedimiento estandarizado, unificado y doble ciego para la evaluación de los pacientes. Por otra parte, hasta donde es de nuestro conocimiento no había sido reportado el seguimiento de un grupo de enfermos hasta completar tres meses de tratamiento con el mismo manejo, por lo cual estos datos vienen a aumentar la información del manejo farmacológico de este tipo de antidepresivos a largo plazo. Tal y como se ha establecido por otros autores,²⁷ la investigación en este campo deberá dirigirse en el futuro a comprobar estos hallazgos con otros antidepresivos y tal vez con otros subtipos del trastorno depresivo mayor.

Referencias

1. **Angst J.** How current and predictable is depressive illness? In: Montgomery SA, Rouillon F, editors. Long-term treatment of depression. Chichester, UK; Wiley Press; 1992. p. 1-14.
2. **Nemeroff CB, Schatzberg AF.** Pharmacological treatment of unipolar depression. In: Nathan PE, Gorman JM, editors. Treatments of DSM IV disorders. New York: Oxford University Press; 1997. p. 210-223.
3. **Donovan S, Quitkin F, Stewart J, et al.** Duration of antidepressant trials: clinical and research implications. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:64-66.
4. **Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, et al.** Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984;238-245.
5. **Nierenberg AA.** Treatment choice after one antidepressant fails: a survey of Northeastern psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 1991;52:383-385.
6. **Coryell W, Turner R.** Outcome with desipramine therapy in subtypes of nonpsychotic major depression. *J Affect Disord* 1985;9:149-154.
7. **Arana GW, Baldessarini RJ, Ornestein M, et al.** The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry: commentary and review. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1193-1204.
8. **Maas JW, Kocsis JH, Bowden Cl.** Pre-treatment neurotransmitter metabolites and response to imipramine and amitriptyline treatment. *Psychol Med* 1982;12:37-43.
9. **Van Praag HM, De Maan S.** Depression, vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Res* 1980;3:75-83.
10. **Langer G, Köning G, Hatzinger R, et al.** Response of thyrotropin to thyrotropin-releasing hormone as predictor of treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:861-868.
11. **Van Kammen DP, Murphy DL.** Prediction of imipramine antidepressant response by a one day d-amphetamine trial. *Am J Psychiatry* 1978;135:1179-1184.
12. **Paykel ES, Klerman GL, Prusoff BA.** Prognosis of depression and the endogenous-neurotic distinction. *Psychol Med* 1974;4:57-64.
13. **Jarrett RB, Eaves G, Grannemann BD, et al.** Clinical, cognitive and demographic predictors to cognitive therapy for depression: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1991;37:245-260.
14. **Murphy JE.** The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry* 1983;142:111-119.
15. **Raskin A, Boothe H, Schulterbrand JG, et al.** A model for drug use with depressed patients. *J Nerv Ment Dis* 1973;156:120-124.
16. **Brown RP, Sweeney J, Frances A.** Age as a predictor of treatment response in endogenous depression. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:176-178.
17. **Klerman GL, Weissman MM, Prusoff BA, et al.** RDC endogenous depression as a predictor of response to antidepressant drugs and psychotherapy. In: Costa E, Racagni G, editors. Typical and atypical antidepressants. Clinical practice. New York: Raven Press; 1982. p. 165-178.
18. **Volz HP, Müller H, Sturm Y.** Effect of initial treatment with antidepressants as a predictor of outcome after 8 weeks. *Psychiatry Res* 1995;58:107-115.
19. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 1994.
20. **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
21. **Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, et al.** Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1423-1428.
22. **Siegel S.** Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. México: Editorial Trillas; 1976.
23. **Berlanga C, Arechavaleta B, Heinze G, et al.** A double-blind comparison of nefazodone and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients. *Salud Mental* 1997;20(3):1-8.
24. **Nierenberg AA, McLean EN, Alpert JE, Worthington JJ.** Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500-1503.
25. **Katz M, Koslow S, Maas J, et al.** The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effect in depression. *Psychol Med* 1987;17:297-309.
26. **Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PH, Nuñez E, et al.** Loss of drug effects during continuation therapy. *Am J Psychiatry* 1993;150:562-565.
27. **Müller H, Möller HJ.** Methodological problems in the estimation of the onset of the antidepressant effect. *J Affect Disord* 1998;48:15-23.