

R. 11.892

T.D.
G/59

UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

FACULTAD DE MEDICINA.



"VALORACION DE LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS

EN LA DEPRESION".

Tesis presentada por
LUIS GOMEZ-ANGULO ALFEREZ, para
optar al grado de Doctor en
Medicina y Cirugía.



INDICE.

	<u>Página.</u>
V. DISCUSION	310
V.1. Características descriptivo-demográficas y pruebas neuroendocrinas	311
V.2. Exploración psicopatológica y pruebas - neuroendocrinas	315
V.2.1. Ritmo circadiano de cortisol	320
V.2.2. Test de supresión con dexametasona .	322
V.2.3. Test de estimulación con TRH	326
V.3. Las pruebas neuroendocrinas como crite- rio diferenciador en la distinción en- dógeno-no endógeno	327
V.3.1. Ritmo circadiano de cortisol	327
V.3.2. Test de supresión con dexametasona .	331
V.3.3. Test de estimulación con TRH	340
V.3.4. Asociación de pruebas	346
V.4. Variaciones en la performance según los sistemas definitorios empleados	356
V.4.1. Las definiciones empleadas	356
V.4.2. Ritmo circadiano de cortisol	364
V.4.3. Test de supresión con dexametasona .	366
V.4.4. Test de estimulación con TRH	369
V.4.5. Asociación de pruebas	371
V.4.6. Análisis comparativo de las pruebas .	377

	<u>Página.</u>
V.5. Inclusión de las pruebas neuroendocrinas como criterios operativo-cuantificados - de endogeneidad	384
V.5.1. Su inclusión en cada una de las definiciones de endogeneidad	384
V.5.2. Su inclusión en la generalidad	391
V.5.3. Su inclusión en el grupo concordante	394
V.6. Propuesta de unos criterios diagnósticos de endogeneidad	397
VI. CONCLUSIONES	405
VII. RESUMEN	410
VIII. BIBLIOGRAFIA	419

V.- DISCUSSION.



V. 1. CARACTERISTICAS DESCRIPTIVO-DEMOGRAFICAS Y
PRUEBAS NEUROENDOCRINAS.

Las diferencias encontradas entre el grupo experimental y control en el medio y clase social no nos impiden decir que ambas muestras son homogéneas. Con mayor razón en los subgrupos diagnósticos con y sin Melancolía DSM-III en los que no encontramos ningún ítem con diferencias mayores que las que generaría el azar.

En consonancia con lo encontrado en todos los estudios epidemiológicos de depresión en Occidente, predominan las mujeres con una proporción de 3 a 1 y la edad media de nuestros depresivos también concuerda. Si bien -- los melancólicos muestran una edad superior, esta diferencia no es significativa e igual ocurre entre las edades de cada sexo.

La edad de comienzo de la enfermedad es la que se esperaba a tenor de lo hallado en el extenso trabajo de

AYUSO y SAIZ (1981) para los cuadros monopolares.

Del estudio de los resultados representados en la TABLA X comprobamos como ninguno de los datos epidemiológicos investigados parecen incidir en el resultado del RCC.

Igual ocurre con el test de supresión con dexametasona (TABLA XI) y con el de la Protirelina (TABLA XII). Ni la edad, sexo, conducta suicida, antecedentes familiares, edad de comienzo y demás aspectos demográficos, se relacionan significativamente con un determinado resultado en las pruebas. Nuestros hallazgos son pues coincidentes con los de la inmensa mayoría de autores (CARROLL y cols., 1981; LOOSEN y PRANGE, 1982; EXTEIN y cols., 1981a; CERVERA y cols., 1984a).

Sin llegar a la significación estadística, la edad de comienzo en el enfermar depresivo es superior en los pacientes no supresores a la dexametasona, mientras que refiriéndonos al test de la Protirelina es a la inversa, superior en los normorrespondientes a la TRH. Igual sucede con la duración del presente episodio depresivo. En este último sentido nuestros hallazgos no coinciden con los reportados por TAKAHASHI (1974), y recientemente recordados por LOOSEN (1985a; 1985b), de una asociación entre el aplanamiento de TSH y duración de la enfermedad. Nosotros encontramos mayor duración en aquellos normorrespondientes a la TRH. No obstante, este es un dato a evaluar con cau-

tela dadas las circunstancias y multitud de factores que intervienen en el momento de ingresar a los pacientes. - Tendemos a ingresar cuadros depresivos después de haber comprobado su no mejoría con tratamiento ambulatorio y, en multitud de casos, el ingreso no puede realizarse en el momento indicado dado el elevado índice de ocupación de camas. Así pues las cosas, este es un dato que a nuestro entender requiere para su comprobación una metodología y diseño que no ha sido posible llevar en la presente Tesis.

En lo que concierne a la conducta suicida y resultado en los tests ya apuntamos en la Introducción como los trabajos de CORYELL y SCHELESSER (1981) y TARGUM y cols. (1983) para el TSD y de AGREN (1981) y LINKOWSKI y cols. (1983) para el de la TRH, refieren extremar la vigilancia ante pacientes con pruebas positivas. Nuestros resultados no encuentran diferencias significativas entre conducta suicida, sea al ingreso, realizada con anterioridad o por sus familiares, y resultado en los tests. Pese a esto, debemos comentar que de los 20 (38.46%) pacientes suicidas, 3 (15%) lo intentaron de forma violenta -- (2 ahorcamientos, 1 defenestración y el resto ingestas - medicamentosas) y presentaban resultados anormales en ambas pruebas. Por otra parte, es de reseñar como la única paciente que llevó a cabo la tentativa permaneciendo ingresada ofrecía una respuesta francamente mitigada a la TRH.

En resumen y respondiendo a nuestro primer objetivo, podemos afirmar que según nuestros hallazgos ninguno de los datos descriptivo-demográficos, y de antecedentes -- suicidas, investigados se relacionan de forma estadísticamente significativa con los resultados de las pruebas neuroendocrinas.

V. 2. EXPLORACION PSICOPATOLOGICA Y
PRUEBAS NEUROENDOCRINAS.

El síntoma básico y nuclear del enfermar depresivo es la tristeza vital (LOPEZ IBOR, 1966) y como tal aparece en el 100% (n = 52) de nuestros pacientes. Pese a que todos la verbalizaron en mayor o menor grado, también su malestar lo expresaron de forma muy frecuente como enlentecimiento en el pensar (94.23%), desesperanza (100%), adinamia psíquica (96.15%), disminución de la sociabilidad (98.07%) y trastornos del sueño (96.15%) (TABLA IV).

La angustia acompañaba a la tristeza en el 94.23% de los casos y catalizó la estructuración de ideas delirantes (deliroides) en el 23.07% de nuestra casuística. Predominan las de culpa (17.3%) y ruina (13.46%) y el -- tercer elemento de la trilogía clásica, la hipocondria, tan solo fue observada en un (1.92%) paciente. Junto a éstas, las formas paranoides se presentaron en un porcentaje a considerar y se caracterizaron por ideas de auto-referencia (11.53%) y persecución (5.76%) escasamente -- sistematizadas. En todos los casos el mecanismo genético del delirio fue la externalización del sentimiento de -- culpa, en palabras de ALONSO FERNANDEZ (1976).

Las alucinaciones se presentaron en 4 (7.69%) de -- nuestros pacientes, todos melancólicos y su contenido se encontraba estrechamente ligado al delirio de culpa; por

tanto, su génesis era básicamente catatímica y se trataba de voces acusatorias. No encontramos ningún caso en el que se observasen en otro campo, o dentro del auditivo, de otro tipo.

Como era de esperar en un alto porcentaje apreciaron se conductas autoagresivas (76.92%). Estas oscilaban desde el simple deseo a la tentativa suicida (38.46%). En casi todos ellos pudimos apreciar como el futuro se presentaba cargado con toda la culpa del pasado y sin apenas proyecto alguno (ROJAS; 1978). También, coincidentes con BECK (1977), encontramos como la conducta autolesiva se relaciona estrechamente con el sentimiento de desesperanza (100%).

La disminución del apetito fue observada en el 92.30% de los casos. Algo superior a la referida por PAYKEL --/ (1977), debemos recordar que la hemos considerado presente fuese ésta leve, mediana o intensa (AMDP) y que, probablemente, dentro del 20% en el que PAYKEL no aprecia cambios ostensibles incluiríanse algunos de nuestros pacientes. En lo que no coincidimos es en el 14% que, según él, encuentra con el apetito incrementado. En nuestra casuística ninguno lo presentó de una forma relativamente mantenida, si bien es cierto, que muy ocasionalmente y no en muchos casos, el apetito aumentó en alguno de ellos ante situaciones ansioso-stresantes de muy poca duración. En este sentido mas que una proporcionalidad entre inten-

sidad de la alteración del apetito y la gravedad depresiva (PAYKEL, 1976; AYUSO y SAIZ, 1981) nosotros la encontramos con la pérdida de peso (GINER y GOMEZ-ANGULO, -- 1986), que la hallamos en el 34.62% de nuestros enfermos.

La disminución del impulso sexual comprobamos como es lo habitual en los deprimidos (94.23%), llegando en un 28.85% a la aversión total.

Es interesante resaltar la gran frecuencia con la que encontramos trastornos somáticos entre nuestros pacientes. Capítulo éste de actualidad desde los trabajos de LOPEZ-IBOR ALIÑO (1976), vemos como la sequedad de boca (86.53%), las palpitaciones y opresión precordial -- (78.85%), las cefaleas (65.38%), el estreñimiento (55.76%) y los mareos y vértigos (53.85%) son los más frecuentes (TABLA IV). Ya que todos nuestros enfermos eran depresivos mayores y de severa intensidad, realmente poca dificultad diagnóstica nos produjeron éstos; no obstante, debemos comentar como nuestros resultados concuerdan fielmente con los reportados por AYUSO y SAIZ (1981) en una muestra de 100 pacientes atendidos mediante interconsulta psiquiátrica en el Hospital Clínico de Madrid.

Nosotros siguiendo a ROJO (1984) consideramos a la pérdida del tono vital, hipobiotonía, como la primera manifestación de la depresión. En este sentido encontramos como la inhibición se proyecta en el curso del pensamien-

to y en el plano psicomotor. Así, el 94.23% manifiestan un enlentecimiento en el pensar y una pobreza de éste en el 86.53%. La pobreza de impulsos se registró como presente en el 96.15% de los AMDP. Por obra de la angustia, el enlentecimiento o inhibición psicomotriz se convirtió en inquietud psicomotora en el 55.76% de nuestros enfermos. Debemos comentar como a este respecto lo realmente frecuente es la alternancia de estos trastornos; en general predomina la inhibición a la que se añade la inquietud, e incluso la agitación, fruto de la ansiedad. En consonancia pues con CABALEIRO (1970), nuestros depresivos referían esa "inquietud interior" que en más de la mitad de los casos se tradujo externamente. La inhibición llegó a ser muy intensa en 20 (38.46%) a nivel del pensamiento y en 36 (69.23%) en la psicomotricidad. Superior a la que encuentra CABALEIRO (1970) en su numerosa casuística, debemos tener presente lo variada y polimorfa de ésta, mientras que la nuestra es mucho más homogénea.

Con respecto a la escala de HAMILTON para la depresión (HAMILTON, 1960) nos llama la atención la elevada concordancia encontrada con las puntuaciones obtenidas por AYUSO y SAIZ (1981) en una población de 100 ingresos consecutivos por depresión. En la TABLA V pudimos apreciar como el humor deprimido, la disminución en el trabajo y actividades y el suicidio son los items con mayor puntuación media.

El inventario de BECK para la depresión (BECK, 1961) (TABLA VI), nos muestra como nuestros pacientes son de--presiones severas (CONDE y USEROS, 1974). Las mayores --puntuaciones las obtenemos en capacidad laboral, estado de ánimo y trastornos del sueño.

A la hora de comparar los pacientes melancólicos --frente a los no melancólicos según DSM-III, la AMDP (TA-BLA VII) vimos como nos ofrecía diferencias significati--vas en los síntomas ya clasicamente descritos. De un la--do, aquellos items adscribibles a lo neurótico (manieris--mos, teatralidad y síntomas de conversión) se presentaban con frecuencia significativamente mayor en los no melancó--licos, mientras que la inhibición del pensamiento, la ru--miación y perseveración del pensamiento, las ideas deli--rantes, la vivencia de vacío afectivo, los sentimientos de culpa y ruina, inhibición de impulsos, mutismo, nece--sidad de cuidados, el despertar precoz y el estreñimiento, aparecen significativamente con mayor frecuencia en el la--do endógeno.

Es de reseñar como la mejoría vespertina, estimada por WEITBRECHT (1969) como fundamental para el diagnósti--co de depresiones endógenas, en nuestro estudio no nos --proporciona diferencias significativas. En este sentido coincidimos con ANGST y cols. (1968) y STALLONE y cols. (1973) en no considerarla tan frecuente y primordial.

En esencia pues, los items que nos proporcionan diferencias mayores que las generables por azar coinciden en líneas generales con aquellos que componen el síndrome genuino o icástico (LOPEZ-IBOR ALIÑO, 1982) y que surgen del análisis factorial o cluster (NELSON y CHARNEY, 1981; MATUSSEK, y cols., 1981).

De igual forma (TABLAS VIII y IX), los items que en HRSD e IBD proporcionan diferencias significativas entre ambos subgrupos depresivos apuntan en esa línea. Vemos - como en la Escala de Hamilton los síntomas paranoides -/ ($p < 0.01$) y la sensación de culpabilidad ($p < 0.025$) ofrecen una media significativamente superior en los melancólicos. En el inventario de BECK, son todos los síntomas referidos a la culpa los que generan diferencias significativas.

V. 5.2. RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL.

En la TABLA XIII pudimos apreciar como la dosorientación temporal ($p < 0.01$) y con respecto a la situación ($p < 0.05$), los trastornos de la memoria a corto plazo - ($p < 0.025$) y en general ($p < 0.05$), se presentaban con frecuencia significativamente mayor en el grupo hipersecretor nocturno de cortisol. Igual ocurrió con el delirio de culpa ($p < 0.05$) y el mutismo ($p < 0.025$), mientras - que el cansancio ($p < 0.025$) parece ser obligado en los normosecretores.

De la discusión de estos resultados comprobamos como el resultado positivo en el test parece relacionarse, por un lado, con la gravedad del cuadro depresivo y, por otro, con los trastornos del bloque informativo. Si bien estos últimos, orientación, atención y memoria, son sumamente característicos de los trastornos psicoorgánicos, en nuestro caso más creemos se relacionen con el alejamiento del entorno que experimenta el depresivo, con la reducción - de factores que puedan inducirle a compartir la vida con las personas y hechos que le rodean. En suma, pues, los creemos derivados de la inhibición propia del depresivo y más en concreto, de la hipoprosexia selectiva; en palabras de ROJAS (1981), la atención escoge un único canal: el de la interioridad.

Reforzando nuestra opinión anterior vemos que todos los RCC positivos presentan también trastornos en la aprehensión (100%) y en su gran mayoría, en la concentración (87.5%). Comprobamos de igual forma como la inhibición - del pensamiento (75%) y la inhibición de impulsos (87.5%) son extremadamente frecuentes.

En resumen y con la elaboración realizada, pensamos que la hipersecreción nocturna de cortisol se relaciona estrechamente con aquellos síntomas asociados a la gravedad de la depresión. Por una parte vinculado con lo delusivo y por otra con la inhibición y el autismo depresivo, pese a que éstas últimas vengán traducidas como trastor-



nos en la orientación y memoria.

La escala de HAMILTON (TABLA XIV) y el inventario de BECK (TABLA XV) no ofrecen diferencias significativas, en sus puntuaciones medias, entre ambos grupos de pacientes. Midiendo como hacen gravedad de la depresión, pudiese pensarse que contradice lo anterior. A nuestro entender tres puntualizaciones se requieren en este sentido. Primero, - el escaso número de pacientes con RCC positivo hace valorar con enorme cautela todo tipo de comentarios. Segundo - el que no creemos que la depresiones hipersecretoras de - cortisol sean más severas globalmente, sino que los síntomas por los que se caracterizan son los comunmente estrechados con ésta y tercero, que todas nuestras depresiones son severas.

V. 2.2. TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA.

Pudimos apreciar en la TABLA XVI como la inhibición del pensamiento, los síntomas referidos a los trastornos formales del delirio y de su temática (culpa y ruina), - las ilusiones, el oír voces, la vivencia de vacío afectivo, los sentimientos de culpa y ruina, el mutismo y la necesidad de cuidados se presentaban con frecuencia significativamente mayor en los pacientes no supresores a la dexametasona.

Analizando estos resultados vemos cómo el TSD anor--

mal parece vertebrarse de un lado con la clínica psicótica y de otro con lo genuinamente depresivo puro.

Lo delusivo y alucinatorio se presenta casi con exclusividad en los pacientes TSD positivo. Así pues, coincidimos con CARROLL y cols. (1980b), MENDLEWICZ y cols. (1982), EVANS y cols. (1983), HIRSCHFELD y cols., (1983) y CERVERA y cols., (1984a) cuando afirman que entre los depresivos psicóticos la proporción de pacientes no supresores es muy superior que entre los no psicóticos. No obstante, debemos precisar que en nuestra casuística los pacientes depresivos mayores DSM-III con clínica psicótica también la tenían, y muy manifiesta, melancólica y que fueron diagnosticados como tales y no de psicóticos. Para nosotros esta clínica alucinatorio-delirante no solo es congruente con el estado de ánimo, sino estrecha y directamente derivada de la tristeza y, en nuestros enfermos, mas que de depresiones psicóticas cabría hablar de melancolías delirantes (AYUSO. 1984) en las que a través del motor de la culpa, surgen las voces acusatorias y el delirio.

El mutismo y la necesidad de cuidados apuntan también en el sentido antedicho. Generalmente presentes en cuadros semiestuporosos o estuporosos son considerados éstos como depresiones psicóticas. Sea como fuese, la inhibición es lo predominante y al unirlos a la inhibición del pensamiento, al vaciamiento afectivo y a los setimienu



tos de culpa y ruina se nos presenta como lo genuinamente depresivo (NELSON y CHARNEY, 1981; MATUSSECK y cols., -- 1981).

Con la HRSD (TABLA XVII) encontramos como los síntomas paranoides ($p < 0.05$) y la sensación de culpabilidad ($p < 0.05$) se presentan con una media significativamente superior en los pacientes no supresores. Comentado con anterioridad que en nuestros depresivos consideramos a la culpa el motor que hace surgir lo paranoide, vemos como estos resultados vienen a coincidir con lo obtenido del AMDP.

El IBD (TABLA XVIII) no nos muestra ningún ítem en el que podamos apreciar diferencias estadísticamente significativas. Coincidimos pues con BROWN y QUALLS (1981) y BRYER y cols. (1983) que tampoco las encuentran.

El hallazgo de ASNIS y cols. (1982) de una mayor intensidad en el retardo psicomotor en los depresivos no supresores, nos parece muy acertado si bien surge del empleo de otro instrumento. También en esta misma línea apuntan los hallazgos de BROWN y QUALLS (1981).

hay autores que han reportado que los pacientes no supresores se caracterizan por mayor variación circadiana del humor (BROWN y SHUEY, 1980), por ideas o comportamiento suicida (TARGUM y cols., 1983) o por trastornos del --

sueño (REUS, 1982), nosotros no hemos podido comprobar es tos hallazgos.

En nuestro medio, CERVERA y cols. (1984a) empleando la HRSD y CPRS (ASBERG y cols., 1978) encuentran que los pacientes no supresores se diferencian de los supresores al alcanzar puntuaciones significativamente más altas en pérdida de peso, disminución del apetito y del impulso sexual, ideas de persecución y otros delirios, y significativamente más bajas en ideas de suicidio y afecto inapropiado. Coincidentes en parte con sus resultados nos parece más interesante destacar la comparación que realizan entre grupos diagnósticos con resultado idéntico en cada una de las pruebas. Pretenden así controlar el efecto que la situación neuroendocrina puede ejercer sobre las manifestaciones psicopatológicas y es, en esencia, lo que les permite afirmar la no existencia de un perfil psicopatológico definido para la respuesta no supresora a la dexametasona.

Nuestro grupo en el deseo de realizar este estudio en breve, a tenor de los resultados puede afirmar como la respuesta no supresora parece relacionarse con lo delirante-alucinatorio ("psicótico") de un lado y con lo depresivo e icástico, asociado a lo endógeno, por otro. Las diferencias encontradas en vaciamiento afectivo, inhi bición del pensamiento y sentimientos de culpa y ruina, parecen apoyar este último punto.

V. 2.3. TEST DE ESTIMULACION CON T.R.H.

Al considerar al test de la Protirelina como variable independiente, comprobamos en la TABLA XIX como el AMDP tan solo nos ofrece diferencias estadísticamente significativas en la rumiación mental ($p < 0.05$).

La escala de HAMILTON (TABLA XX) y el inventario de BECK (TABLA XXI) no ofrecen significación en las medias de cada uno de sus items.

Así las cosas, no parece que la respuesta mitigada a la TRH lleve consigo un perfil psicopatológico definido.

De esta misma opinión es el grupo de Pamplona (CERVERA y cols., 1984a) y así se expresan pese a encontrar, en los pacientes con resultado positivo en la prueba, valores medios significativamente más elevados en inhibición psicomotriz, rituales obsesivos, alucinaciones auditivas y otras conductas alucinatorias, afecto inapropiado y perplejidad.

Nuestros resultados no concuerdan con la observación de una asociación entre respuesta aplanada y el carácter agitado de la depresión (KIRSTEIN y cols., 1982).

V. 3. LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS COMO CRITERIO
DIFERENCIADOR EN LA DISTINCION ENDOGENO-NO ENDOGENO.

V. 3.1. RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL.

La FIGURA V nos mostraba como, entre los niveles séricos de cortisol de los pacientes depresivos y los de nuestros controles, las diferencias eran muy escasas y las curvas del RCC practicamente superponibles.

Nuestros hallazgos coinciden en esencia con lo reportado por el grupo de Navarra (CERVERA y cols., 1984a), si bien, encuentran niveles séricos de cortisol ligeramente superiores a los nuestros. Junto a CERVERA y cols., (1984a) al comparar la curva circadiana de cortisol obtenida por cada grupo diagnóstico, los pacientes endógenos muestran valores ligeramente más altos que los no endógenos, aunque en ninguna de las determinaciones las diferencias llegan a ser estadísticamente significativas (FIGURA VIII).

Comentamos con anterioridad como ningún paciente del grupo control presentó a las 24 horas concentraciones plasmáticas de cortisol superiores a los 8 microgr/dl, mientras que en el grupo experimental fue el 15.38% (n = 8). De éstos, comprobamos en la TABLA XXII, el 75% eran melancólicos y el 25% restante no melancólicos DSM-III.

Del estudio comparativo de los porcentajes de RCC po

sitivos obtenidos en subgrupos diagnósticos, según las -- seis definiciones contrastadas, vemos como varían escasamente de una a otra (TABLAS XXII, XXVIII, XXXI, XXXIV, - XXXVII y XL):

* DSM-III	=	24.00% melancólicos	N.S.
		7.41% sin melancolía	
* NEWCASTLE	=	25.00% endógenos	N.S.
		9.37% neuróticos	
* KLEIN	=	28.00% endogenomórficos	$p < 0.05$
		3.70% no endógenos	
* R.D.C.	=	20.59% endógenos	N.S.
		5.55% no endógenos	
* MICHIGAN	=	17.07% endógenos	N.S.
		9.09% no endógenos	
* ICD-9	=	22.58% psicosis afectivas	N.S.
		4.76% Depresiones neuróticas y reactivas	

Sea como fuese, el porcentaje de RCC positivos no es elevado en ningún caso y tan solo siguiendo los criterios establecidos por KLEIN (1974), parece que el RCC pueda comportarse como un correcto criterio diferenciador de endogeneidad ($p < 0.05$). Con el resto de las definiciones, las diferencias en los porcentajes alcanzados por ambos grupos no llegan a ser estadísticamente significativas - (TABLA LIV).

	<u>DSM-III</u>	<u>NEWCASTLE</u>	<u>KLEIN</u>	<u>RDC</u>	<u>MICHIGAN</u>	<u>ICD-9</u>
<u>RCC</u>	N.S.	N.S.	p < 0.05	N.S.	N.S.	N.S.
<u>TSD</u>	p < 0.005	N.S.	N.S.	p < 0.005	N.S.	N.S.
<u>TRH</u>	p < 0.025	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
<u>ALGUNA POSITIVA</u>	p < 0.001	N.S.	p < 0.01	p < 0.01	N.S.	p < 0.01
<u>TSD y/o TRH</u>	p < 0.001	N.S.	p < 0.05	p < 0.025	N.S.	p < 0.01
<u>TSD y/o RCC</u>	p < 0.001	N.S.	p < 0.01	p < 0.001	N.S.	p < 0.025
<u>RCC y/o TRH</u>	p < 0.01	N.S.	p < 0.01	N.S.	N.S.	p < 0.01

TABLA LIV.

LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS COMO CRITERIO DIFERENCIADOR ENTRE DEPRESIONES ENDOGENAS-
NO ENDOGENAS EN LAS DISTINTAS DEFINICIONES CONTEMPLADAS.



Difíciles de contrastar nuestros resultados con los de SACHAR (SACHAR, 1975; SACHAR y cols., 1973; 1980) y - con otros autores (RUBIN, 1980; RUBIN y POLAND, 1984), - vemos como concuerdan con lo reportado por CARROLL y cols. (1981).

Al haber seguido el método de DONAHUE Y SGOUTAS -- (1975) resulta de sumo interés el análisis comparativo - de los resultados obtenidos por el grupo de Navarra. Referidos ya en parte, comprobamos como CERVERA y cols. -- (1984a) aprecian en un 20% (n = 16) de sus pacientes depresivos (ICD-9) RCC hipersecretores nocturnos. De éstos, 8 son psicosis afectivas (25%) y 8 depresiones neurótico-reactivas (17%). Vemos pues, como el porcentaje de pacientes endógenos es muy similar en ambos casos, mientras que globalmente y en los depresivos neuróticos es ligeramente superior. Así pues, de la discusión de nuestros resultados, apreciamos como el RCC se presenta anormal en alrededor del 25% de los pacientes endógenos. Este porcentaje oscila escasamente según el sistema clasificatorio empleado, siendo el mayor (28%) obtenido con criterios de KLEIN (1974) y el menor (17.07%) con los de MICHIGAN (FEINBERG y CARROLL, 1982). No parece comportarse el RCC como buen criterio diferenciador de subgrupos diagnósticos salvo - que empleemos los criterios de depresión endogenomórfica (TABLA LIV).

V. 3.2. TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA.

En la FIGURA VI pudimos apreciar los niveles séricos de cortisol tras la administración de 1 mgr. de dexametasona en pacientes depresivos mayores DSM-III y controles. Observamos como en las tres determinaciones la población depresiva mostraba concentraciones superiores, pero que no llegaban a ser estadísticamente significativas. Igual ocurrió al comparar los niveles postdexametasona en subgrupos diagnósticos depresión mayor DSM-III (FIGURA IX).

Al contrastar las concentraciones séricas de cortisol pre y post-dexametasona observamos como la supresión es manifiesta en todos los pacientes y controles. En el caso de los melancólicos las concentraciones medias (\pm DS) son como siguen (FIGURAS VIII y IX):

*	8 h --	pre = 17.58 \pm 5.03	post = 3.16 \pm 2.97
*	16 h --	pre = 9.07 \pm 3.37	post = 4.75 \pm 3.99
*	23 h --	pre = 5.02 \pm 3.94	post = 3.12 \pm 3.08

(Concentraciones en microgr/dl).

Así pues, la falta de supresión en los pacientes melancólicos tras la administración de 1 mgr. de dexametasona no es total, ya que la secreción de cortisol es considerablemente inferior en el día siguiente a la toma de dexametasona que cuando se determinaron los niveles espontáneos de cortisol. De compararla con los pacientes no me

lancólicos la supresión queda a mitad de camino (CERVERA y cols., 1984a). Es interesante destacar como las diferencias van decreciendo a medida que transcurre el tiempo, es decir, más que ausencia de supresión apreciase un pronto escape de la misma.

Al comparar nuestras concentraciones medias de cortisol post-dexametasona con las de otros autores, nos encontramos con una variabilidad considerable. Pese a todo, -- nuestros resultados se presentan muy verosímiles y prácticamente superponibles a las concentraciones reportadas -- por CARROLL y cols. (1976b). También son considerablemente inferiores a las recogidas por BROWN y cols. (1983) con 1 mgr. de dexametasona y muy discretamente inferiores a las halladas por CERVERA y cols. (1984a).

En la comprensión de tal dispersión pueden servirnos de ayuda varias puntualizaciones. Dado el inabarcable caudal de publicaciones referidas al TSD y su muy diversa procedencia, las técnicas varían muy considerablemente. Pese a que la inmensa mayoría emplean procederes de RIA, las concentraciones mínimas detectables son tan variadas como técnicas de RIA existen. Además, dejando a un lado los aspectos bioquímicos de laboratorio, prácticamente cada grupo de trabajo establece su tiempo libre de medicación y sigue los criterios diagnósticos más empleados en su centro. Si a esto unimos la versatilidad clínica y de gravedad que nos ofrecen los trastornos depresivos, facil

mente comprenderemos las variaciones comentadas (CARROLL, 1985).

Ya se refirió en resultados como en 2 (9.09%) controles y 20 (38.46%) depresivos obtuvimos concentraciones de cortisol postdexametasona superiores a los 5 microgr/dl.

Los dos controles TSD positivos correspondían a una esquizofrenia residual y a un trastorno de conversión. El resto de pacientes con estos diagnósticos presentaron respuestas supresoras. La pareja de no supresores requirió un mayor estudio por nuestra parte y no encontramos dato alguno que pudiese justificarnos, al menos parcialmente, sus resultados. Desafortunadamente no ha sido posible repetir la prueba en estos pacientes.

Sea como fuese, nuestro porcentaje es inferior a muchos de los apreciados por otros autores, superior a algunos y en esencia, coincidentes con la mayoría en que en pacientes esquizofrénicos y demás trastornos psiquiátricos también se aprecian resultados no supresores a la dexametasona (STOKES y cols., 1976; HOLLSBOER y cols., 1980; MELTZER y cols., 1982; COPPEN y cols., 1983; HERRERO, -- 1983; BUENO y cols., 1984; MAICAS y cols., 1984; DAM y cols., 1985).

Del 38.46% (n = 20) de pacientes depresivos mayores DSM-III no supresores a la dexametasona, vimos como 9 --/

(45%) lo eran a las 8 horas, 13 (65%) a las 16 y 8 (40%) a las 23 h. Simultaneamente presentaban concentraciones no supresoras a las 8 y 16 horas 4 (20%) pacientes, 6 (30%) lo eran a las 16 y 23 horas, 3 (15%) a las 8 y 23 horas y 3 (15%) en todas las determinaciones. Esto significa que con la determinación de las 8 horas se identifica el 45% de los TSD positivos, el 65% con la de las 16 horas y con la de las 23 horas, el 40%. De realizar dos determinaciones el mayor porcentaje (85%) se consigue con las 8 y 16 horas, le sigue la asociación 16 y 23 horas (75%) y la de las 8 y 23 horas (65%).

Según lo anterior, nuestros resultados tan solo coinciden en parte con lo publicado por CARROLL y cols. (1981). Ellos refieren detectar el 24% a las 8 horas, el 78% a las 16 horas y el 71% a las 23 horas; con ello, determinando a las 16 y 23 horas registran el 98% de todos los TSD no supresores.

Vemos pues como nuestros resultados parecen darle mayor importancia a la determinación de las 8 horas, pese a coincidir con el grupo de MICHIGAN en que, de realizar solo una determinación, la de las 16 horas es la idónea.

Aunque nuestros hallazgos reflejan que la combinación 8 y 16 horas es la más indicada, preferimos hacer hincapié en la necesidad de realizar las tres determinaciones y de como los resultados, tanto los nuestros como los de CA--/

RROLL y cols. (1981), pueden explicarnos y justificar las diferencias en los porcentajes reportados según se trate de pacientes hospitalizados o ambulatorios.

Comprobamos en la TABLA XXII como de los 20 (38.46%) depresivos mayores DSM-III TSD positivos, 15 (75%) son melancólicos y 5 (25%) no. Esto supone que un 60% de melancólicos y un 18.52% de no melancólicos ofrecen respuestas no supresoras. Esta proporción, dado el escaso número de pacientes no melancólicos con resultado positivo, ofrece una significación de $p < 0.005$.

Del estudio comparativo de los porcentajes de TSD positivos en subgrupos diagnósticos según las seis definiciones contrastadas apreciamos lo siguiente (TABLAS XXII, -- XXVIII, XXXI, XXXIV, XXXVII y XL):

* DSM- III	= 60.00% melancólicos	$p < 0.005$
	18.52% sin melancolía	
* NEWCASTLE	= 45.00% endógenos	N.S.
	34.37% neuróticos	
* KLEIN	= 52.00% endogenomórficos	N.S.
	25.93% no endógenos	
* R.D.C.	= 52.94% endógenos	$p < 0.005$
	11.11% no endógenos	
* MICHIGAN	= 39.02% endógenos	N.S.
	36.36% no endógenos	

* ICD-9	= 48.39% psicosis afectivas	
	23.81% depresiones neuróticas y reactivas.	N.S.

En consecuencia, comprobamos como tan solo siguiendo criterios DSM-III y RDC el TSD parece comportarse como un correcto criterio diferenciador de endogeneidad ($p < 0.005$). Con el resto de definiciones las diferencias no alcanzan la significación estadísticas (TABLA LIV).

Teniendo en cuenta la gran variabilidad de resultados no supresores reportados en melancólicos, nuestros hallazgos no extrañan en absoluto. La frecuencia de éstos ha oscilado desde el 100% (DOTTI y cols., 1980) al 0% -- (SHOPSIN y GERSHON, 1971), aunque de establecer unos límites más verosímiles y consensuados, bien pudieran mantenerse éstos en un 25 a 80% de pacientes melancólicos (CARROLL, 1982; ASNIS y cols., 1981; COPPEN y cols., 1983, - MAICAS y cols., 1984).

Así pues, nuestros hallazgos concuerdan con la gran mayoría de autores, en más o menos grado, y al apreciar su comportamiento como correcto marcador biológico en el grupo de depresiones de tipo melancólico-endógeno, DSM-III o RDC, coincidimos con gran parte de ellos (CARROLL y cols., 1981; CARROLL, 1982; BROWN y cols., 1979; BROWN y SHUEY, 1980; SCHLESSER y cols., 1980; MELTZER y cols., - 1982; HERRERO, 1983; BUENO y cols., 1982, MAICAS y cols., 1984; FONSECA; 1984).

Otros autores guiándose por los criterios de NEWCASTLE encuentran un porcentaje mayor que el nuestro en los pacientes endógenos (COPPEN y cols., 1980; HOLDEN, 1980).

Empleando criterios de la O.M.S., ya sea en su 8^a ó 9^a revisión, AGGERNAES y cols. (1983) encuentran TSD positivos en el 65% de los cuadros endógenos, si bien su estudio se centra tan solo en éstos. En nuestro medio, CERVERA y cols. (1984a) refieren resultados muy similares a los nuestros, en los que tampoco encuentran significación en la distribución de resultados anormales entre ambos -- grupos diagnósticos.

Pese al enorme interés que tiene el trabajo de FEINBERG y CARROLL (1982) y la precisión de su realización, a tenor de la validación que realizan de sus criterios mediante el TSD (43% de sensibilidad y 89% de especificidad) nuestros hallazgos no coinciden con sus resultados. En nuestra casuística, empleando su índice discriminante el TSD no ofrece prácticamente diferencias de presentación entre ambos subtipos de depresión. Aunque será tratado este punto en los apartados siguientes con la extensión que merece, debemos decir que este hallazgo, independientemente de su extrañeza, nos pareció de acuerdo con lo esperado en virtud de los índices de concordancia que mostraban los criterios de MICHIGAN con el resto de sistemas (TABLAS XXVI y XXVII).

KASPER y BECKMANN (1983) estudiaron el TSD según -- ICD-9, RDC e índice de NEWCASTLE. Encuentran que el 52% de psicosis afectivas, 51% de depresiones mayores RDC y 53% de depresiones endógenas según NEWCASTLE, ofrecen resultados no supresores, frente al 6%, 9% y 23% de depresiones neuróticas. Sus resultados no difieren enormemente con los nuestros, pero sí que extraña que los obtengan - de tan solo determinar a las 8 a.m. el cortisol postdexa metasona.

Más recientemente, el grupo de IOWA (ZIMMERMAN y -- cols., 1985) han examinado la relación del TSD con 4 definiciones de depresión endógena: DSM-III, MICHIGAN, NEW CASTLE y RDC. Comprueban como los pacientes endógenos pre sentan tasas de no supresión significativamente superiores a los no endógenos de seguir criterios DSM-III y -- NEWCASTLE, pero no con RDC y criterios de FEINBERG y CARROLL (1982). En estos dos últimos sistemas consideran - como apartado independiente los casos probables e incier tos. Según ese proceder los criterios de MICHIGAN ofre-- cen una significación de $p < 0.01$ y los RDC siguen sin - manifestarla. Nosotros de seguir la misma sistemática en contramos una significación de $p < 0.01$ ($X^2 = 10.221$) pa ra RDC y no mayor que la generable por azar con MICHIGAN.

También DAM y cols. (1985) abordan este tema reali-- zando el TSD en pacientes etiquetados según ICD-8, NEW- CASTLE y RDC. Siguiendo el criterio de 5 microgr/dl apre

cian una frecuencia de no supresión en pacientes endógenos del 49% para ICD-8, para NEWCASTLE del 46% y del 38% para RDC. Las frecuencias correspondientes para no endógenos - fueron del 33%, 42% y 55% respectivamente. Estas propor-- ciones no llegan a ser estadísticamente significativas.

Sea como fuese, sí parece quedar claro en nuestro trabajo y en los que con igual pretensión se vienen realizando, que la frecuencia de resultados anormales varía de -- forma nada desdeñable en virtud del sistema clasificatorio empleado. Según nuestros hallazgos el TSD positivo se muestra más específico con el criterio clínico de depresión - endógena o de depresión mayor con características endoge- nomórficas en el sentido con el que el término es emplea- do por KLEIN (1974). Por otra parte, de los criterios -- fuertemente operacionales, aquel al que presta mayor validez el TSD es el de depresión mayor con melancolía DSM-III. En esto coincidimos sobradamente con CARROLL y cols., --/ (1981) y HERRERO (1983).

La afirmación de CARROLL de que el TSD es un test de laboratorio específico para el diagnóstico de melancolía, nos parece tajante pero no por ello menos afortunada de - entenderla en su justa medida y sentido (CARROLL y cols., 1981; CARROLL, 1985). También nos parece indicada su de- fensa cuando dice que si un centro diagnóstico encuentra solamente un 20% de TSD positivos en melancólicos, y en - otro un 70%, a pesar de estar empleando criterios clínicos

similares para el diagnóstico, puede decirse que no están comparando grupos idénticos de pacientes (CARROLL, 1985). Nosotros empleando diferentes criterios para el diagnóstico no encontramos variaciones tan considerables.

Resumiendo, de la discusión de nuestros resultados comprobamos como el TSD se presenta anormal en aproximadamente el 50% de los depresivos endógenos. Este porcentaje oscila según el sistema definitorio empleado, siendo el mayor (60%) obtenido con criterios DSM-III y el menor (39.02%) con los de FEINBERG y CARROLL (1982). En suma y a este respecto, parecería comportarse como buen criterio diferenciador de endogeneidad empleando criterios DSM-III y RDC.

V. 3.3. TEST DE ESTIMULACION CON T.R.H.

En la FIGURA VII quedaron recogidas las concentraciones medias de TSH, basales y tras estimulación con TRH, en pacientes depresivos mayores DSM-III y controles. Siempre inferiores los niveles en el grupo experimental, en ninguna de las extracciones las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Optamos por seguir el criterio de incremento de TSH menor a 5 microU/ml (LOOSEN y PRANGE, 1982), dado que de esta forma ninguno de nuestros controles presentaba respuestas aplanadas de TSH frente a la TRH. De considerar el cut-off en 7 microU/ml, 4 (18.18%) de nuestros contro-

les hubiesen registrado resultados positivos. Desarrollados de esta forma los hallazgos, no estimamos necesario realizar un estudio de performance para el establecimiento del dintel. En otras circunstancias (GINER y cols., - 1986) y sin conocer aún estos datos, lo creíamos necesario al emplear técnicas de Enzimo-Inmuno-Análisis (EIA) en la determinación de TSH.

Dos fueron las razones que indujeron al Departamento de Bioquímica del H.U.S. y a nuestro grupo a elegir - esta técnica de detección. Pese a que la inmensa mayoría de los estudios emplean técnicas de RIA, actualmente el EIA ofrece sobre el RIA las ventajas de la simplicidad - en su método por al menos igual exactitud y probablemente superior.

Realizadas estas premisas, encontramos que los niveles séricos de TSH tras TRH son siempre inferiores en los pacientes melancólicos frente a los sin melancolía DSM-- III. No obstante, en ningún momento estas diferencias -- llegan a ser superiores a las generables por el azar. De igual forma, las medias (\pm DS) del incremento de TSH en - ambos subgrupos no ofrecen significación en sus diferencias: 7.36 ± 5.88 microU/ml en pacientes melancólicos -- frente a 8.95 ± 4.39 en no melancólicos (FIGURA X).

A tenor de lo comprobado en otros estudios que emplean técnicas de RIA, nuestras concentraciones son muy

similares si bien algo menores, a las que ellos encuentran (LOOSEN y PRANGE, 1982; LOOSEN y cols., 1983a; CERVERA y cols., 1984a). También coincidimos con estos autores al no encontrar significación entre las diferencias del incremento de TSH entre subgrupos diagnósticos.

Referimos con anterioridad que en el 57.69% de nuestros depresivos la concentración máxima de TSH tras TRH se obtiene a los 15 minutos de la inyección, mientras que en el 42.31% restante se logra a los 30 minutos. Ninguno de ellos la presentó pasado este tiempo. De esta forma parece obvio puedan ahorrarse las determinaciones a los 60 y 90 minutos (LOOSEN y PRANGE, 1982; SCHLESSER y cols., 1983; GURPEGUI y cols., 1983; CERVERA y cols., 1984a; LOOSEN, 1985a, 1985b).

Es interesante comentar como en tan solo un 5.4% -- (n = 4) de todos los test realizados, depresiones y controles, pudieron constatarse efectos secundarios tras la administración de TRH. Siendo éstos muy ligeros y consistentes en náuseas, se presentaron a los escasos minutos de la inyección y su duración no llegó a los 10 minutos. Parece pues de nuevo confirmarse lo ya referido por el grupo de DURHAM (LOOSEN y PRANGE, 1980; LOOSEN y cols., 1983c).

En la TABLA XXII comprobamos como del 32.69% (n = 17) de respuestas aplanadas de TSH encontradas en depresivos

mayores DSM-III, el 70.59% (n = 12) se presentan en melancólicos por el 29.41% (n = 5) de pacientes sin melancolía. De esta forma los resultados, el 48% de los melancólicos y el 18.52% de los que no lo son, presentan resultados positivos con el test de la Protirelina. Esta proporción, - y en virtud del elevado porcentaje (81.48%) de pacientes no endógenos con resultado normal en la prueba, arroja una significación de $p < 0.005$.

Estos resultados parecen pues a caballo entre los referidos por la escuela de DURHAM y los encontrados por el grupo de FAIR-OKS.

Bien es cierto que dado el cut-off que elegimos nuestros hallazgos debieran acercarse más al 25% (como media) de curvas aplanadas que comentan LOOSEN y PRANGE (1982) y menos al 75% de EXTEIN y cols. (1980) y GOLD y cols. -- (1981b). No obstante, nos asemejamos más con los resultados de SCHLESSER y cols. (1983) que establecen el dintel en las 5 microU/ml.

En nuestro medio, siguiendo el cut-off de 7 microU/ml de FAIR-OKS, el grupo de CERVERA inicialmente reportó resultados positivos en el 70% de las psicosis afectivas (CERVERA y cols., 1983b) y posteriormente en el 56% (CERVERA y cols., 1984a).

Así las cosas, nuestros resultados son semejantes a

lo hallado en otros trabajos (téngase presente que el porcentaje que refieren LOOSEN y PRANGE (1982) es en depresiones primarias y todos nuestros casos lo son), y no parece que las técnicas de EIA discrepen de forma considerable con lo encontrado con RIA. Si tenemos presente este hecho y añadimos la sencillez metodológica y la concentración mínima que se detecta mediante el EIA, 0.05 microU/ml en nuestro caso, nos atrevemos a predecir una pronta inclusión de estas técnicas en nuestra especialidad.

Al comparar los porcentajes del test de la Protirelina positivos obtenidos en subgrupos diagnósticos, según las definiciones de endogeneidad contempladas, observamos lo siguiente (TABLAS XXII, XXVIII, XXXI, XXXIV, XXXVII y XL):

* DSM-III	= 48.00% melancólicos	P < 0.025
	18.52% no melancólicos	
* NEWCASTLE	= 40.00% endógenos	N.S.
	28.13% neuróticos	
* KLEIN	= 44.00% endogenomórficas	N.S.
	22.22% no endógenas	
* R.D.C.	= 38.24% endógenos	N.S.
	22.22% no endógenos	
* MICHIGAN	= 36.59% endógenos	N.S.
	28.18% no endógenos	
* ICD-9	= 41.94% psicosis afectivas	N.S.
	19.05% depresiones neuróticas o reactivas	

Comprobamos como la frecuencia media de respuestas - aplanadas en endógenos se sitúa en el 41.46% y en el 21.39% de no endógenos. Sea como fuese, tan solo siguiendo criterios establecidos por DSM-III parece comportarse el test de la TRH como un correcto criterio diferenciador de endogeneidad ($p < 0.025$). Con el resto de las opciones las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (TABLA LIV).

Las variaciones que encontramos en los distintos encuadres se presentan solo en parte como razonables, a tenor de los índices de concordancia que apreciamos en la TABLA XXVII. Los datos que reportan DSM-III, KLEIN e ICD-9, son muy similares entre sí dados los elevados índices "K" que reflejan: .84 entre DSM-III y KLEIN y .69 de ICD-9 con los dos. Por el contrario, los porcentajes de respuestas mitigadas que hallamos mediante MICHIGAN y RDC son en gran medida superponibles, pese a la muy escasa concordancia -- (.19) que ofrecen entre ellos.

El índice discriminante de MICHIGAN sigue manifestando los resultados más pobres. Si bien registra el porcentaje más bajo de falsos positivos, también lo es en el de verdaderos positivos. Este aspecto junto al análisis de las posibles razones que creemos justifican las variaciones encontradas, serán tratadas con mayor profundidad al estudiar las modificaciones en la "performance".

Pensamos sea de interés destacar la enorme complejidad que puede reportar la realización de un estudio comparativo en el sentido con el que venimos realizándolo. - Independientemente de no disponer de trabajos que contrasten varios sistemas clasificatorios con esta prueba, nos encontramos en no pocas ocasiones, con que el término de depresión primaria es empleado como sinónimo de endógeno-melancólico, o bien, no es precisado en el sentido con el que es usado. Con este proceder resultados en apariencia dispares pueden ser prácticamente superponibles y viceversa.

Resumiendo ya este apartado de la Discusión, vemos - como el porcentaje de respuestas anormales en pacientes - endógenos varía del 36 al 48% según el encuadre. Tan solo siguiendo criterios DSM-III el test de estimulación con - TRH se muestra como criterio diferenciador de subgrupos - diagnósticos.

V. 3.4. ASOCIACION DE PRUEBAS.

Tuvimos oportunidad de comprobar en la Introducción como la asociación entre los distintos marcadores biológicos parece mostrarse como un área en expansión. En suma, lo que se pretende es mejorar la rentabilidad de los distintos tests y proceder a una más clara delimitación diagnóstica y pronóstica de los cuadros depresivos.

Observando a simple vista la TABLA LIV apreciamos como los niveles estadísticamente significativos parecen acumularse en la mitad inferior; precisamente es en ésta donde queda contemplada la asociación de pruebas.

Siguiendo los criterios DSM-III comprobamos en la TABLA XXIV como los porcentajes de pacientes melancólicos - identificados (algún resultado positivo) se elevan de forma considerable al asociar las pruebas. De considerar las 3 simultaneamente tan solo un 16% (n = 4) de endógenos logran "escaparse". Le sigue la asociación TSD y test de estimulación con TRH identificando al 80% de los melancólicos y TSD y RCC junto a RCC y test de la TRH ambos con el 68%.

Con el resto de sistemas clasificatorios apreciamos el mismo fenómeno, si bien, en proporciones diferentes - (TABLAS XXIX, XXXII, XXXV, XXXVIII y XLI). Hasta tal punto varían éstas, que mediante los índices de NEWCASTLE y MICHIGAN ninguna de las posibilidades que nos brinda la asociación ofrece diferencias significativas, mientras -- que con DSM-III, KLEIN e ICD-9, lo son todas. Los criterios RDC de SPITZER y cols. (1978) ofrecen significación estadística en todas salvo con la opción RCC mas test de la Protirelina (TABLA LIV).

Si bien vimos con anterioridad que las pruebas neuro endocrinas, aisladamente, en contadas ocasiones se nos pre

sentaban de forma significativa como indicadores del carácter endógeno, algo diferente ocurre al asociarlas. En estas circunstancias, lo que llama la atención es que ni MICHIGAN ni NEWCASTLE ofrezcan la posibilidad a los test de diferenciar los diferentes subtipos depresivos que nos atañen. Más aún nos extraña cuando pensamos que el índice discriminante de MICHIGAN surge de manos de los pioneros y - más fervientes defensores del TSD y cuando autores como - HOLDEN (1983) refieren que el TSD y el índice diagnóstico de NEWCASTLE testan el mismo tipo de pacientes.

Nuestro grupo, que hasta la fecha tenía por costumbre trabajar indistintamente con criterios ICD-9 y DSM-III, - apenas estaba familiarizado con los surgidos de FEINBERG y CARROLL (1982). De entrada se nos presentaron como excesivamente "laxos", al apreciar que con una pérdida de apetito intensa y una disminución considerable en su interés o rendimiento en el trabajo, el paciente sobradamente ya era considerado endógeno (CUADRO XII). Si a esto le añadimos que nuestros pacientes son severos y que en la escala de HAMILTON obtenemos en esos items unas puntuaciones medias (\pm DS) de 1.42 ± 0.72 (sobre 2) y 3.48 ± 0.69 (sobre 4), cuesta trabajo pensar que fuesen pocos los pacientes etiquetados de endógenos. Así pues las cosas, con los porcentajes de pruebas anormales ya referidos en nuestro grupo experimental y siendo el 78.85% de éste, pacientes endógenos según MICHIGAN, no creemos puedan resultar extraños nuestros hallazgos.

En lo que se refiere a los criterios de CARNEY y cols. (1965) sucedió lo contrario. Si bien a simple vista resultan muy adecuados y apropiados, mediante su empleo hemos podido comprobar su gran "dureza" y como pacientes que -- clínicamente y mediante el resto de criterios operativos eran claramente endógenos, no llegaban a la "barrera" de los 6 puntos.

Pese a que consideramos obligados estos comentarios, a tenor de los resultados anteriormente comentados, no -- creemos sea éste el momento de tratarlos en profundidad; así pues, optamos por reservarlos para el próximo apartado y dedicarnos a seguir con la discusión del resto de -- nuestros hallazgos.

Continuando con el análisis de las TABLAS XXIV, XXIX, XXXII, XXXV, XXXVIII y XLI encontramos como, en contra de lo que podría pensarse, la conjunción de las tres pruebas no siempre registra la mayor diferencia entre grupos diagnósticos. Vemos que siguiendo los criterios de KLEIN, la asociación RCC y test de TRH es la que ofrece mayor diferencia, con RDC es TSD y RCC y con MICHIGAN RCC y test de la Protirelina. En el resto de los sistemas clasificato-- rios sí que lo es.

Pese a que inicialmente se pensó en la elevación del cortisol como una posible causa que explicara el aplana-- miento de la respuesta de TSH y se llevaron a cabo estu--

dios en este sentido (WILBER y UTIGER, 1969; OTSUKI y cols. 1973; RE y cols., 1976; NICOLOFF y cols., 1979), no conoce mos otros trabajos que conjunten RCC y test de TRH de la forma que nosotros la realizamos. El grupo de Pamplona -- (CERVERA y cols., 1984a) lo hizo con antelación a la presente Tesis, pero no llega a valorar la asociación de estas pruebas; se ciñen exclusivamente a la asociación TSD y test de la TRH.

Aunque la conjunción TSD y test de la TRH sea la más valorada y aplicada, de trabajar exclusivamente con pruebas neuroendocrinas, nosotros por los hallazgos ya comentados pensamos deba tenerse más presente la asociación -- RCC y test de la Protirelina y aún todavía más, si cabe, el trabajar con las tres pruebas simultaneamente. Llamó poderosamente nuestra atención en el estudio conjunto de las TABLAS XXIV, XXIX, XXXV, XXXVIII y XLI, como el TSD asociado al de la TRH no se mostraba en ninguno de los ca sos con el mayor valor discriminante entre subgrupos diagnósticos; por el contrario, RCC y TSD, RCC y test de la TRH o alguna de las tres, al menos lo hacían en una de las opciones diagnósticas.

En consecuencia, de tener que realizar una gradación de preferencias, en la asociación de pruebas neuroendocrinas, creemos de mayor utilidad a la hora de diferenciar subtipos depresivos:

- 1º Las tres pruebas simultaneamente.
- 2º RCC y test de estimulación con TRH.
TSD y test de estimulación con TRH.
- 3º RCC y TSD.



La no supresión a la dexametasona fue asociada con una hipersecreción nocturna de cortisol. Incluso SACHAR (1985) encuentra que el grupo dexametasona resistente procede, casi exclusivamente, de entre aquellos que además eran hipersecretores. Sin embargo, solamente la mitad de los hipersecretores de cortisol eran también dexametasona positivo. Su grupo encuentra tasas de RCC hipersecretor en el 50% de los pacientes depresivos mayores RDC subtipo endógeno (SACHAR y cols., 1980b) y comentan como el TSD le resulta una valoración más grosera del eje HHA en depresión. En este tema nos consideramos más allegados al desmembrado MICHIGAN (CARROLL y cols. 1981) cuando refieren que la hipersecreción nocturna de cortisol tiene mucha menor sensibilidad que el TSD para captar melancólicos y -- que el TSD no puede pues ser sustituido por una simple medición nocturna del cortisol plasmático.

Nuestro grupo, al comprobar como el TSD y RCC se presentan simultaneamente alterados en el 9.6% de los pacientes depresivos mayores DSM-III (16% de los melancólicos y 3.7% de no melancólicos) y que la tasa de resultados -- anormales en el TSD es siempre superior a la de RCC en -- los depresivos endógenos, piensa sea obligado el acerca--

miento al antiguo equipo de MICHIGAN en este aspecto.

En lo que se refiere a la valoración simultánea del TSD junto al de la TRH, observamos en las TABLAS XXIV, - XXIX, XXXII, XXXV, XXXVIII y XLI las siguientes frecuencias:

* DSM-III	= 80.00% melancólicos	$p < 0.001$
	33.33% no melancólicos	
* NEWCASTLE	= 70.00% endógenos	N.S.
	46.87% no endógenos	
* KLEIN	= 72.00% endogenomórficas	$p < 0.05$
	40.74% no endógenas	
* R.D.C.	= 67.65% endógenos	$p < 0.025$
	33.33% no endógenos	
* MICHIGAN	= 58.54% endógenos	N.S.
	45.45% no endógenos	
* ICD-9	= 70.97% psicosis afectivas	$p < 0.01$
	33.33% depresiones neuróticas y reactivas	

Siguiendo en el análisis de esas tablas, vemos como la asociación TSD y test de la TRH, después de considerar las tres conjuntamente, es la posibilidad que detecta mayor porcentaje de pacientes endógenos; observamos un --/ 69.86% como media. No obstante, pese a ser estos porcentajes considerablemente elevados, las diferencias con respecto a los no endógenos no son las más manifiestas. De -

seguir criterios DSM-III, KLEIN, RDC e ICD-9, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos - subtipos (TABLA LIV).

Al contrastar estos resultados con los trabajos llevados a cabo por otros autores, vemos como la discordancia es escasa. RUBIN y cols. (1981) siguiendo criterios RDC comprueban en pacientes depresivos endógenos que un - 84% son identificados de emplear conjuntamente estos tests. Inferiores pues nuestros hallazgos, pensamos deba tenerse presente que estos autores emplean una dosis de TRH inferior (100 microU) a la supramáxima (500 microU) y siguen el cut-off de incremento de TSH menor de 7 microU/ml. Independientemente de estos datos, sí que llegamos a la misma conclusión, referida ya por EXTEIN y cols. (1981b), - cuando reportan que los dos test pueden ser usados de -- forma complementaria, a modo de "alianza", para una mejor ayuda de laboratorio al diagnóstico de la depresión endógena.

Llama la atención el hecho de que EXTEIN y cols. -- (1982a) (7 microU/ml) estudiando depresiones mayores unipolares RDC (sin más) encuentran el mismo porcentaje que RUBIN y cols. (1981), en endógenos RDC, y muy similar al que encontramos en depresiones melancólicas DSM-III (80%). Da pues la impresión que cada autor emplea los criterios, aun conociéndolos perfectamente, de una forma particular. En este sentido, sí creemos necesario apuntar como buena

parte de las discrepancias existentes pueden deberse a esta razón. No son pocos los autores que, o bien especifican muy parcialmente los criterios que cumplen sus pacientes, o no llegamos a entender, a tenor de lo que reportan, si unipolar es endógeno, mayor se corresponde a unipolar o mayor les supone por añadidura la condición de endogeneidad.

En nuestra casuística, con los dos tests simultáneamente alterados encontramos el 15.38% (n = 8) de depresiones mayores DSM-III; de éstos, 1 es no melancólico y 7 melancólicos, lo que supone un 3.7% y 28% para ambas categorías diagnósticas. Si a esto añadimos las frecuencias de resultados anormales ya comentadas, vemos como, en efecto, los resultados positivos en TSD y test de la TRH son fenómenos independientes. Así pues coincidimos con la mayoría de los autores en que ningún test anormal es un epifenómeno endocrino de otro (LANGER y cols., 1980; ASNIS y cols., 1981; DAVIS y cols., 1981; EXTEIN y cols., 1981b; PAPAKOSTAS y cols., 1981; TARGUM y cols., 1982b; WINOKUR y cols., 1982; FLEMING y cols., 1983; RUSH y cols., 1983; CERVERA y cols., 1984a).

En suma y finalizando con este epígrafe, podemos decir que asociando las pruebas neuroendocrinas se convierten éstas en excelentes criterios diferenciadores de endogeneidad. Pese a todo, las variaciones según el sistema definitorio empleado son la regla. Comprobamos

como la alianza RCC y test de la Protirelina se revela - enormemente prometedora, mientras que la unión TSD y test de la TRH sigue en la línea ya referida por otros autores y la conjunción de las tres pruebas es, indudablemente, la idónea en la diferenciación de cuadros depresivos endogenomórficos.

V. 4. VARIACIONES EN LA PERFORMANCE SEGUN LOS SISTEMAS
DEFINITORIOS EMPLEADOS.

V. 4.1. LAS DEFINICIONES DE ENDOGENEIDAD EMPLEADAS.

Estrechamente relacionado este apartado con el anterior, creemos obligado realizar un análisis previo de las TABLAS XXV, XXVI y XXVII, para un mejor entendimiento de los resultados que a continuación serán objeto de discusión.

En dichas tablas, el protagonismo es acaparado por las diferentes definiciones de endogeneidad-melancolía - que estudiamos. El motivo de elegir éstas y no otras, que sepamos al menos 11 definiciones operacionales han sido propuestas para definir el subtipo depresivo endógeno, - se debe a varias razones. Los criterios RDC resultaron - obligados ya que se trata de la definición de depresión endógena más frecuentemente estudiada en estos últimos - años (ZIMMERMAN y cols., 1986a). Por otra parte, el DSM-III con sus criterios de melancolía, es la definición - oficial adoptada por la American Psychiatric Association y precisamente de ese país, recibimos el mayor caudal de información en nuestros días (ZIMMERMAN y cols., 1986a). De otro lado, la escala de NEWCASTLE ha recibido una amplia acogida y exhaustivo estudio por parte de psiquiatras europeos; además, varios trabajos han encontrado - una clara asociación con los resultados no supresores al

TSD (COPPEN y cols., 1983; HOLDEN, 1983). El concepto descrito en 1974 por KLEIN de depresión endogenomórfica ha gozado del interés de importantes autores y recientemente, él y su grupo han realizado un índice diagnóstico -- (DAVIDSON y cols., 1984). Por último, hemos incluido los criterios de FEINBERG y CARROLL (1982) ya que estos autores, mediante sus trabajos con el TSD, han conseguido dar una gran difusión al estudio de las clasificaciones biológicas de la depresión.

Aparte de estas definiciones operativas, no hemos querido dejar de contrastar la ICD-9. Pese a no ofrecer nos criterios como tales, ha sido tanto el beneficio obtenido con su empleo y tan familiarizados estamos con su uso que, en nuestro caso, viene a ser equivalente al diagnóstico clínico.

Analizando ya la TABLA XXV, vemos como los criterios de MICHIGAN son los que identifican a un mayor número de pacientes como endógenos (78% ciertos y 17.31 como inciertos). Le siguen RDC (65.38% ciertos y 25% probables) ICD-9 (59.61%), DSM-III y KLEIN (48.08%) y NEWCASTLE (38.46%). Así, resultan ser las definiciones propuestas por MICHIGAN y RDC las más laxas a la hora de diagnosticar endogeneidad; DSM-III, KLEIN e ICD-9 adoptan una posición intermedia y NEWCASTLE resulta ser la más exigente.

Dejando a un lado la ICD-9, la mera observación de

los criterios que cada sistema proporciona explica suficientemente esta variabilidad (CUADROS VIII, IX, X, XI y XII). En el caso de MICHIGAN, ya vimos como presentando una disminución del apetito intensa y una incapacidad para el trabajo se superaba con creces el "score" de los 27 puntos, mientras que en lo que se refiere a NEWCASTLE, éste contempla todos sus criterios, ya sean referidos a HRSD o SADS, en puntuaciones máximas; esto es, nuestros pacientes al ser depresivos mayores DSM-III podrán presentar pérdida de peso, pero quizás ésta no llegue a ser de 1 kgr. a la semana.

Un aspecto importante que nos ayuda a entender estos resultados, es el hecho de que algunas definiciones se basan enteramente en síntomas y signos referidos a la presente enfermedad (DSM-III y RDC), en tanto que otras (KLEIN, MICHIGAN y NEWCASTLE) incluyen aspectos premórbidos y otras variables no sintomatológicas, como la presencia de acontecimientos precipitantes, personalidad previa adecuada, discreto inicio en el enfermar o antecedentes de episodios previos.

También, algunas de las clasificaciones emplean una combinación de criterios obligados y opcionales (DSM-III y RDC), otras se componen enteramente por síntomas opcionales (MICHIGAN y NEWCASTLE) y otra exige la presencia de todos ellos (KLEIN). Este es un aspecto importante que puede explicarnos en parte y como veremos más adelante,

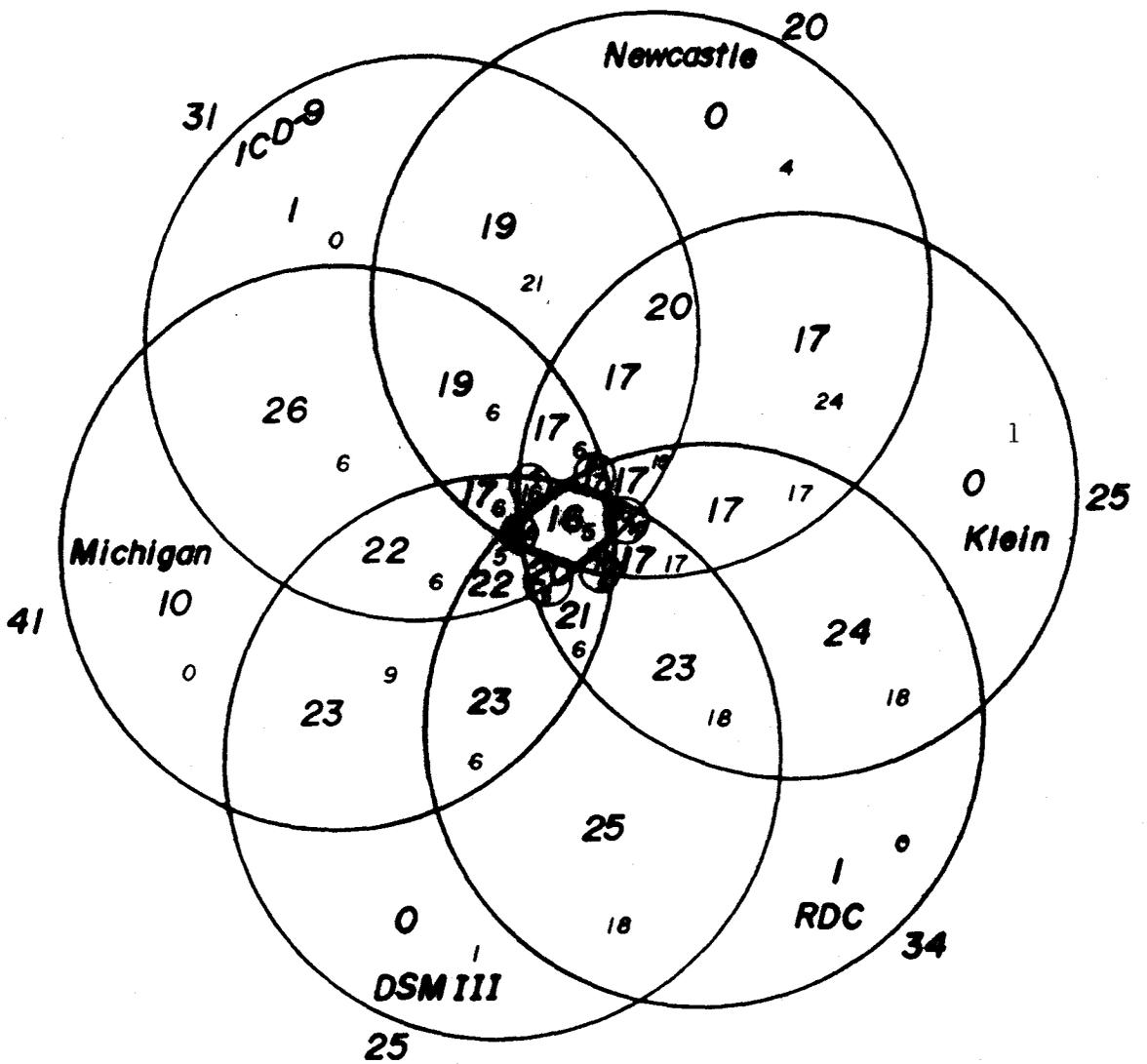
las diferencias entre DSM-III y RDC.

En el caso concreto del índice de FEINBERG y CARROLL (1982), éste difiere de todos en que realizan una valoración de intensidades. Cada ítem es multiplicado por un peso.

Por último, otra fuente que genera diferencias es el hecho de que todas ellas no surgen por igual proceder. Dos definiciones, MICHIGAN y NEWCASTLE, se basan en análisis discriminantes y el resto, son fruto de un consenso clínico y por ello, la elección de criterios es arbitraria.

Realizadas pues estas puntualizaciones, podemos discutir en un más adecuado contexto los índices de concordancia que encontramos en las TABLAS XVI y XXVII. Además, la FIGURA XI puede resultar ilustrativa en este sentido.

La TABLA XXVI es traída a colación tan solo para ser contrastada con la TABLA XXVII. Es apreciable como mejoran los índices de concordancia de MICHIGAN y RDC al ser incluidos los casos probables dentro de los no endógenos. Anteriormente comentamos como habíamos optado por considerar los casos de dudosa endogeneidad como no endógenos. Así, se han llevado a cabo todos los resultados y creemos pueda quedar ahora más justificado nuestro planteamiento.



○- Endógenos
 ○- No endógenos

FIGURA XI.

REPRESENTACION GRAFICA DE LA CONCORDANCIA ENTRE CRITERIOS.

En lo que realmente nos concierne, la TABLA XXVII, vemos como MICHIGAN obtiene un índice medio de concordancia prácticamente nulo (.20). Con ese nivel podemos decir que no está identificando el mismo tipo de pacientes y, además, disminuye de forma considerable los índices medios del resto de las definiciones. De excluirlo, solo momentaneamente, observamos como DSM-III registra .69, NEWCASTLE .54, KLEIN .69, RDC .59 e ICD-9 .65. Estos índices ya son mas que aceptables.

Siguiendo con la misma tabla, comprobamos como la concordancia mayor (.84) corresponde a DSM-III con KLEIN, seguida de la que estos dos sistemas realizan con ICD-9 (.69). En esencia, todas parecen concordar, excepción hecha de MICHIGAN con el resto y RDC con NEWCASTLE (.41).

Recientemente, autores como DAVIDSON y cols. (1984) y ZIMMERMAN y cols. (1986a) han realizado estudios de concordancia similares al presente. Con ZIMMERMAN y cols. (1986) coincidimos plenamente en la concordancia que encuentra entre DSM-III y NEWCASTLE. Con el resto de posibilidades (DSM-III, RDC, NEWCASTLE y MICHIGAN) la concordancia nos resulta exagerada y llama la atención el que las obtengan de una distribución de pacientes, según las diferentes definiciones, similares a la nuestra salvo en lo que concierne a RDC. Con DAVIDSON y cols. (1984) nos ocurre algo similar; tan solo coincidimos en la concordancia que refieren entre DSM-III y KLEIN, el resto se

nos presentan muy elevadas. Ambos autores emplean una metodología (% concordancia) distinta a la nuestra y puede ello justificar en parte las divergencias. También las características de la muestra, depresiones mayores DSM-III en el primer caso, síndromes depresivos sin más en el segundo, pueden intervenir y, sobre todo, el que empleemos o valoremos de diferente forma los criterios. Resulta claro que tanto para estos autores como para nuestro estudio, los criterios de FEINBERG y CARROLL (1982) resultan los más laxos para diagnosticar endogeneidad.

Así pues las cosas, DSM-III concuerda fundamentalmente con KLEIN (.84), siguiéndole ICD-9 (.69), RDC (.65), - NEWCASTLE (.57) y MICHIGAN (.24), por este orden (TABLA - XXVIII). Facilmente se explican estos resultados al contrastar los criterios DSM-III con los de KLEIN. En estos últimos, el primero y segundo son cumplidos por la totalidad de nuestros pacientes, al ser depresiones mayores, y el tercero y quinto coinciden con los obligados por -- DSM-III. De esta forma vienen a ser criterios practica-- mente superponibles.

Los criterios RDC concuerdan en mayor grado con KLEIN (.66), DSM-III (.65) e ICD-9 (.64), mientras que con NEWCASTLE es escasa (.41) y nula con MICHIGAN (.19) (TABLA XXVII).

En el caso de KLEIN el primero en concordar es DSM-

III (.84), viniendo después los índices referidos a ICD-9 (.69), RDC (.66), NEWCASTLE (.57) y MICHIGAN (.23).

NEWCASTLE coincide en mayor grado con ICD-9 con un índice "K" de .59. Con el resto de clasificaciones son aún más escasas: .57 con DSM-III y KLEIN, .41 con RDC y .22 con MICHIGAN. NEWCASTLE se nos presenta pues como el que peor concuerda, en conjunto (.47), después de MICHIGAN (.20). Este último alcanza su índice "máximo" con DSM-III (.24) y el mínimo con ICD-9 (.19).

Por último y para terminar con la TABLA XXVII, el único sistema que no ofrece criterios operativos y que hemos venido a equiparar con el diagnóstico clínico, la ICD-9, coincide con DSM-III y KLEIN con un "K" más que aceptable de .69; le siguen RDC con .64, NEWCASTLE .59 y MICHIGAN con .13. Estos datos parecen apoyar la idea de que la DSM-III va influenciando cada día más en nuestros diagnósticos clínicos, al menos en el momento de encarar una investigación biológica (GUERRERO y cols., 1985).

Llama la atención la moderada concordancia que encontramos entre DSM-III y RDC (.65). Siendo criterios enormemente similares y derivados los primeros de los segundos, pareciera pues razonable esperar una muy elevada concordancia. El hecho de no presentarse pudiera explicarse a través de la obligatoriedad de criterios. Mientras que DSM-III exige el cumplimiento de sus apartados

A y B (severa anhedonia y falta de reactividad a lo placentero), RDC solo requiere uno de los cuatro items de A (sentimiento cualitativamente diferente, falta de reactividad al entorno, mejoría vespertina o severa anhedonia). Por otra parte, los criterios RDC son más abiertamente - destinados a alargar los límites de la depresión, como - criterio clínico, pero no contempla la melancolía, sino la endogeneidad, como estructura clínica mas que conceptual (GUERRERO y cols., 1985).

V. 4.2. RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL.



De considerar al RCC como variable independiente, - las TABLAS XXIII, XXX, XXXIII, XXXIV, XXXIX y XLII pueden recogerse en la TABLA LV.

De su análisis observamos como la sensibilidad de la prueba es escasa, mientras que la especificidad es muy - elevada. Esto es, si el RCC es anormal puede decirse con gran confianza que se trata de un cuadro endógeno, en tan to que con uno normal, no se puede aseverar en absoluto que no sea endógeno.

Estos resultados son comunes en todos los sistemas definitorios estudiados. Así pues, el emplear uno u otros ofrece muy escasa variación (TABLA LV). Este dato no es de extrañar si tenemos presente la mínima dispersión que se registraba al estudiar su comportamiento como cri-

TABLA LV.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DEL RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL.

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	6	19	25	2	24	92	.48	.36	.04	.40	.52	72	55	59.61
NEWCASTLE	5	15	29	3	25	91	.38	.28	.05	.33	.62	47	53	65.38
KLEIN	7	18	26	1	28	96	.48	.34	.02	.36	.52	83	57	63.46
RDC	7	27	17	1	21	94	.65	.51	.02	.53	.35	67	27	46.15
MICHIGAN	7	34	10	1	17	91	.79	.66	.02	.68	.21	55	10	32.69
ICD-9	7	24	20	1	23	95	.60	.46	.02	.48	.40	72	43	51.92

terio diferenciador de endogeneidad. En aquella ocasión, tan solo KLEIN ofrecía significación (TABLA LIV) y por ello, en este apartado encuentra la mejor performance --/ (28% de sensibilidad y 96% de especificidad). Sea como - fuese no es buena y la eficacia diagnóstica se sitúa en el 63.46%.

De esperar también era que MICHIGAN nos reportara - la peor sensibilidad (17%), especificidad (91%) y eficacia diagnóstica (32.69%).

V. 4.3. TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA.

En la TABLA LVI se expresan las variaciones en la performance del TSD según las definiciones de endogeneidad contrastadas.

En este caso, las diferencias son relativamente manifiestas apareciendo el DSM-III como la definición más idónea y que mejores resultados ofrece. RDC también registra valores muy adecuados que llegan incluso a superar en especificidad al DSM-III.

MICHIGAN genera la peor performance y en este sentido debemos realizar una puntualización. Pudiérase pensar, en un principio, que la laxitud que se apreciaba en estos criterios estuviese motivada por un intento de FEINBERG y CARROLL de encontrar una definición en la que "su" prue

TABLA LVI.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DEL TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA.

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	15	10	22	5	60	81	.48	.19	.10	.29	.52	72	66	71.15
NEWCASTLE	9	11	21	11	45	65	.38	.21	.21	.42	.61	34	54	57.69
KLEIN	13	12	20	7	52	74	.48	.23	.13	.36	.52	62	59	63.46
RDC	18	16	16	2	53	88	.65	.30	.04	.34	.35	69	34	65.38
MICHIGAN	16	25	7	4	39	64	.79	.61	.08	.69	.21	51	10	44.23
ICD-9	15	16	16	5	48	76	.60	.31	.09	.40	.40	62	40	59.61

ba siempre registrara la máxima especificidad. A tenor - de estos datos vemos que no; el sacrificio de sensibilidad que imaginábamos no se ve compensado por una creciente especificidad.

En general, la sensibilidad que encontramos con DSM-III (60%), RDC (53%) y KLEIN (52%), es superior a la que refieren CARROLL y cols. (1981) (43%), mientras que las del resto, vienen a ser superponibles (incluso la de MICHIGAN). Por el contrario, la especificidad que hallamos es siempre menor; variando del 88% de RDC al 64% de MICHIGAN, se distancia algo del 96% encontrado por CARROLL y cols. (1981).

Es de reseñar como estas comparaciones han de realizarse con cautela y siempre teniendo presente el tipo de depresiones que se contrastan. Así, CARROLL y cols. (1981) comparan depresiones endógenas frente a un grupo heterogéneo de éstas. De igual forma trabajan PAPAKOSTAS y cols. (1980), BROWN y cols. (1979), DOTTI y cols. (1980) y NULLER y OSTROUMOVA (1980), entre otros, y encuentran resultados muy similares.

RUSH y cols. (1980) contraponen endógenos versus no endógenos y encuentran una moderada sensibilidad (38%) - con una muy elevada especificidad (94%).

En nuestro medio los estudios de performance reali-

zados vienen a coincidir, con los ya comentados en una moderada sensibilidad y elevada especificidad para el TSD (BUENO y cols., 1982; FONSECA, 1983, 1984; HERRERO, 1983; MAICAS y cols., 1984). Nosotros encontramos una sensibilidad media muy similar (49.5%) con una especificidad inferior (74.66%), si bien es necesario tener presente que - trabajamos con depresiones todas ellas severas.

V. 4.4. TEST DE ESTIMULACION CON T.R.H.

La TABLA LVII recoge las variaciones en la performance del test de estimulación con TRH. Encontramos de nuevo como los mejores resultados son proporcionados por DSM-III seguido por KLEIN, NEWCASTLE, ICD-9, RDC y MICHIGAN, de atenernos a su eficacia diagnóstica.

Las variaciones en la sensibilidad no son muy considerables, oscilando del 48% obtenida con criterios DSM-III al 36% del índice discriminante de MICHIGAN. Como media reportamos un 41.33% de pacientes endógenos identificados, lo que supone una sensibilidad discreta si bien superior a la que se obtiene de realizar la media en los - trabajos que refieren LOOSEN y PRANGE (1982).

La especificidad es moderadamente alta con una media del 78.33%. La máxima la alcanza MICHIGAN (82%) y la mínima NEWCASTLE (72%). Con DSM-III e ICD-9 encontramos un - 81% y en KLEIN y RDC un 77%. Es interesante destacar co-

TABLA LVII.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DEL TEST DE ESTIMULACION CON TRH.

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	12	13	22	5	48	81	.48	.25	.09	.34	.52	67	60	63.58
NEWCASTLE	8	12	23	9	40	72	.38	.23	.17	.40	.62	36	53	59.61
KLEIN	11	14	21	6	44	77	.48	.27	.11	.38	.52	62	57	61.53
RDC	13	21	14	4	38	77	.65	.40	.18	.58	.35	58	28	51.92
MICHIGAN	15	26	9	2	36	82	.79	.50	.04	.54	.21	55	11	46.15
ICD-9	13	18	17	4	42	81	.60	.35	.08	.43	.40	63	38	57.69

mo en esta prueba y no en el TSD, el beneficio en la especificidad que anteriormente comentábamos, sí parece obtenerse a través del índice de FEINBERG y CARROLL (1982).

En general y como resumen, vemos como de emplear una u otra definición nos podemos encontrar con variaciones del orden del 10% en la performance y que el test de la Protirelina, se comporta como una prueba de laboratorio con moderada sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica.

V. 4.5. ASOCIACION DE PRUEBAS.

Las TABLAS LVIII, LIX, LX y LXI nos ofrecen las variaciones de performance en las cuatro posibles combinaciones de pruebas.

Al asociar los tres tests neuroendocrinos (TABLA - LVIII), vemos como en todas las definiciones la sensibilidad se aumenta de forma considerable, y como era de esperar, en detrimento de la especificidad.

En este caso, las sensibilidades oscilan desde el 84% de DSM-III al 63% de MICHIGAN. RDC y NEWCASTLE adoptan valores intermedios (74 y 75%) mientras que KLEIN e ICD-9 se acercan a DSM-III (80 y 77%). La especificidad media alcanzada es del 60.17%, siendo la mayor proporcionada por RDC e ICD-9 (67%) y la menor por NEWCASTLE (50%).

TABLA LVIII.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DE ASOCIACION DE PRUEBAS

(ALGUNA PRUEBA POSITIVA).

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	21	4	17	10	84	63	.48	.07	.19	.26	.52	65	77	73.07
NEWCASTLE	15	5	16	16	75	50	.38	.09	.31	.40	.62	37	61	59.61
KLEIN	20	5	16	11	80	59	.48	.09	.22	.31	.52	62	73	69.23
RDC	25	9	12	6	74	67	.65	.17	.12	.29	.35	62	40	71.15
MICHIGAN	26	15	6	5	63	55	.79	.29	.10	.39	.21	53	12	61.53
ICD-9	24	7	14	7	77	67	.60	.14	.13	.27	.40	62	53	73.08

TABLA LIX.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DE ASOCIACION DE PRUEBAS

(TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA Y/O TEST DE ESTIMULACION CON TRH).

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	20	5	18	9	80	67	.48	.09	.17	.26	.52	66	75	73.07
NEWCASTLE	14	6	17	15	70	53	.38	.11	.29	.40	.62	37	60	59.61
KLEIN	18	7	16	11	72	59	.48	.13	.22	.35	.52	60	67	65.38
RDC	23	11	12	6	68	67	.65	.21	.12	.33	.35	61	37	67.30
MICHIGAN	24	17	6	5	59	55	.79	.33	.10	.43	.21	52	11	57.69
ICD-9	22	9	14	7	71	67	.60	.17	.13	.30	.40	61	49	69.23

TABLA LX.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DE ASOCIACION DE PRUEBAS

(TEST DE SUPRESION CON DEXAMETASONA Y/O RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL).

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	17	8	21	6	68	78	.48	.15	.11	.26	.52	70	69	73.07
NEWCASTLE	11	9	20	12	55	62	.38	.17	.23	.40	.62	36	56	59.61
KLEIN	16	9	20	7	64	74	.48	.17	.13	.30	.52	67	66	69.23
RDC	21	13	16	2	62	89	.65	.25	.04	.29	.35	70	38	71.15
MICHIGAN	19	22	7	4	46	64	.79	.42	.07	.49	.21	52	10	50.00
ICD-9	18	13	16	5	58	76	.60	.25	.09	.34	.40	63	44	65.38

TABLA LXI.

VARIACIONES EN LA PERFORMANCE DE ASOCIACION DE PRUEBAS.

(RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL Y/O TEST DE ESTIMULACION CON TRH).

	<u>V.P.</u>	<u>F.N.</u>	<u>V.N.</u>	<u>F.P.</u>	<u>S(%)</u>	<u>E(%)</u>	<u>BR</u>	<u>FNxBR</u>	<u>FPx(1-BR)</u>	<u>ERROR TOTAL</u>	<u>BR</u>	<u>PPP(%)</u>	<u>PPN(%)</u>	<u>EFIC.</u>
DSM-III	17	8	20	7	68	74	.48	.15	.13	.28	.52	68	68	71.15
NEWCASTLE	12	8	20	12	60	62	.38	.15	.23	.38	.62	38	58	61.53
KLEIN	17	8	20	7	68	74	.48	.15	.13	.28	.52	68	68	71.15
RDC	19	15	13	5	56	72	.65	.29	.10	.39	.35	61	32	61.53
MICHIGAN	21	20	8	3	51	73	.79	.38	.06	.44	.21	55	12	55.76
ICD-9	19	12	16	5	61	76	.60	.23	.09	.32	.40	63	46	67.31

De esta forma los resultados, vemos como la variabilidad es manifiesta, llegando a acercarse al 20% dependiendo del sistema empleado. Sea como fuese, el DSM-III con sus criterios de depresión mayor con melancolía vuelve a ser aquel que recibe mayor validez de las pruebas neuroendocrinas.

En la asociación más empleada, TSD y test de estimulación con TRH, comprobamos en primer lugar como se eleva la sensibilidad con respecto a la proporcionada por cada prueba independientemente. Por el contrario y sea cual sea la definición de que se trate, la especificidad disminuye.

Las oscilaciones de sensibilidad y especificidad siguen siendo la norma (TABLA LIX). También parece ser la regla que DSM-III registre la mejor performance, y esta vez, le siguen ICD-9 y KLEIN.

En las pruebas del eje HHA su asociación (TABLA LX) no parece proporcionar muchos beneficios con respecto al TSD aisladamente (TABLA LVI). Si bien la sensibilidad se eleva de forma discreta, la especificidad y eficacia diagnóstica apenas lo hacen.

En esta ocasión la mayor especificidad es conseguida por RDC (89%), si bien, globalmente, la mejor eficacia se registra a través de DSM-III (73.07%). Como viene ocurrien

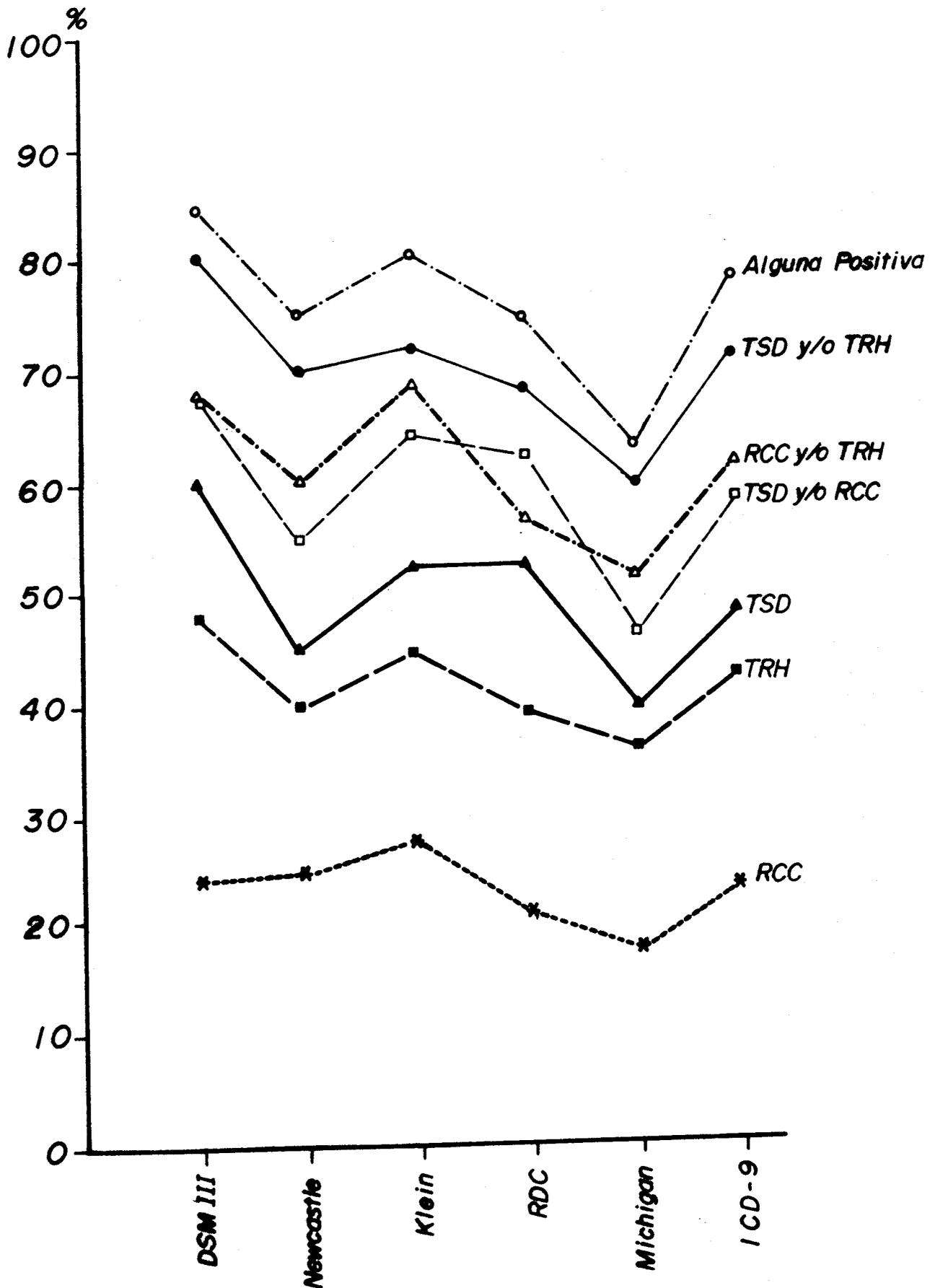
do, en MICHIGAN cualquier prueba neuroendocrina se comporta discretamente, en la distinción endógeno-no endógeno.

Con respecto al RCC y test de la Protirelina en asociación (TABLA LXI), volvemos a recalcar sobre lo mismo. El emplear unos u otros criterios produce variaciones de performance tales que pueden justificar parte de la disparidad existente en la literatura. Sea como fuese, con este tandem se obtienen performances moderadamente buenas - que, condensadas en términos de eficacia diagnóstica, refieren la máxima con criterios DSM-III y KLEIN (71.15%), seguidos de ICD-9 (67.31%), del 61.53% encontrados en NEW CASTLE y RDC y de MICHIGAN (55.73%).

V. 4.6. ANALISIS COMPARATIVO DE LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS.

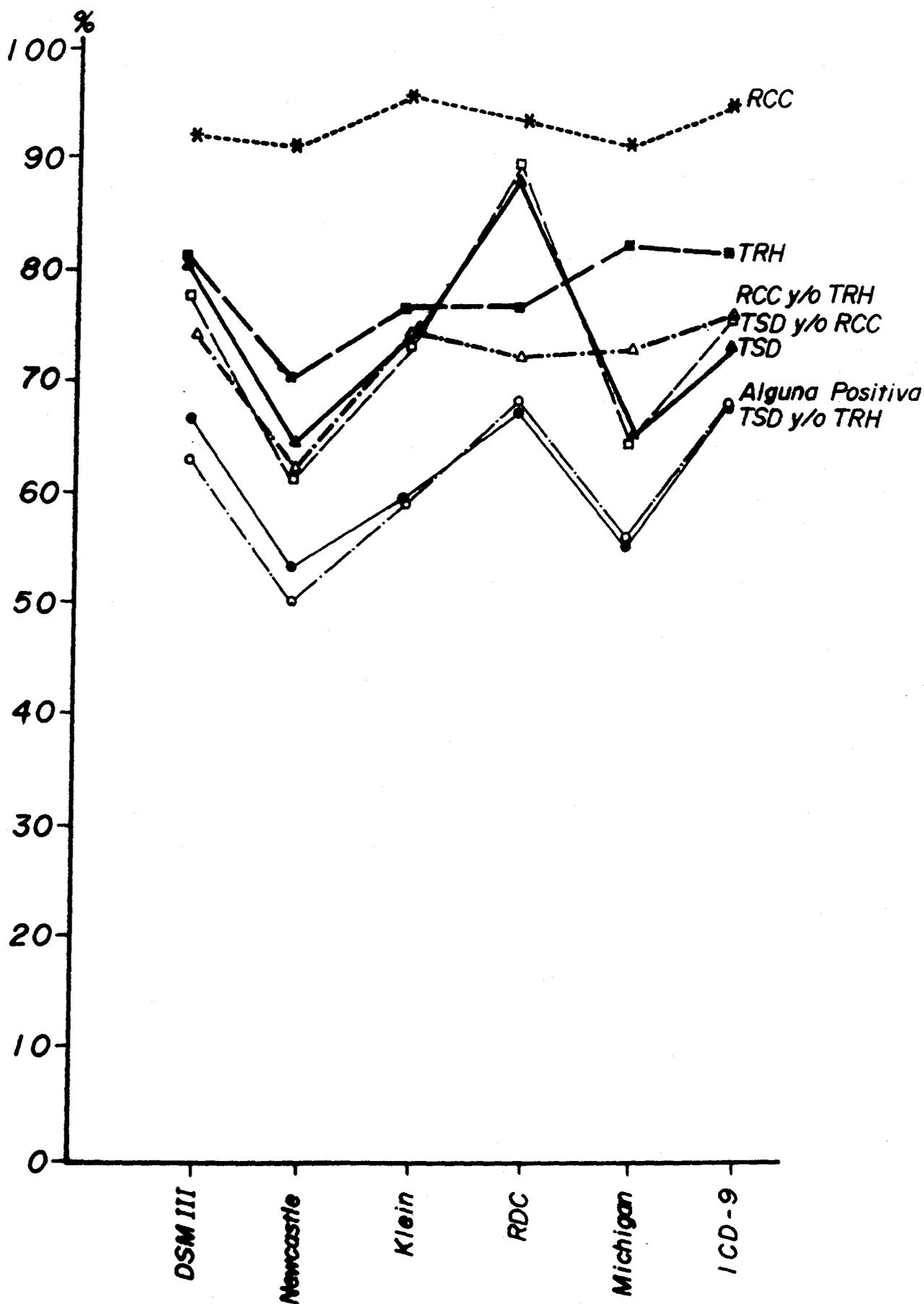
Hemos tenido oportunidad de comprobar de que distinta manera se comportan las pruebas neuroendocrinas en la diferenciación y performance de cuadros depresivos endógenos versus no endógenos. Así, en este momento, creemos necesario realizar un estudio comparativo entre éstas, para después contrastar con la performance de otros tests de ayuda diagnóstica en medicina.

En las FIGURAS XII, XIII y XIV vienen representados los tres conceptos que definen la calidad diagnóstica de



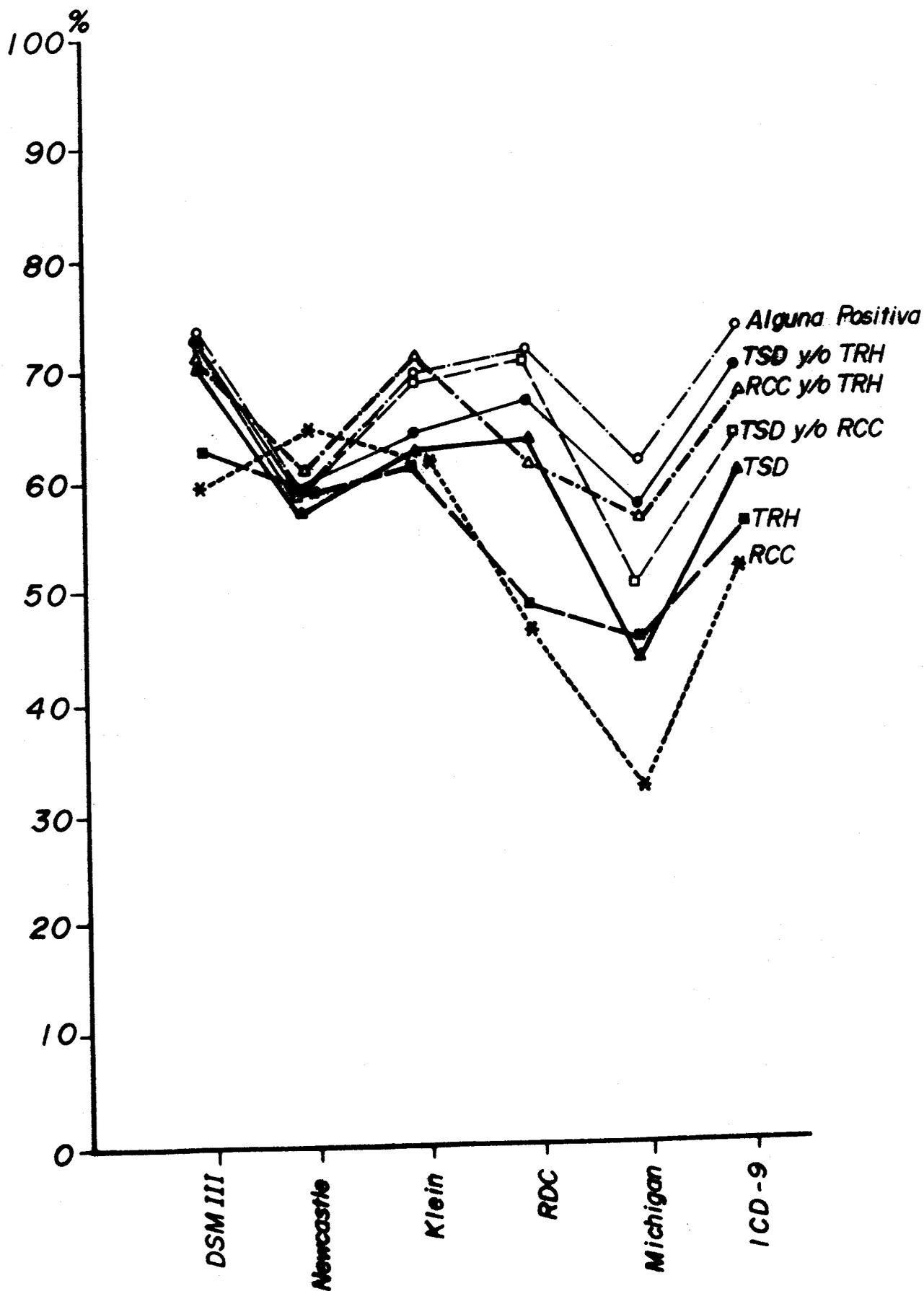
Variaciones en la Sensibilidad

FIGURA XII.



Variaciones en la Especificidad

FIGURA XIII.



Variaciones en la Eficacia Diagnóstica

FIGURA XIV.

una prueba: sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica.

Comprobamos como el asociar las pruebas siempre supone un mayor número de pacientes endógenos identificados. En términos pues de sensibilidad, se puede realizar la siguiente graduación.

- 1º Las tres pruebas simultaneamente.
- 2º TSD mas TRH.
- 3º RCC mas TRH.
- 4º TSD mas RCC.
- 5º TSD.
- 6º TRH.
- 7º RCC, como pruebas sensibles de endogeneidad.

En este sentido parecen encontrarse de acuerdo todas las definiciones de endogeneidad, realizada la salvedad - de RDC con TSD y RCC que la sitúa en tercer lugar (FIGURA XII).

El aumento en la sensibilidad lleva siempre parejo - una disminución en la especificidad, o si se quiere, un mayor número de no endógenos con resultado anormal (FIGURA XIII). Así, el RCC es con creces la prueba más específica de endogeneidad seguida del test de la TRH y TSD por este orden. En lo que se refiere a la asociación, alguna de las tres y TSD mas TRH son las menos y practicamente -

equiparables. En esta ocasión, el realizar una gradación de pruebas mas específicas de melancolía no resulta tan sencilla; cada clasificación ofrece la suya propia.

La eficacia diagnóstica (FIGURA XIV) es siempre discreta sea cual sea la prueba a que se refiera. Llama la atención como en el caso de DSM-III, NEWCASTLE y KLEIN -- apenas si ofrecen un 10% de variación entre la más y menos eficaz. En el resto de opciones diagnósticas sí reporta mayor beneficio la asociación de pruebas. En general, la combinación de los tres tests resulta la más eficiente, mientras que el RCC es la menos eficaz. Pese a todo y como ejemplo de la disparidad existente, el RCC supera al resto en caso de seguir los criterios de NEWCASTLE.

Con estos resultados hemos tenido oportunidad de comprobar como las pruebas neuroendocrinas pueden perfectamente ser consideradas de ayuda diagnóstica en la endogeneidad de los cuadros depresivos. Teniendo por referencia el clásico estudio de GALEN y GAMBINO (1975), observamos como vienen a comportarse de forma similar a test de laboratorio ya rutinarios en el quehacer médico. Así, en el infarto agudo de miocardio encuentran la CPK con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 57%, la SGOT con 91 y 73%, la LDH con 87 y 90%. En la enfermedad cardíaca, hipertensión o ambas, la presión arterial registra un 86 y 74%, 54 y 58% la historia, 50 y 76% el ECG y 48 y 92% la placa de tórax. La alfa-fetoproteína en el carcino

ma hepatocelular registra un 84 y 98% (GALEN y GAMBINO, 1975).

De todas las definiciones de endogeneidad contrastadas, observamos como las pruebas neuroendocrinas prestan mayor validez a los criterios DSM-III. Después parecen venir el concepto de depresión endogenomórfica de KLEIN -- (1974) y el de psicosis maniaco depresiva monopolar de - ICD-9. RDC, NEWCASTLE y fundamentalmente MICHIGAN, no reciben un considerable apoyo por parte de estos tests. Sea como fuese, sí parece quedar claro que la performance de las pruebas varía según los criterios empleados.

V. 5. INCLUSION DE LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS COMO CRITERIOS OPERATIVO-CUANTIFICADOS DE ENDOGENEIDAD.

El mero hecho de que las pruebas neuroendocrinas - ofrezcan significación estadística en su calidad de criterio diferenciador de cuadros endógenos, puede parecer ya suficiente para que éstas sean consideradas como criterio operativo de endogeneidad. No obstante, en el deseo de dejar claramente establecida esta condición, resulta obligada la comparación con los criterios ya establecidos a tal efecto.

Vimos como fueron contrastadas individualmente en cada definición y posteriormente en la globalidad de los - criterios que cada una aportaba. Por último y con todos ellos, se estudiaron en el grupo concordante.

V. 5.1. SU INCLUSION EN CADA UNA DE LAS DEFINICIONES DE ENDOGENEIDAD.

En el caso de DSM-III tuvimos oportunidad de comprobar (TABLA XLIII) como a excepción de la severa anhedonia, la falta de reactividad a los estímulos placenteros y el sentimiento cualitativamente diferente, ningún otro criterio llega a ser más específico de melancolía que el tener positiva alguna de las pruebas neuroendocrinas. Siguiendo en el análisis de esta tabla, apreciamos como tan solo la mejoría vespertina y el RCC no parecen inclinarse

de forma significativa hacia ninguno de los subtipos de depresión.

En el índice diagnóstico de NEWCASTLE (TABLA XLIV) - ninguna de las pruebas neuroendocrinas, aisladas y en asociación, diferencian entre ambos tipos. Pese a todo, "alguna prueba positiva" obtiene mayor puntuación que alguno de los criterios establecidos por CARNEY y cols. (1965).

En lo que se refiere a KLEIN (1974) y sus criterios de depresión endogenomórfica, los tres que realmente nos atañen obtienen la máxima puntuación y no son superados por las pruebas neuroendocrinas. Sin embargo, realizada la salvedad del test de la TRH, éstas se inclinan de forma significativa al lado endógeno (TABLA XLV).

Centrados en RDC, las posibilidades TSD y/o RCC, -- TSD y "alguna positiva" superan con creces a la mejoría vespertina, al insomnio tardío y/o medio, pérdida de apetito, enlentecimiento o agitación psicomotriz y a la pérdida de interés o placer (no severa), llegada la hora de diferenciar entre ambos subtipos de depresión. En esta opción, el TSD llega incluso a inclinarse de forma más significativa hacia lo endógeno que la mejoría vespertina y el insomnio tardío o medio. De igual manera, la asociación TSD y/o RCC supera hasta "la culpa excesiva e inapropiada" que tan genuinamente melancólica se nos presenta (TABLA XLVI).

De los criterios que FEINBERG y CARROLL (1982) establecen en su índice discriminante, tan solo los delirios depresivos, la pérdida de apetito y los acontecimientos precipitantes, parecen realmente serlo. Este último, lo hace inclinándose hacia el lado neurótico. Ninguna de las posibilidades que brindan los tests neuroendocrinos llega a la significación estadística, si bien la asociación RCC y/o TRH supera a la gran mayoría de los síntomas que proponen..

Así pues las cosas, parece comprobarse que estas pruebas de laboratorio puedan ser incluidas como criterios -- operativos de endogeneidad dentro de las definiciones contempladas. En la FIGURA XV observamos como en todas ellas alguna de las opciones que ofrecen las pruebas pueden colocarse dentro del número de items que tienen. Esto supone que al menos discriminan mejor que otros síntomas ya propuestos y aceptados.

Sea como fuese, los test nunca llegan a alcanzar a síntomas tales como la falta de reactividad o autonomía del humor, la calidad de la tristeza y la severa anhedonia. Estos se presentan como los más específicamente melancólicos, pero registran un inconveniente que no presentan las pruebas: su difícil cuantificación. Mientras que con los tests de laboratorio es sencillo "operar", basta establecer un dintel y considerar el resultado como positivo o negativo, con los síntomas referidos no lo es tanto. He-

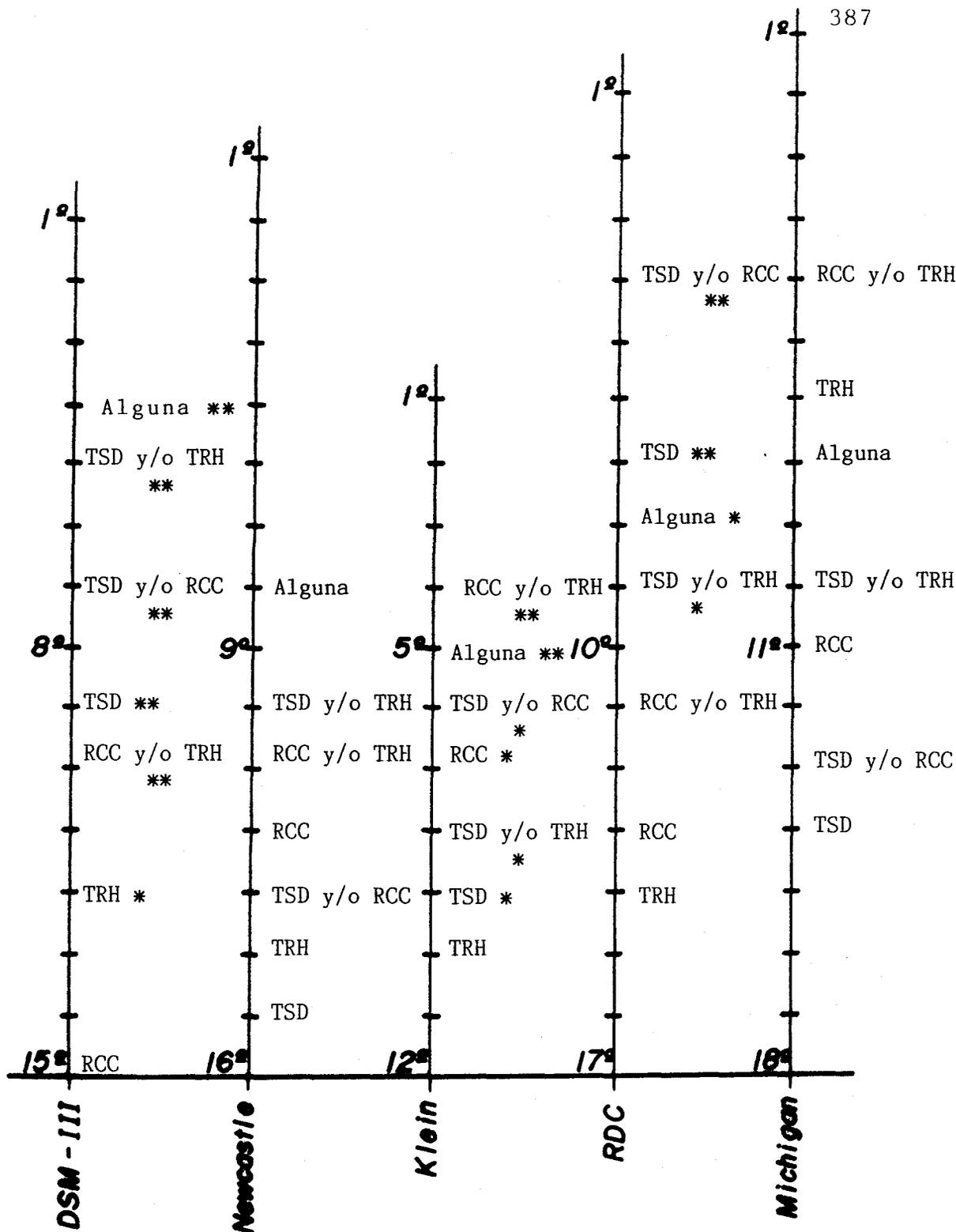


FIGURA XV.

INCLUSION DE LAS PRUIBAS NEUROENDOCRINAS COMO CRITERIOS OPERATIVO-CUANTIFICADOS DE ENDOGENEIDAD (I).

** p < 0.001

* p < 0.05

mos tenido incluso la oportunidad de comprobar como todos nuestros pacientes presentaban una pérdida de placer o interés en las actividades usuales, eran pues anhedónicos, pero solamente un 71% la presentaban de forma severa o - ante todas las actividades; además esta segunda posibilidad, que se diferencia tan solo en gravedad o cantidad de la primera, se ha presentado con frecuencia significativamente mayor en endógenos.

Este hecho despierta varios comentarios. En primer lugar que cada clínico o investigador los valorará de una forma particular, y lo que para uno es solo anhedonia, para otro lo será severa. Esta disparidad que es natural y si se quiere hasta deseable y difícilmente evitable, lleva en este caso a que un paciente sea melancólico para un autor y no melancólico para otro.

Una segunda cuestión que nos despiere y que recientemente ha sido estudiada por ZIMMERMAN y cols. (1986b), es la de si el subtipo melancolía DSM-III es una distinción cualitativa o cuantitativa. Interrogante éste que nos remonta a los años 20 con la controversia unitaria--binaria en la depresión o con la jerarquización de los trastornos afectivos, no parece presente fácil resolución. Nuestros datos nos permiten solamente comentar que los resultados anormales en los tests tienden a acumularse en el lado endógeno y que estos casos no son más graves o severos que el resto. No obstante, hemos tenido oportu-

nidad de comprobar como sí se correlacionan estrechamente con los síntomas de "psicoticismo" y que si el criterio de severidad se aplica en relación a éste, los TSD positivos se acumulan claramente en este grupo.

Con respecto a la jerarquización de los trastornos afectivos y pruebas neuroendocrinas, es complicado el pronunciarlos. Bien es cierto que los resultados anormales se presentan en los cuadros genuinos o icásticos, pero de formar éstos un continuum con los secundarios, enmascarados o neuróticos, quizás debieran recogerse más pruebas positivas en este extremo.

Dejando a un lado esta cuestión, que en cierta medida se encuentra por encima de nuestros resultados, nos parece importante dejar claro el valor que damos a las pruebas neuroendocrinas. Estas se limitan a ayudarnos en el diagnóstico (CARROLL, 1985) y no están hechas para sustituir a la valoración clínica ni estudio psicopatológico de nuestros pacientes. Realizada esta puntualización, sí parece quedar claro que en futuras clasificaciones pueden introducirse criterios diagnósticos bioquímicos-neuroendocrinos (GURPEGUI y cols., 1983, HERRERO, 1983). Aunque nuestro estudio se ha realizado equiparando los tests a los criterios clínicos y evolutivos, quizás deban de incorporarse como un nuevo eje funcional: el de marcadores biológicos. Así pues las cosas, los resultados que se presentan apoyan la opinión de CARROLL (1981; 1985) y dan con

sistencia a sus esperanzas con respecto al futuro DSM-IV.

En la TABLA XLVIII aparecieron reflejados todos los items propuestos como endógenos y su análisis definición por definición. Tuvimos oportunidad de comprobar como los resultados variaban según el sistema clasificatorio empleado; no obstante, la falta de reactividad al entorno, el sentimiento cualitativamente diferente, la pérdida severa de interés o placer, el ser un trastorno fásico y los delirios depresivos, siempre discriminan. Así, y dadas las puntuaciones en la RC que obtienen, encontramos que son los síntomas más específicamente relacionados con el concepto de endogeneidad y coincidimos pues con los autores que, mediante técnicas de agrupamiento (cluster analysis), describen un síndrome depresivo genuino o icástico, que se corresponde con el grupo endógeno en palabras de LOPEZ-IBOR ALIÑO (1982) (NELSON y CHARNEY, 1981; MATUSSEK y cols. 1981).

También se encuentran de acuerdo todas las clasificaciones en que los delirios hipocondríacos y nihilistas, los antecedentes depresivos previos, el enlentecimiento y agitación psicomotriz no severos, la pérdida de interés o impulso sexual disminuido, la duración mayor o igual a dos semanas y la disminución en el trabajo e interés, no diferencian en ningún caso. Comenzamos a ver como el concepto de gravedad o, si se quiere, el cuantificar los síntomos, se presenta como tarea compleja y de crucial im-

portancia en este tipo de estudios, incluso cuando se parte, como en nuestro caso, de depresiones todas ellas severas.

En la FIGURA XVI hemos venido a representar el lugar que ocupan las pruebas neuroendocrinas en la globalidad de todos los criterios propuestos como endógenos por las diferentes definiciones. Volvemos a comprobar como los tests de laboratorio superan items ya clasicamente establecidos en tal menester.

V. 5.2. SU INCLUSION EN LA GENERALIDAD.

La TABLA XLIX expresaba la RC de KENDELL en la generalidad. Comprobamos como el criterio que se inclina con más peso y significación a lo endógeno es la falta de reactividad a los estímulos habitualmente placenteros. Le siguen el sentimiento cualitativamente diferente, la personalidad adecuada, la pérdida severa de interés o placer, la evolución fásica y los delirios depresivos.

Las pruebas neuroendocrinas al ser consideradas aisladamente no ofrecen peso discriminador y por ello, no se inclinan de forma significativa a lo endógeno. Al analizarlas en asociación, por el contrario, sí lo hacen y hasta superan o igualan a síntomas como la culpa excesiva e inapropiada, el insomnio tardío y al delirio de ruina.

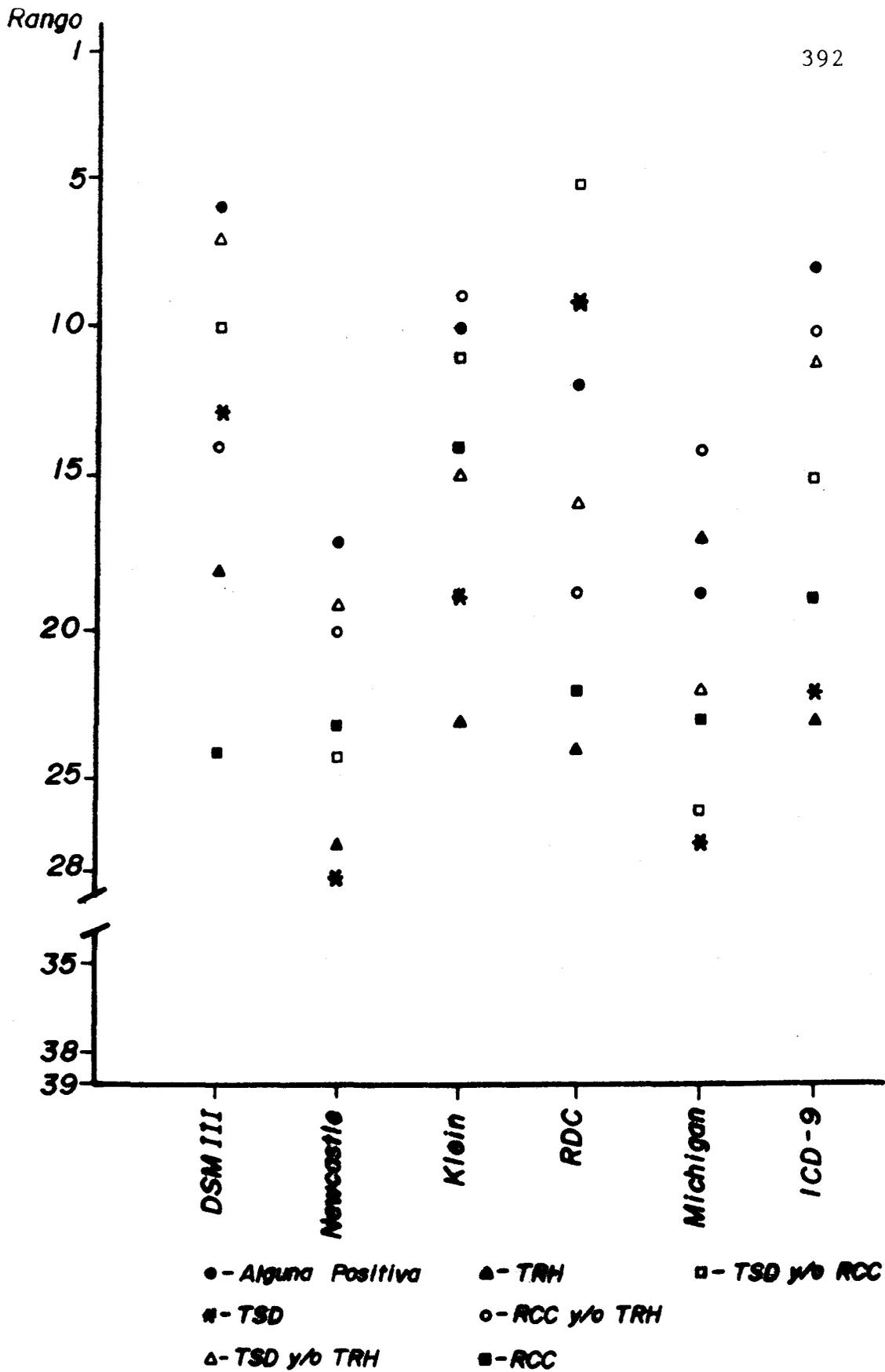


FIGURA XVI.

INCLUSION DE LAS PRUEBAS NEUROENDOCRINAS COMO CRITERIOS OPERATIVO-CUANTIFICADOS DE ENDOGENEIDAD (II).

Items como la mejoría vespertina, el notable enlentecimiento o agitación psicomotriz y la pérdida de apetito, se ven superados ampliamente por estos tests de laboratorio; incluso, pese a lo estrechamente relacionados con lo endógeno, no llegan a ofrecernos diferencias significativas entre ambos subtipos de depresión.

Terminando con la discusión de la TABLA XLIX, de los 39 síntomas que nos proporcionan las 6 definiciones contrastadas, muchos se refieren al mismo fenómeno y se diferencian en pequeñas matizaciones o en su intensidad. Por este motivo, en la TABLA L la culpa puede puntuar con uno o dos puntos dependiendo de su intensidad. Los delirios depresivos discriminan todos ellos independientemente, pero dado que se presentaron en los mismos enfermos de forma simultánea, se englobaron en un solo criterio que puntúa como 3, 4 ó 5 según presente uno, dos o los tres tipos. Las pruebas neuroendocrinas quedan pues introducidas con peso propio dentro de los criterios de endogeneidad, aunque bien es cierto, que no en su forma aislada, sino en asociación.

Los criterios generados por este proceder quedaron expresados en la TABLA L. Comprobamos como contemplan aspectos clínicos, evolutivos y neuroendocrinos, siendo el más específicamente melancólico la falta de reactividad al entorno o a lo agradable. En total consta de 10 items que se derivan fundamentalmente de DSM-III y RDC. De és--

tos incorporamos la falta de reactividad, el sentimiento cualitativamente diferente, la severa anhedonia, la culpa, el insomnio tardío o intermedio y la anorexia significativa o pérdida de peso. El resto de definiciones, --amén de algunos de los anteriores, incorporan síntomas -- que son exclusivos de ellas. Así, KLEIN nos proporciona -- la evolución fásica, NEWCASTLE la personalidad adecuada -- --otro evolutivo-- y MICHIGAN los delirios depresivos.

Es interesante destacar como los criterios de FEINBERG y CARROLL (1982), pese a su mínima o nula concordancia con el resto, proporcionan cuatro de sus criterios. Es to nos hace ver que lo que justifica su deficiencia es la puntuación que ofrece para sus items y no éstos.

V. 5.3. SU INCLUSION EN EL GRUPO CONCORDANTE.

Consideramos como grupo concordante al conjunto de pacientes diagnosticados como endógenos por todas o la -- mayoría de las definiciones. Pese a que estudiamos las -- tres posibilidades que nos parecían más indicadas (TABLA LI), hemos optado por la que contrasta aquellos pacientes diagnosticados de endógenos por 6, 5 ó 4 definiciones -- frente a los que lo eran por 1, 2 ó ninguna. De esta for ma, solo desechamos como inciertos a dos pacientes, los etiquetados por tres definiciones, y nos resulta poco -- dudoso que depresivos diagnosticados por cuatro opciones de melancólicos no lo sean. Además, los resultados que de-



paran las dos posibilidades desechadas son muy similares y queda en todas claramente determinada la inclusión de las pruebas neuroendocrinas como criterio de endogeneidad (TABLA LI).

En lo que se refiere al grupo concordante no endógeno, el que se introduzcan pacientes diagnosticados de lo contrario por uno o dos criterios no resulta inapropiado cuando tenemos presente la escasa concordancia que registran los criterios de MICHIGAN.

Así pues, comprobamos en la TABLA LII como entre los criterios surgidos se encuentran las pruebas neuroendocrinas. En el caso de que se trabaje con las tres estudiadas, de presentar alguna positiva se inclinan con un peso de +3 puntos, mientras que de trabajar con dos o una, lo hacen con +2 ó +1.

De contrastarlos con los obtenidos de la generalidad (TABLA LI), observamos como las diferencias son escasas. Aparte de la referida a los tests, lo más notable es la introducción de un nuevo criterio: el notable enlentecimiento o agitación psicomotriz. El resto son los mismos aunque con diferentes puntuaciones. Así, la cualidad diferente, la personalidad adecuada, la anhedonia severa y el que sea un trastorno fásico, antes puntuaban con +4 y ahora con +5. La culpa que en la generalidad lo hacía con +1 ó +2, según la intensidad, en esta ocasión lo hace con

+3 ó +4 por la misma razón. La anorexia significativa o pérdida de peso sube de +1 a +2.

Es de resaltar como todos los items puntúan de forma positiva, es decir, todos se inclinan de manera significativa hacia lo melancólico. Los síntomas que recogidos por NEWCASTLE y MICHIGAN puntúan negativamente, ansiedad y acontecimientos precipitantes, no lo hacen ni en la generalidad ni en el grupo concordante. No obstante, al estudiar definición por definición tuvimos oportunidad de comprobar como sí lo hacían en sus respectivos en cuadros (TABLAS XLIV y XLVII).

V. 6. PROPUESTA DE UNOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS
DE ENDOGENEIDAD.

Los criterios que presentamos se basan en cinco de finiciones operativas de endogeneidad ya establecidas; a saber: DSM-III (1980), R.D.C. (SPITZER y cols., 1978), depresión endogenomórfica de KLEIN (1974), índice diagnóstico de NEWCASTLE (CARNEY y cols., 1965) e índice discriminante de FEINBERG y CARROLL (1982).

Todos ellos se encuentran cuantificados y presentan de novedoso la inclusión de las pruebas neuroendocrinas de laboratorio. Aunque lo indicado creemos es trabajar con T.S.D., test de estimulación con T.R.H. y R.C.C. simultaneamente, ofrecen la posibilidad de ser empleados en aquellos casos que se realicen dos o una de ellas.

Nuestro índice diagnóstico consta pues de criterios clínicos, evolutivos, de personalidad previa y bioquímicos que es preciso definir.

a) Criterios clínicos.

Falta de reactividad al entorno. Es contemplada por DSM-III y KLEIN de forma obligada y por RDC opcional. La definimos como no sentirse mejor, ni tan siquiera "momentaneamente", cuando algo agradable sucede.

Según nuestros resultados, se presenta éste como el síntoma más genuinamente melancólico y puntua al máximo, +5.

Sentimiento cualitativamente diferente. Opcional en las tres definiciones que lo introducen: DSM-III, RDC y NEWCASTLE. Se le asigna un peso de +5 y queda establecido tal y como lo hace DSM-III: "se percibe el estado de ánimo como una clase de sentimiento inconfundiblemente - diferente del que se experimenta después de una muerte o de una pérdida de relación amorosa".

Pérdida severa de interés o placer. Es introducida en todas las definiciones salvo en NEWCASTLE. En DSM-III y KLEIN se requiere obligatoriamente y en RDC y MICHIGAN es opcional. Puntua, de igual manera, con la máxima, +5 - puntos, y debe de observarse ésta "incapacidad para disfrutar en todas o casi todas las actividades".

Delirios depresivos. Se refieren a los de culpa, -- ruina y desesperanza. El hipocondríaco y nihilista no -- han ofrecido significación estadística.

Dado que en nuestra casuística se presentaron de - forma simultánea, no puntua cada uno con +3. Si están - presentes los tres tipos +5, si son dos +4 y si solo es uno, +3.

Solamente se encuentran incluidos en el índice discriminante de MICHIGAN.

Sentimientos de culpa. Vienen recogidos por DSM-III, RDC, NEWCASTLE y MICHIGAN. Se le asigna +3 caso de que en HRSD (HAMILTON, 1960) el ítem "sensación de culpabilidad" sea igual a 1 ("se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente"), mientras que si es excesiva o inapropiada lo hace con +4.

Insomnio tardío y/o medio. Introducido merced a ser considerado por DSM-III y RDC. Lo consideramos presente si el paciente se despierta dos horas antes de lo normal, como mínimo. De ser así, se le asigna +2.

Anorexia significativa o pérdida de peso. Es contemplado por DSM-III, RDC, NEWCASTLE y MICHIGAN. Puntúa con +2 de ser el ítem 12 ó 16 de HRSD igual a 2 (1 kgr/semana).

Notable enlentecimiento o agitación psicomotriz. Valorado en DSM-III, RDC, NEWCASTLE y MICHIGAN. Se le asigna +2 caso de ser "más que el mero sentimiento subjetivo de agotamiento o inquietud" u obtener en los ítems 8 ó 9 de HRSD una puntuación mayor o igual a 2.

b) Criterios evolutivos y de duración.

Trastorno fásico. Tan sólo se encuentra contemplado en los criterios de KLEIN. Se define como un "relativo - discreto inicio precedido por periodo de claramente mejor humor".

Al menos debe durar el presente episodio depresivo dos semanas (RDC y DSM-III). De ser así, puntua con +2.

c) Personalidad previa.

Personalidad adecuada. Tan solo es introducida en el índice de NEWCASTLE y se define como la ausencia de síntomas neuróticos o de considerable mal ajuste social.

Pese a tratarse de una definición vaga y por exclusión, obtiene el máximo peso: +5.

d) Criterios bioquímicos.

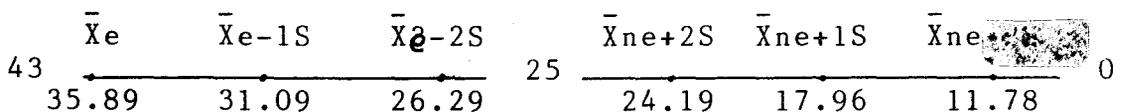
Pruebas neuroendocrinas. Realizando el RCC, TSD y test de la Protirelina, caso de que alguna de ellas se presente anormal se puntua con +3.

Así se trabaje con las tres simultaneamente, con dos o solo con una de ellas, el resultado positivo es puntuado de igual manera.

Todos ellos son opcionales y quedan expresados en -
el CUADRO XIV.

Para el establecimiento del dintel realizamos un es
tudio de performance con todas las posibilidades (TABLA
LII). Comprobamos como debiera quedar situado entre --/
> 26 y > 23, por ser éstos respectivamente, los de ma-
yor especificidad y sensibilidad. Entre ellos quedan > 25
y > 24 que obtienen una performance media muy óptima. Re-
cogemos una sensibilidad y especificidad del 96 y 95%, -
con un error total --mínimo-- de 0.04, un poder predictiv
o positivo y negativo del 88% y una eficacia diagnóstica
del 96%. Así, parece pues perfilarse el 25 como el cut--
off más indicado.

En un intento de comprobar y aún elegir con más pre
cisión nuestro dintel, llevamos a cabo un tanteo median-
te t-student. El grupo concordante endógeno (6, 5 y 4) -
obtuvo con nuestros criterios una media \pm DS de 35.89 ± 4.8 ,
en tanto que en el no endógeno (0, 1 y 2), fue de $11.78 \pm$
 6.18 ($t = 2.9649$; $p < 0.01$). Después de aplicar uno o -
dos desvios standard encontramos lo siguiente:



Establecido el dintel en 25 y en el deseo de compa-

PROPUESTA DE UNOS CRITERIOS CUANTIFICADOS DE
MELANCOLIA - ENDOGENEIDAD.

* FALTA DE REACTIVIDAD AL ENTORNO	+ 5
* SENTIMIENTO CUALITATIVAMENTE DIFERENTE	+ 5
* PERSONALIDAD ADECUADA	+ 5
* PERDIDA SEVERA DE INTERES O PLACER	+ 5
* TRASTORNO FASICO	+ 5
* DELIRIOS DEPRESIVOS:	
Culpa, ruina y/o desesperanza	
- Alguno	+ 3
- Dos	+ 4
- Los tres	+ 5
* SENTIMIENTOS DE CULPA	
HRSD = 1	+ 3
HRSD > 1	+ 4
* ALGUNA PRUEBA NEUROENDOCRINA POSITIVA (RCC, TSD y/o TRH)	+ 3
* INSOMNIO TARDIO Y/O MEDIO	+ 2
* ANOREXIA SIGNIFICATIVA O PERDIDA PESO	+ 2
* NOTABLE ENLENTECIMIENTO O AGITACION PSICOMOTRIZ	+ 2

rar nuestra propuesta con las definiciones de endogeneidad empleadas, realizamos por último un estudio de concordancia mediante el coeficiente KAPPA. Representado en la FIGURA XVII comprobamos como es muy elevada con KLEIN (.92), DSM-III (.84), ICD-9 (.76) y RDC, de considerar los probables como no endógenos (.73).

- (1) Probables e inciertos como no endógenos
- (2) Probables e inciertos excluidos.
- (3) Probables como endógenos.

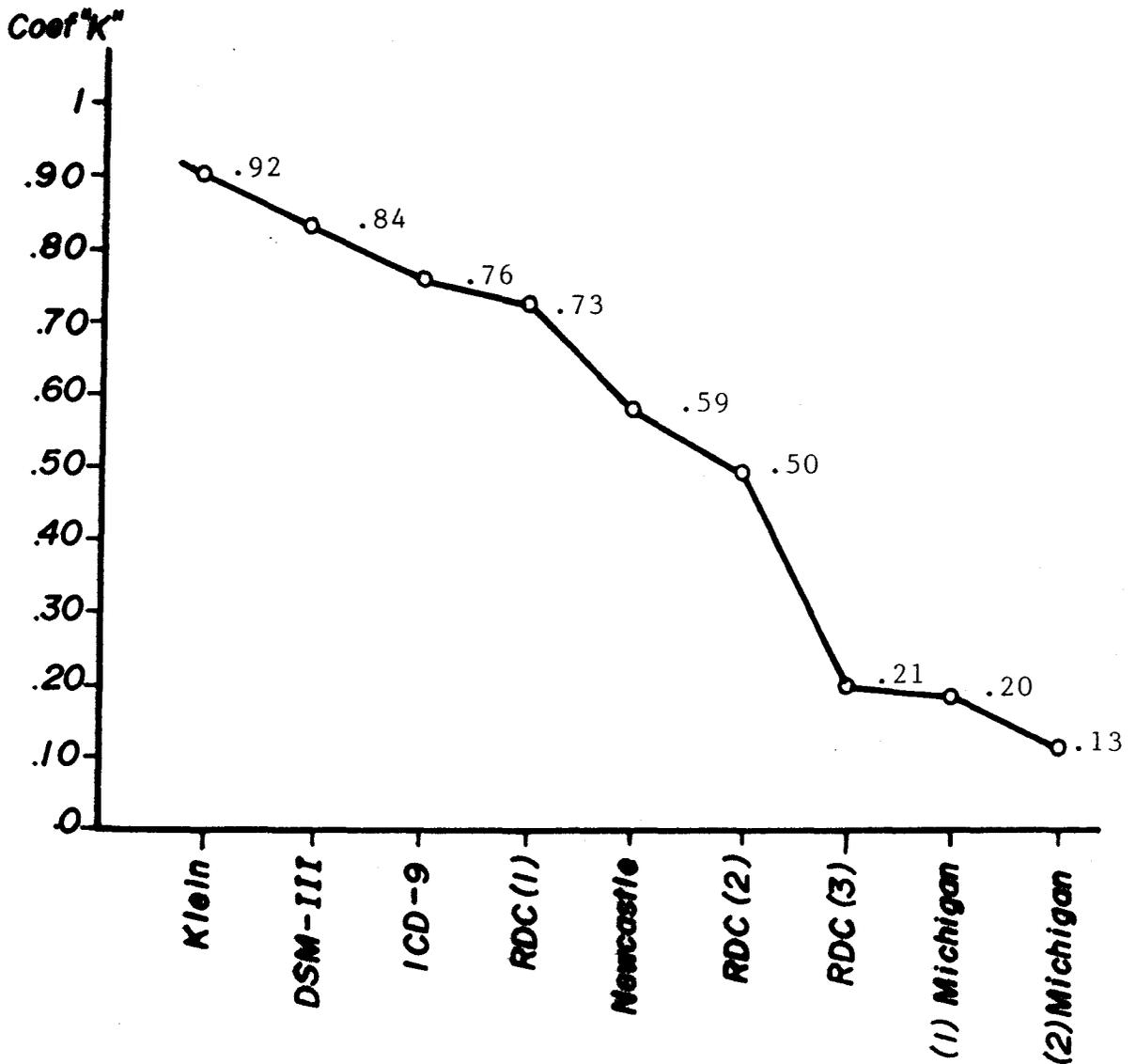


FIGURA XVII.

ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE LOS CRITERIOS DE ENDOGENEIDAD PROPUESTOS Y LOS YA ESTABLECIDOS.

VI. CONCLUSIONES.

Respecto de nuestro primer objetivo, datos descriptivo-demográficos y exploración psicopatológica en relación a las pruebas neuroendocrinas, las conclusiones son:

PRIMERA.- Ninguno de los datos descriptivo-demográficos investigados se relacionan de forma estadísticamente significativa con los resultados en las pruebas neuroendocrinas.

SEGUNDA.- a) La hipersecreción nocturna de cortisol se relaciona estrechamente con los trastornos en el bloque informativo, orientación, atención y memoria; creyéndolos en este caso derivados de la hipoprosexia selectiva propia del depresivo.

b) La no supresión a la dexametasona se asocia íntimamente con los trastornos delirante-alucinatorios, por un lado, y con los síntomas depresivos genuinos o icásticos, asociados a lo endógeno, por otro.

c) La respuesta mitigada de TSH tras la estimulación con TRH no presenta ningún perfil psicopatológico definido.

Respecto del segundo objetivo, empleo de las pruebas neuroendocrinas como criterio diferenciador de endogeneidad, después de los resultados obtenidos, las conclusiones son:

TERCERA.- Las pruebas neuroendocrinas se comportan como correctos y adecuados criterios diferenciadores de endogeneidad.

Sobre esta base, dos puntualizaciones deben ser retenidas:

a) El sistema clasificatorio empleado es de crucial importancia a la hora de valorar esta condición de los tests neuroendocrinos. De tal forma es así, que pruebas altamente discriminantes según unos criterios, no llegan a la significación de seguir otros.

b) La individualidad de las pruebas es superada por la asociación en su carácter de diferenciadores de endogeneidad.

Una vez realizados los estudios de performance, obtenemos las siguientes conclusiones:

CUARTA.- Las variaciones de performance, en la distinción endógeno-no endógeno, son considerables en todas las pruebas neuroendocrinas dependiendo de la definición que sea empleada.

QUINTA.- De los criterios operacionales, aquél al que prestan mayor validez las pruebas neuroendocrinas es el de "depresión mayor con melancolía - DSM-III".

Finalmente, en lo que atañe a nuestro último objetivo, la inclusión de las pruebas neuroendocrinas como criterio operativo de endogeneidad, concluimos que:

SEXTA.- Las pruebas neuroendocrinas pueden ser incluidas como criterio diagnóstico operativo de endogeneidad en la depresión.

SEPTIMA.- a) Derivado de las pruebas neuroendocrinas de laboratorio, este criterio puede emplearse junto a los psicopatológicos, evolutivos y de personalidad previa, alcanzando un alto nivel de eficacia entre ellos, o constituyendo un eje diagnóstico aparte.

b) Dado nuestro material, método empleado, así como nuestros objetivos, hemos elaborado unos criterios conjuntos detectores de endogeneidad. Su alta

eficiencia para nuestro material, debe ser confirmada -
en una contra-validación, quedando así abiertas nuestras
conclusiones a nuevos estudios sobre el tema.

VII.- RESUMEN.

La diferenciación entre depresiones endógenas y no endógenas es a menudo difícil. A pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda de una óptima clasificación - de las enfermedades mentales, con frecuencia, se presentan situaciones en las que realizar un diagnóstico diferencial está cargado de complicaciones.

La depresión endógena es una enfermedad que parece estar ligada a un trastorno funcional del sistema límbico. Por este motivo, desde los años sesenta vienen desarrollándose estrategias neuroendocrinas que estudien estas relaciones. Esta forma de enfocar el problema, tiene por objetivo llevar a cabo pruebas humorales específicas de determinadas depresiones que permitan individualizar trazadores humorales del rasgo y estado depresivo. En este sentido y ante la heterogeneidad del enfermar depresivo, cualquier proceder de laboratorio que ayude en su diferenciación debe ser empleado.

Con esta pretensión, nuestro grupo se propuso valo-

rar y estudiar las principales pruebas neuroendocrinas en pacientes depresivos.

Para ello, cuatro objetivos guiaron este quehacer. De un lado, comprobar si los distintos resultados en las pruebas arrojaban diferencias significativas en las características descriptivo--demográficas y exploración psicopatológica; en segundo lugar, analizar su condición como criterios diferenciadores de endogeneidad, para posteriormente, en tercer lugar, determinar las variaciones de performance, en la distinción endógeno-no endógeno, de los tests neuroendocrinos según las definiciones operativas más empleadas. Por último, nos planteamos la posible inclusión de estas pruebas de laboratorio como criterio operativo de endogeneidad.

Con esta orientación fueron seleccionados 52 pacientes depresivos que cumplieron los criterios de depresión mayor DSM-III (1980), así como que no presentaban ninguna de las situaciones de exclusión referidas por CARROLL y cols. (1981) para la realización del TSD o bien, alguna de las circunstancias que, apuntadas por CERVERA y cols. (1984a), pueden alterar los valores del ritmo circadiano de cortisol, test de supresión con dexametasona o test de la Protirelina. Todos ellos permanecieron ingresados en el Departamento de Psiquiatría del H.U.S. y tras un periodo de 3 a 7 días sin tratamiento se realizó en RCC, siguiendo el método de DONAHUE y SGOUTAS (1975)

y estableciendo el dintel de hipersecreción nocturna en 8 microgr/dl (CARROLL y MENDELS, 1976; CERVERA y cols., 1984a); el test de estimulación con TRH, siendo éste -- considerado anormal en aquellos casos en los que el incremento de TSH no superó las 5 microU/ml (LOOSEN y PRANGE, 1982) y el TSD; este último, se estimó positivo, no supresor, cuando cualquiera de las tres determinaciones de cortisol postdexametasona superaban el cut-off de 5 microgr/dl (CARROLL y cols., 1981).

De igual forma se procedió con un grupo control compuesto de 22 pacientes sin clínica depresiva al ingreso, ni en los 6 meses previos a éste, y en los que se constató la ausencia de antecedentes depresivos y suicidas en familiares de primer grado.

Entre ambos grupos, experimental y control, apreciamos diferencias estadísticamente significativas en el medio y clase social. En lo que se refiere a las concentraciones medias de cortisol pre y postdexametasona, T₃, T₄ y TSH, éstas no fueron superiores a las generables - por azar.

Todos nuestros depresivos mayores DSM-III (1980) - fueron subclasificados en el quinto dígito de melancólicos o no melancólicos. También, atendiendo a la distinción endógeno-no endógeno, fueron diagnosticados como - tales según las definiciones establecidas a tal efecto

por la escuela de NEWCASTLE (CARNEY y cols., 1965), por KLEIN y sus criterios de depresión endogenomórfica -- (KLEIN, 1974), por RDC (SPITZER y cols., 1978), por la ICD-9 y el concepto de psicosis afectivas (O.M.S., 1978) y por el índice discriminante surgido desde MICHIGAN -- (FEINBERG y CARROLL, 1982).

Respondiendo al primer objetivo, podemos afirmar - que ninguno de los datos descriptivo-demográficos investigados se relaciona de forma estadísticamente significativa con los resultados de las pruebas neuroendocrinas.

En lo que atañe a la exploración psicopatológica, comprobamos como la hipersecreción nocturna del cortisol parece relacionarse, por un lado, con los síntomas vinculados a la severidad de la depresión y, por otro, con los trastornos del bloque informativo, derivados de la hipoprosexia selectiva propia del depresivo. La respuesta no supresora a la dexametasona parece vertebrarse con la clínica psicótica (delirios y alucinaciones) y con lo depresivo genuino-icástico (inhibición del pensamiento, vivencia de vacío afectivo y culpa), mientras que el -- test de estimulación con TRH, no muestra ningún perfil psicopatológico definido.

A la hora de comprobar su comportamiento como criterios diferenciadores de endogeneidad, las pruebas neuroendocrinas en asociación superan a éstas aisladamente.

Realizando una gradación de preferencias según la mayor utilidad, ésta sería:

- * Alguna de ellas positiva.
- * RCC y/o test de estimulación con TRH.
TSD y/o test de estimulación con TRH.
- * RCC y/o TSD.
- * TSD.
- * Test de estimulación con TRH.
- * RCC.

El RCC se presenta anormal, como media, en el --/ 22.87% de los pacientes endógenos y en el 6.68% de los no endógenos. Los porcentajes oscilan escasamente de emplear uno u otro sistema clasificatorio, siendo las mayores diferencias las obtenidas con criterios de KLEIN (1974) y las menores con MICHIGAN (FEINBERG y CARROLL, 1982). Así pues, el RCC no se comporta como buen criterio diferenciador de endogeneidad salvo que empleemos - los criterios de depresión endogenomórfica de KLEIN --/ (1974).

En el caso del TSD, el estudio comparativo de resultados anormales arroja mayores diferencias. Como media, se presenta no supresor en el 49.56% de los depresivos endógenos, variando desde el 60% de DSM-III (1980) al - 39.02% de MICHIGAN (FEINBERG y CARROLL, 1982). En los no endógenos la fluctuación también es manifiesta y descu-

brimos una media de TSD positivos del 25.26%. A este respecto, el TSD procede como buen criterio diferenciador de endogeneidad de emplear criterios DSM-III (1980) y RDC (SPITZER y cols., 1978).

El test de la protirelina, llevado a cabo mediante técnicas de Enzimo-Inmuno-Análisis, comprobamos como presenta respuestas mitigadas en el 41.46% de los endógenos y 21.39% de no endógenos. La oscilación es pequeña y, - sea como fuese, tan solo de seguir criterios establecidos por DSM-III (1980) parece conducirse esta prueba como un correcto criterio diferenciador de endogeneidad. Con el resto de las opciones, las diferencias no llegan a la significación estadística.

La conjunción de los tests neuroendocrinos, en las cuatro posibilidades que nos brindan, sí diferencian ampliamente entre ambos subtipos de depresión. No obstante, ha de hacerse la excepción en lo que atañe a NEWCASTLE (CARNEY y cols., 1965) y MICHIGAN (FEINBERG y CARROLL 1982). De seguir estos índices diagnósticos en ningún caso se llega a diferencias superiores a las generables por azar.

Las variaciones de "performance", según los sistemas definitorios empleados, son la norma. Explicadas mediante un estudio previo de concordancia, el DSM-III (1980) con sus criterios de depresión mayor con melanco

lía es el que recibe mayor validez por parte de las pruebas neuroendocrinas; después, parece encontrarse el concepto de depresión endogenomórfica de KLEIN (1974) y el de Psicosis Maniaco Depresiva monopolar de ICD-9 (O.M.S., 1978). Los RDC (SPITZER y cols., 1978), el índice diagnóstico de NEWCASTLE (CARNEY y cols., 1965) y fundamentalmente el índice discriminante de FEINBERG y CARROLL, (1982) no reciben un considerable apoyo por parte de estos tests.

El último objetivo de la presente tesis, parece confirmado: las pruebas neuroendocrinas pueden ser empleadas como criterios operativos de endogeneidad. A esta conclusión hemos llegado después de analizar su comportamiento frente a los síntomas, criterios evolutivos y de personalidad, ya establecidos a este respecto.

Este estudio comparativo se realizó mediante la Razón Crítica de KENDELL a tres niveles. En un primer paso se llevó a cabo definición por definición de endogeneidad, posteriormente, con el conjunto de todos los items y, para finalizar, haciéndolo en el grupo concordante de aquellos pacientes diagnosticados de endógenos por seis, cinco o cuatro clasificaciones. En todas las alternativas quedó corroborado este hecho.

Por todo ello, proponemos a su valoración unos criterios diagnósticos de endogeneidad, constituidos por on

ce items, todos ellos opcionales y cuantificados, que -
contemplan aspectos sintomatológicos, evolutivos, de per
sonalidad previa y bioquímicos.

VIII.- BIBLIOGRAFIA.



- 1.- ABOU-SALEH, M.T.; MILLIN, P. y COPPEN, A.: "Dexamethasone suppression test in depression". Neuropharmacol, 22: 549-550, 1983.
- 2.- ABOU-SALEH, M.T.; MERRY, J. y COPPEN, A.: "Dexamethasone suppression test in alcoholism". Acta Psychiat. Scand., 69: 112-116, 1984.
- 3.- AGGERNAES, H.; KIRKEGAARD, C.; KROG-MEYER, J. y cols.: "Dexamethasone suppression test and TRH test in endogenous depression". Acta Psychyat. Scand., - 67: 258-264, 1983.
- 4.- AGREN, H.: "Biological markers in mayor depressive disorders: a clinical and multivariate study". Acta Universitatis Upsalliensis. Abstracts of of Uppsala Dissertation from the Faculty of Medicine, 405, Uppsala, 1981.
- 5.- AGREN, H. y WIDE, L.: "Patterns of depression reflec-

ted in pituitary-thyroid and pituitary-adrenal endocrine changes". Psychoneuroendocrinology, 7: 309--327, 1982.

- 6.- AGUILAR, M.T.; LEMAIRE, M., CASTRO, P., LIBOTTE, M., REYNDERS, J. Y HERSCHUELZ, A.: "Study of the diagnosis value of the dexametasone suppression test in endogenous depression". J. Affect. Dis. 6: 33-42, 1984.
- 7.- AKISKAL, H.S.; ROSENTHAL, R.H., ROSENTHAL, T.H. y cols.: "Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic and secondary depressions". Arch. Gen. Psychiatry, 36: 635-643, 1979.
- 8.- AKISKAL, H.S.; ROSENTHAL, T.H.; HAYKAL, R.F. y cols.: "Characterological depressions". Arch. Gen. Psychiatry, 37: 778-783, 1980.
- 9.- ALBALA, A.A. y GREDEN, J.F.: "Serial dexamethasone suppression test in affective disorder". Am. J. Psychiatry, 137, 383, 1980.
- 10.- ALBALA, A.A., GREDEN, J.F., TARIKA, J. y CARROLL, B.J.: "Changes in serial dexamethasone suppression test among unipolar depressive receiving electroconvulsive treatment". Biol. Psychiatry, 16: 551-560, 1981.

- 11.- ALONSO FERNANDEZ, F.: "Fundamentos de la Psiquiatría actual". Paz Montalvo. Madrid, 1976.
- 12.- ALTSCHULE, M.D.: "The development of traditional psychopathology". New York, John Wiley and Sons, 1976.
- 13.- A.M.D.P.: "Manual para la documentación de los hallazgos psiquiátricos de la Asociación para la Metodología y Documentación en Psiquiatría". López-Ibor Aliño, J.J. (ed.). Madrid, 1980.
- 14.- AMSTERDAM, J.D.; WINOKUR, A.; MENDELS, J.; SNYDER, P. y RICKELS, K.: "Distinguishing depression subtypes by thyrotropim response to TRH testing". Lancet, 2: 904-905, 1979.
- 15.- AMSTERDAM, J.D.; WINOKUR, A.; CAROFF, S.: "Effect of tricyclic antidepressants on the dexamethasone suppression test". Am. J. Psychiatry, 138: 1245-1246, 1981.
- 16.- AMSTERDAM, J.D.; WINOKUR, A.; CAROFF, S. y CONN, J.: "The dexamethasone suppression test in outpatients - with primary affective disorder and healthy control subjects". Am. J. Psychiatry, 139: 287-291, 1982.
- 17.- AMSTERDAM, J.D.; WINOKUR, A., ABELMAN, E.; LUCKI, I. y RICKELS, K.: "Cosyntropin (ACTH-1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects". -

Am. J. Psychiatry, 140: 907-909, 1983a.

- 18.- AMSTERDAM, J.D.; WINOKUR, A.; LUCKI, I.; CAROFF, S.; SNYDER, P. y PICKELS, K.: "A neuroendocrine test battery in bipolar patients and healthy subjects". -- Arch. Gen. Psychiatry, 40: 515-521, 1983b.
- 19.- ANDREASEN, N.C. y WINOKUR, G.: "Newer experimental methods for classification of depression". Arch. Gen. Psychiatry, 36: 447-452, 1979.
- 20.- ANDREASEN, N.C.; GROVE, W. y MAURER, R.: "Cluster - analysis and the classification of depression". Brit. J. Psychiat., 137: 256-265, 1980.
- 21.- ANDREASEN, N.C.: "Conceptos, diagnóstico y clasificación". En: Paykel, E.S. (Coordinador): "Psicopatología de los trastornos afectivos". Ed. Pirámide, - S.A. Madrid, 1985.
- 22.- ANDREWS, G.; KILOH, L.G. y NEILSON, M.: "Patterns of depressive illness". Arch. Gen. Psychiatry, 29: 670-673, 1973.
- 23.- ANGST, J.: "Zur aetiologie und nosologie endogener depressiver psychosen". En: Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, 112. - Springer-Verlag, Berlin, 1966.

- 24.- ANGST, J.; GROF, P.; HIPPIUS, H.; POLDINGER, W. y WEIS, P.: "La psychoses maniaco-depressive est-elle periodique ou intermittente?". En Ajuriaguerra, J. (Ed): "Cycles biologiques et psychiatrie". Edit. - Georg, Ginebra, 1968.
- 25.- ARANA, G.W.; BARREIRA, P.J.; COHEN, E.M.; LIMPISKI, J.M. y FOGELSON, D.: "The dexamethasone suppression test in psychotic disorders". Am. J. Psychiatry, 140: 1521-1523, 1983.
- 26.- ARO, A.; LAMBERG, B.A. y PELKONEN, R.: "Dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis in anorexia nervosa". N. Engl. J. Med. 292: 594-595, 1975.
- 27.- ASBERG, M.; BERTILSSON, L.; TUCK, D. y cols.: "Indoleamine metabolites in the CSF of depressed patients before and during treatment with nortriptyline". -- Clin. Pharmacol. Ther. 14: 277-286, 1973.
- 28.- ASBERG, M.; TRASKMAN, L. y THOREN, P.: "5-HIAA in the cerebrospinal fluid". Arch. Gen. Psychiatry, -- 33: 1193-1197, 1976.
- 29.- ASBERG, M.; MONTGOMERY, S.A.; PERRIS, C.; SCHALLING, D. y SEDVALL, G.: "A comprehensive psychopathological rating scale". Acta Psychiat. Scand. Suppl. -- 271: 5-27, 1978.

- 30.- ASNIS, G.M.; NATHAN, R.S.; HALBREICH, U.; HALPERN, F.S. y SACHAR, E.J.: "TRH test in depression". *Lancet*, i: 424-425, 1980.
- 31.- ASNIS, G.M.; HALBREICH, U.; SACHAR, E.J. y cols.: -- "Relationship of dexamethasone (2 mgr) and plasma cortisol hipersecretion in depressive illness: clinical and neuroendocrine parameters". *Psychopharmacol.Bull*, 18: 122-126, 1982.
- 32.- AYUSO, J.L. y SAIZ, J.: "Las depresiones nuevas perspectivas clínicas, etiopatogénicas y terapéuticas". Interamericana, Madrid, 1981.
- 33.- AYUSO, J.L.; GARCIA-CAMBA, J.E.; CABRANES, J.A. y - ALMOGUERA, M.I.: "Predicción de la respuesta terapéutica con el test de supresión de la dexametasona". *Actas XV Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría*. Jaca, 1983.
- 34.- AYUSO, J.L.: "Melancolía delirante. ¿Subtipo clínico o entidad autónoma?". *Rev. Depto. Psiquiatría Facultad de Med. Barna*. 4: 247-256, 1984.
- 35.- AYUSO, J.L.; ALMOGUERA, M.I.; GARCIA-CAMBA, E.; DEL OLMO, J. y CABRANES, J.A.: "The dexamethasone suppression test in delusional depression. Further findings". *J. Affect. Dis.* 8: 147-151, 1985a.

- 36.- AYUSO, J.L.; GARCIA-CAMBA, E.; CABRANES, J.A. y ALMOGUERA, M.I.: "El test de supresión de la dexametasona y la clasificación unipolar-bipolar de la depresión". Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. 13: 1-4, 1985b.
- 37.- AYUSO, J.L.; GARCIA-CAMBA, J.E.; CABRANES, J.A. y ALMOGUERA, M.I.: "Respuesta a los tratamientos anti depresivos y resultado del test de supresión con dexametasona". Rev. Depto. Psiquiatría Facultad de Med. Barna, 125: 271-278, 1985c.
- 38.- BALLDIN, J.; GOTTFRIES, C.G.; KARLSSON, I. y cols.: "Dexamethasone suppression test and serum prolactin in dementia disorders". Brit. J. Psychiat. 143: 277-281, 1983.
- 39.- BARTKO, J.; STRAUSS, J.S. y CARPENTER, W.T.: "An evaluation of taxometric techniques for psychiatric data". Classification Society Bulletin, 2: 2-28, -- 1971.
- 40.- BECH, P.: "Rating scales for affective disorders: Their validity and consistency". Acta Psychiat. Scand. Supp. 295, Vol. 65, Copenhagen, 1981.
- 41.- BECK, A.T.: "An inventory for measurement of depression". Arch. Gen. Psychiatry, 4: 561-571, 1961.

- 42.- BECK, A.T.: "Depression and suicide: contemporary - approaches to research and treatment". En:Brady, J. P. (Ed.) "Psychiatry: areas of promise and advancement". Spectrum Publications, New York, 1977.
- 43.- BECK-FRIIS, R. y ASBERG, M.: "Dexamethasone suppression test and suicidal behavior". Am. J. Psychiatry, 138: 993-995, 1983.
- 44.- BEEBER, A.R.; KLINE, M.D.; PIES, R.W. y MANRING, J. M.: "Dexamethasone suppression test in hospitalized depressed patients with borderline personality disorder". J. Nerv. Ment. Dis. 5: 301-303, 1984.
- 45.- BERGER, M.; DOERR, P., LUND, R.; BRONISCH, T. y VON ZERSSEN, D.: "Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: Are there biological markers for the endogenous subtype?" Biol. Psychiatry, 17: 1217-1242, 1982.
- 46.- BERGER, M.; PIRKE, K.M.; DOERR, P. y cols.: "Influence of weight loss on the dexamethasone suppression test". Arch. Gen. Psychiatry, 40: 585-586, 1983.
- 47.- BESSER, G.M.; BUTLER, P.W.; LANDON, J. y cols.: "Influence of amphetamines on plasma corticosteroid and growth hormone levels in man". Brit. Med. J. 4: 528-530, 1969.

- 48.- BEUMONT, P.J.; GEORGE, G.C.; PIMSTONE, B.L. y VINIK, A.I.: "Body weight and the pituitary response to hypothalamic-releasing hormones in patients with anorexia nervosa". J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 487-496, 1976.
- 49.- BLASHFIELD, R.K.: "Mixture models tests of cluster analysis: Accuracy of four agglomerative hierarchical methods". Psychol. Bull, 83: 377-388, 1973.
- 50.- BLAZER, D.G.: "Síndromes depresivos en Geriatría". Doyma, Barcelona, 1984.
- 51.- BLEULER, M.: "Psiquiatría Endocrinológica". Manuel Finchelmann y Cia. S.R.L. Buenos Aires, 1956.
- 52.- BORJUM, N. y KIRKEGAARD, D.: "Thyrotropin-releasing hormone test in unipolar and bipolar depression". - Lancet, 2: 694, 1979.
- 53.- BRAMBILLA, F.; SMERALDI, E.; BELLODI, L.; SACHETTI, E. y MUELLER, E.E.: "Neuroendocrine correlates and monoaminergic hypothesis in primary affective disorders (PAD)". En: Brambilla, F.; Racagni, G. y De Wied, D. (Eds.): "Progress in Psychoneuroendocrinology". Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1980. (pp. 235-245).

- 54.- BRIDGES, P.K.: "Methods of asseessing patients for psychosurgery and their outcome after operation". - Psychiatr. Neurol. Neurochir. 76: 335-344, 1973.
- 55.- BRIGHT, T.A.: "A treatise of melancolie". Thomas - Vantrollier, London, 1586.
- 56.- BROWN, G.M.; GARFINKEL, P.E.; JEUNIEWIC, N.; MOL-- DOFSKY, H. y STACER, H.C.: "Endocrine profiles in anorexia nervosa". En: Vigersky, R. (Ed.): "Anorexia nervosa". Raven Press, New York, 1977 (pp. 123-135).
- 57.- BROWN, W.A.; JOHSTON, R. y MAYFIELD, D.: "The 24-- hour dexamethasone suppression test in a clinical - setting: Relationship to diagnosis, symptoms and -- response to treatment". Am. J. Psychiatry, 136: 543-547, 1979.
- 58.- BROWN, W.A.; HAIER, R.J. y QUALLS, C.B.: "Dexametha sone suppression test identifies subtypes of depre ssion wich respond to different antidepressants". - Lancet, i, 928-929, 1980.
- 59.- BROWN, W.A. y SHUEY, I.: "Response to dexamethasone and subtypes of depression". Arch. Gen. Psychiatry. 37: 747-751, 1980.
- 60.- BROWN, W.A. y QUALLS, C.B.: "Pituitary-adrenal des-

inhibition in depression: marker of a subtype with characteristic clinical features and response to - treatment?". *Psychiatry Res.* 4: 115-128, 1981.

- 61.- BRYER, J.B.; BORRELLI, D.J.; MATTHEWS, E.J. Jr. y - KORNITSKY, C.: "The psychological correlates of -- DST in depressed patients". *Psychopharmacol. Bull.* 19: 633-637, 1983.
- 62.- BUENO, J.A.; SABANES, F.; GASTO, C.; GASCON, J. y SALAMERO, M.: "Estudio piloto sobre el TSD en pa-- cientes depresivos". *Rev. del Depto. de Psiquiatria Facultad Med. Barna*, 4: 209-214, 1982.
- 63.- BUENO, J.A.; SABANES, F.; GASCON, J.; GASTO, C. y SALAMERO, M.: "Dexamethasone suppression test in pa-- tients with panic disorder and secondary depression". *Arch. Gen. Psychiatry*, 41: 723-724, 1984.
- 64.- BURTON, R.: "The anatomy of melancholy". (Original publicado en 1652). Dutton. New York, 1949.
- 65.- BUTLER, P.W. y BESSER, G.M.: "Pituitary-adrenal func-- tion in severe depressive illness". *Lancet*, 2: 1234-1236, 1968.
- 66.- BUZZARD, E.F.: "Discussion of the diagnosis and -- treatment of the milder formes of the manic-depressi

- ve psychosis". Proc. Roy. Soc. Med. 23: 881-883, 1930.
- 67.- CABALEIRO GOAS, M.: "Aportaciones a la fenomenología psicopatológica". Edit. Paz Montalvo. Madrid, 1970.
- 68.- CARMAN, J.S.; WATT, E.; CREWS, E.L.; HALL, K.R.; SCALISE, M.; WATTS, D. y HOPPERS, L.: "Dexamethasone suppression test: Predictor of thymoleptic response in catatonic, paranoid, hebephrenic and schizoaffective patients". En: Perris, C.; Struwe, G. y Jansson, B. (Eds.) "Biological Psychiatry". Elsevier/North-Holland Biomedical Press. 1981, -- (pp. 1189-1193).
- 69.- CARNEY, M.W.; ROTH, M. y GARSIDE, R.F.: "The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response". Brit. J. Psychiat. 111: 659-674, 1965.
- 70.- CAROFF, S.; WINOKUR, A.; RIEGER, W.; SCHWEIZER, E. y AMSTERDAM, J.: "Response to dexamethasone in psychotic depression". Psychiat. Res., 8: 59-64, --/ 1983.
- 71.- CARPENTER, W.T. y BUNNEY, W.E.: "Adrenal cortical activity in depressive illness". Am. J. Psychiatry.

128: 31-40, 1971.

- 72.- CARROLL, B.J.; MARTIN, F.I. y DAVIES, B.: "Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness". Brit. Med. J. 3: 285-287, 1968.
- 73.- CARROLL, B.J. y DAVIES, B.M.: "Clinical associations of 11-hydroxicorticosteroid suppression and non-suppression in severe depressive illness". - Brit. Med. J. i: 789-791, 1970.
- 74.- CARROLL, B.J.: "The hypothalamic-pituitary adrenal axis: functions, control, mechanisms and methods of study". En: Davies, B., Carroll, B.J. y Mowbray, R.M. (Eds.) "Depressive illness: some research studies". Thomas Springfield, Illinois, 1972.
- 75.- CARROLL, B.J. y MENDELS, J.: "Neuroendocrine regulation in affective disorders". En: Sachar, E. (Ed.) "Hormones, behavior and psychopathology". Raven - Press, New York, 1976, (pp. 193-224).
- 76.- CARROLL, B.J.; CURTIS, G. y MENDELS, J.: "Neuroendocrine regulation in depression: I. Limbic system-adrenocortical dysfunction". Arch. Gen. Psychiatry, 33: 1039-1044, 1976a.

- 77.- CARROLL, B.J.; CURTIS, G.C. y MENDELS, J.: "Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from non-depressed patients". - Arch. Gen. Psychiatry, 33: 1051-1058, 1976b.
- 78.- CARROLL, B.J.: "Neuroendocrine functions in psychiatric disorder". En: Lipton, M.A.; De Mascio, A. y Killam, K.F. (Eds.) "Psychofarmacology: A generation of progress". Raven Press, New York, 1978, - (pp. 487-497).
- 79.- CARROLL, B.J.: "Neuroendocrine function in mania". En: Shopsin, B.(Ed.) "Manic Illness". Raven Press. New York, 1979, (pp. 163-176).
- 80.- CARROLL, B.J.; GREDEN, J.F.; HASKETT, R. y cols.: "Neurotransmitter studies of neuroendocrine pathology in depression". Acta Psychiat. Scand, 61 --/ (supp. 280): 183-199, 1980a.
- 81.- CARROLL, B.J.; FEINBERG, M.; GREDEN, J.F. y cols.: "Diagnosis of endogenous depression: comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria". J. Affect Dis, 2: 177-194, 1980b.
- 82.- CARROLL, B.J.; GREDEN, J.F.; FEINBERG, M. y cols.: "Neuroendocrine dysfunction in genetic subtypes of primary unipolar depression". Psychiatry Res., 2:



251-258, 1980c.

- 83.- CARROLL, B.J.: "Dexamethasone suppression test in diagnosis of melancholia". Arch. Gen. Psychiatry. 38: 1067-1068, 1981.
- 84.- CARROLL, B.J.; FEINBERG, M.; GREDEN, J.F. y cols.: "A specific laboratory test for the diagnosis of - Melancholia: standardization, validation and clinical utility". Arch. Gen Psychiatry, 38: 15-22, 1981.
- 85.- CARROLL, B.J.: "The dexamethasone suppression test for melancholia". Brit. J. Psychiat. 140: 292-304, 1982.
- 86.- CARROLL, B.J.: "Dexamethasone suppression test: A review of contemporary confusion". J. Clin. Psychiatry. 46: 13-24, 1985.
- 87.- CASPER, R.C. y FROHMAN, L.A.: "Delayed TSH release in anorexia nervosa following injection of thyrotropin-releasing hormone (TRH)". Psychoneuroendocrinology, 7: 59068, 1982.
- 88.- CASSIDY, W.; FLANAGAN, M.; SPELLMAN, M. y COHEN, M.: "Clinical observatore in manic-depressive disease: A quantitative study of 100 manic-depressive patients and 50 medically sick controls". J.A.M.A.,

164: 1535-1546, 1967.

- 89.- CERVERA, S.; GURPEGUI, M.; CASANOVA, J.; LAHORTIGA, F. y ZAPATA, R.: "Valoración clínica de las pruebas neuroendocrinas en el diagnóstico de los trastornos depresivos". Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. 11: 345-362, 1983a.
- 90.- CERVERA, S.; GURPEGUI, M.; CASANOVA, J.; LAHORTIGA, F. y ZAPATA, R.: "Neuroendocrine tests in ICD-9 subtypes of depression". VII Congreso Mundial de Psiquiatría. Viena, 1983b.
- 91.- CERVERA, S.; GURPEGUI, M.; CASANOVA, J. y LAHORTIGA, F.: "Depresión y pruebas de función neuroendocrina". Monografías Roche. Madrid, 1984a.
- 92.- CERVERA, S.; CASANOVA, J. y LAHORTIGA, F.: "Perfil psicopatológico y pruebas neuroendocrinas en el estudio de los trastornos afectivos". Rev. Depto. -- Psiquiatría Facultad de Med. Barna, 6: 397-417, -- 1984b.
- 93.- CHECKLEY, S.A.: "Corticosteroid and growth hormone responses to methyl-amphetamine in depressive illness". Psychol. Med. 8: 1-9, 1978.
- 94.- CHINCHILLA, A. y PERALTA, V.: "El uso del test de

supresión de dexametasona en un estudio prospectivo de pseudodemencias". Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. 13: 27-35, 1985.

- 95.- COBLE, P.; FOSTER, F.G. y KUPFER, D.J.: "Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression". Arch. Gen. Psychiatry. 33: 1124-1127, 1976.
- 96.- COCCARO; E.F.; PRUDIC, J.; ROTHPEARL, A. y NURNBERG, H.G.: "Effect of hospitalization admission on DST results". Am. J. Psychiatry, 14: 982-985, 1984.
- 97.- COCCARO, E.F.; PRUDIC, J.; ROTHPEARL, A. y NURNBERG, H.G.: "The dexamethasone suppression test in depressive, non-depressive and schizoaffective psychosis". J. Affect. Dis, 9: 107-113, 1985.
- 98.- COMITE PARA LA PREVENCION Y EL TRATAMIENTO DE LAS DEPRESIONES: "Las depresiones en la clínica cotidiana". Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1983.
- 99.- CONDE, V. y USEROS; E.: "El inventario para la medida de la depresión de Beck". Rev. Psiquiatr. y Psicol. Med. de Europ. y Am. Latina, 12: 153-167, 1974.
- 100.- COPPEN, A.; MONTGOMERY, S.; PEET, M. y BAILEY, J.: "Tyrotropin-releasing hormone in the treatment of

depression". Lancet ii: 433-434, 1974.

- 101.- COPPEN, A.; ABOU-SALEH, M.; MILLN, P.; METCALFE, -
M.; HARWOOD, J. y BAILEY, J.: "Dexamethasone suppre-
ssion test in depression and other psychiatric ill-
ness". Brit. J. Psychiat. 142: 498-504, 1983.
- 102.- CORYELL, W. y SCHLESSER, M.A.: "Suicide and the --
dexamethasone suppression test in unipolar depre--
ssion". Am. J. Psychiatry 138: 1120-1121, 1981.
- 103.- CORYELL, W.; GAFFNEY, G. y BURKHARDT, P.E.: "DSM-
III melancholia and the primary-secondary distinc-
tion. A comparison of concurrent validity by means
of the dexamethasone suppression test". Am. J. Psy-
chiatry, 139: 120-122, 1982.
- 104.- CROXSON, M.S. e IBBERTSON, H.K.: "Low serum triio-
dothyronine (T_3) and hypothyroidism in anorexia ner-
vosa". J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 167-174, --
1977.
- 105.- CZERNIK, A.; KLEESIEK, K. and STEININGER, E.M.: --
"Changes in neuroendocrinological indices in the -
course of depressive syndromes. A contribution to -
differential diagnosis". Nervenarzt. 51: 662-667,
1980.

- 106.- DAM, H.; MELLERUP, E.T. y RAFAELSEN, O.J.: "The dexamethasone suppression test in depression". J. - Affect. Dis. 8: 95-103, 1985.
- 107.- DAVIDSON, J.; TURNBULL, C.; STRICKLAND, R. y BELYEA, M.: "Comparative diagnostic criteria for melancholia and endogenous depression". Arch. Gen. Psychiatry. 41: 506-511, 1984.
- 108.- DAVIS, K.L.; HOLLISTER, L.E.; MATHE, A.A. y cols. "Neuroendocrine and neurochemical measurement in depression". Am J. Psychiatry. 138: 1555-1562, 1981.
- 109.- DEPUE, R.A. y KLEIMAN, R.M. "Free cortisol as a peripheral index of central vulnerability to major forms of polar depressive disorders: examining stress-biology interactions in subsyndromal high-risk persons". En: Depue, R.A. (Ed.): "The psychobiology of depressive disorders: implications for the effects of stress". Academic Press, New York, 1979, (pp. 177-204).
- 110.- DEVANAND, D.P.; PANDURANGI, A.K. y DEWAN, M.J.: "False positive dexamethasone suppression test results related to antipsychotic drug withdrawal. A case report". J. Clin. Psychiatry. 45: 275-276, -- 1984.

- 111.- DEWAN, M.J.; DEVANAND, D.P. y PANDURANGI, A.K.:
"Errors in administration of the dexamethasone suppression test". Arch. Gen. Psychiatry, 41: 725, - 1984.
- 112.- DEWEY, M.E.: "Coefficients of agreement". Brit. J. Psychiat. 143: 487-489, 1983.
- 113.- DEWHURST, K.E.; EL KABIR, D.T.; EXLEY, D.; HARRIS, G.W. y MANDELBROTE, B.M.: "Blood levels of TSH protein-bound iodine, and cortisol in schizophrenia - an affective states". Lancet ii: 1160-1162, 1968.
- 114.- DEWHURST, K.E.; EL KABIR, D.T.; HARRIS, G.W. y -- cols.: "Observations on the blood concentration of thyrotrophic hormone (TSH) in schizophrenia and - the affective states". Brit. J. Psychiat. 115: -- 1003-1011, 1969.
- 115.- DOIG, R.J.; MUMMERY, R.V. y WILLS, N.R.: "Plasma cortisol levels in depression". Brit. J. Psychiat. 112: 1236-1267, 1966.
- 116.- DONAHUE, J. y SGOUTAS, D.: "Improved radioimmuno-- assay of plasma cortisol". Clin. Chem. 21: 770-773, 1975.
- 117.- DOTTI, A.; BERSANI, G. y NOCERA, F.: "Dexamethaso-

ne suppression test as factor of differential diagnosis in endogenous depression". International Society of Psychoneuroendocrinology. XI International Congress, Florence, Italy, Abstracts, 1980.

- 118.- DREYFUS, G.L.: "Die melancholie, ein zustandsbild des manischdepressiven irreseins". Gustav Fischer, Jena, 1905.
- 119.- D.S.M.-III: "Diagnostic and statistical manual of mental disorders". Ed. 3. Washington, D.C. American - Psychiatric Association, 1980.
- 120.- DUNCAN, W.C.; PETTIGREW, K.D. y GILLIN, J.C.: "Rem architecture changes in bipolar and unipolar depression". Am. J. Psychiatry, 136: 1424-1427, 1979.
- 121.- DUSSAULT, J.H.: "The effect of dexamethasone on -- TSH and prolactin secretion after TRH stimulation". Can. Med. Assn. J. 111: 1195-1197, 1974.
- 122.- DUSSAULT, J.H., TURCOTTE, R. y GUYDA, H.: "The --/ effect of acetylsalicylic acid on TSH and PRL secretion after TRH stimulation in the human". J. Endocrinol. Metab. 43: 232-235, 1976.
- 123.- DYSKEN, M.W.; PANDEY, G.N.; CHANG, S.S.; HICKS, R. y DAVIS, J.M.: "Serial postdexamethasone cortisol

- levels in a patient undergoing ECT". Am. J. Psychiatry. 136: 1328-1329, 1979.
- 124.- EDELSTEIN, C.K.; ROY-BYRNE, P.; FAWZY, F.I. y cols.: "Effects of weight loss on the dexamethasone suppression test". Am. J. Psychiat. 140: 338-341, 1983.
- 125.- ENDO, M.; ENDO, J.; NISHIKUBO, M. y cols.: "Endocrine studies in depression". En: Hatotani, N. (Ed). "Psychoneuroendocrinology". Krager. Basel. Switzerland, 1974, (pp. 22-31).
- 126.- ETTIGI, P.G.; HAYES, P.E.; NARASIMHACHARI, N.; HAMMER, R.M.; GOLDBERG, S. y SECORD, G.J.: "d-Amphetamine response and dexamethasone suppression test - as predictors of treatment outcome in unipolar depression". Biol. Psychiatry, 18: 499-504, 1983.
- 127.- EVANS, D.L. y NEMEROFF, C.: "The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorders". Am. J. Psychiatry. 140: 615-617, 1983.
- 128.- EVANS, D.L.; BURMETT, G.B. y NEMEROFF, C.: "The dexamethasone suppression test in the clinical setting". Am. J. Psychiatry, 140: 586-589, 1983.
- 129.- EVERITT, B.S.; GOURLAY, A.J. y KENDELL, R.E.: "An attempt at validation of traditional psychiatric -

syndromes by cluster analysis". Brit. J. Psychiat.
119: 399-412, 1971.

- 130.- EVERITT, B.S.: "Cluster analysis: A brief discussion of some of the problems". Brit. J. Psychiat.
120: 143-145, 1972.
- 131.- EXTEIN, I.; POTTASH, A.L.; GOLD, M.S. y cols.: "The thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in mania and bipolar depression". Psychiatry. Res., 2: 199-204, 1980.
- 132.- EXTEIN, I.; POTTASH, A.L. y GOLD, M.S.: "The thyrotropin-releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression". Psychiatry Res, 5: 311-316, 1981a.
- 133.- EXTEIN, I.; POTTASH, A.L. y GOLD, M.S.: "Relationship of thyrotropin-releasing hormone test and dexamethasone suppression test abnormalities in unipolar depression". Psychiatry. Res. 4: 49-53, 1981b.
- 134.- EXTEIN, I.; GOLD, M.S.; POTTASH, A.L. y STERNBACH, H.: "The TRH and dexamethasone suppression test in the diagnosis of unipolar depression". En: Abstracts of the collegium internationale neuro-psychopharmacologicum. 13 th Congress, Israel, Jerusalem, 1982a, (p. 204).

- 135.- EXTEIN, I.; POTTASH, A.L.; GOLD, M.S. y COWDRY, R. W.: "Using the Protirelin test to distinguish mania from schizophrenia". Arch. Gen Psychiatry. 39: 77-81, 1982b.
- 136.- EYSENCK, H.J.: "The classification of depressive illnesses". Brit. J. Psychiat. 117: 241-250, 1970.
- 137.- FANG, V.S.; TRICOU, B.J.; ROBERTSON, A. y MELTZER, H.Y.: "Plasma ACTH and cortisol levels in depressed patients. Relation to dexamethasone suppression test". Life Sci. 29: 931-938, 1981.
- 138.- FEIGNER, J.P.; ROBINS, E.; GUZE, S.B.; WOODRUFF, R.A.; WINOKUR, G. y MUÑOZ, R.: "Diagnosis criteria for use in psychiatric research". Arch. Gen. Psychiatry, 26: 57-63, 1972.
- 139.- FEINBERG, M. y CARROLL, B.J.: "Separation of subtypes of depression using discriminant analysis: I. Separation of unipolar endogenous depression from nonendogenous depression". Brit. J. Psychiat. 140: 384-391, 1982.
- 140.- FEINBERG, M. y CARROLL, B.J.: "Separation of subtypes of depression using discriminant analysis: II. Separation of bipolar endogenous depression from nonendogenous ("neurotic") depression". J. Affect.

Dis, 5: 129-139, 1983.

- 141.- FLEISS, J.L. y ZUBIN, J.: "On the methods and theory of clustering". *Multivariate Behavioral Res.* 4: 235-250, 1969.
- 142.- FLEISS, J.L.; LAWLOR, W.; PLATMAN, S.R. y FIEVE, R. R.: "On the use of inverted factor analysis for generating typologies". *J. Abnormal Psychologies*, 77: 127-132, 1971.
- 143.- FLEISS, J.L.: "Classification of the depressive disorders by numerical typology". *J. Psichiat. Res.* 9: 141-153, 1972.
- 144.- FLEMING, J.E.; EXTEIN, I.; STERNBACH, H.A. y cols.: "The thyrotropin-releasing hormone and dexamethasone suppression test in the familial classification of depression". *Psychiatr. Res.* 9: 53-58, 1983.
- 145.- FONSECA, L.E.: "Test de supresión de la dexametasona. Valoración a seis meses de experiencia". *Rev. Psiq. y Psicol. Médica de Europa y Am. Latina.* 2: 129-143, 1983.
- 146.- FONSECA; L.E.: "Test de supresión con la dexametasona. ¿Marcador de endogeneidad en las depresiones u orientación terapéutica en Psiquiatría?". *Rev. -*

Depto. Psiquiatria Facultad de Med. Barna, 11: 193-208, 1984.

- 147.- FRASER, A.R.: "Choice of antidepressant based on the dexamethasone suppression test". Am. J. Psychiatry, 140: 786-787, 1983.
- 148.- FULLER, R.W.; SNODDY, H.D. y MOLLOY, B.B.: "Potentiation of the 1-5- hydroxytryptophan induced elevation of plasma corticosterone levels in rats by a specific inhibitor of serotonin uptake". Res. - Commun. Chem. Patho. Pharmacol, 10: 193-196, 1975.
- 149.- GALEN, R.S. y GAMBINO, S.R.: "Beyond normality. - The predictive value and efficiency of medical diagnoses". Wiley & son, New York, 1975.
- 150.- GALLAGHER, T.F.; YOSHIDA, K.; ROFFWARG, H.; WEITZMAN, E.D.; FUKISHIMA; D. y HELLMAN, L.: "ACTH and cortisol secretory patterns in man". Clin. J. Endocrinol, 36: 1058-1068, 1973.
- 151.- GARBUTT, J.C.; LOOSEN, P.T.; TIPERMAS, A. y PRANGE, A.J. Jr.: "The TRH test in borderline personality disorder". Psychiatry Res. 9: 107-113, 1983.
- 152.- GARSIDE, R.F.; KAY, D.W.; WILSON, I.C.; DEATON, I. D. y ROTH, M.: "Depressive syndromes and the classi

fication of patients". Psychol. Med. 1: 333-338, -
1971.

153.- GASTO, C.: "Arquitectura del sueño". En: González Monclús, E. y Herrero Velasco, L. (Eds.). "Diagnóstico y tratamiento de la depresión en los años -- 80". Publicacions y edicions de la Universitat de Barcelona. Barcelona, 1983.

154.- GAY, C.; COMBES, A.; BENKELFAT, C. y cols.: "Classification nosographique des syndromes depressifs et tests neuro-endocriniens". Therapie, 3: 209-220, 1984.

155.- GERNER, R.H. y GWIRTSMAN, H.E.: "Abnormalities of dexamethasone suppression test and urinary MHPG in anorexia nervosa". Am. J. Psychiatry. 138: 650-653, 1981.

156.- GIBBONS, J.L. y FAHY, T.J.: "Effect of dexamethasone on plasma corticosteroids in depressive illness". Neuroendocrinology. 1: 358-363, 1966.

157.- GIBBONS, J.L.: "Steroid metabolism in schizophrenia, depression and mania". En: Himwich, H.E. (Ed.). "Biochemistry, schizophrenias and affective illness". Williams & Wilkins, Baltimore, 1970, (pp. 308-332).

- 158.- GILES, D.E. y RUSH, A.J.: "Relationship of dysfunctional attitudes and dexamethasone response in endogenous and nonendogenous depression". Biol. Psychiatry, 17: 1303-1314, 1982.
- 159.- GILLESPIE, R.D.: "The clinical differentiation of types depression". Guys Hosp. Rep. 9: 306-344, --/ 1929.
- 160.- GINER, J.; FERNANDEZ-ARGUELLES, P. y BLANCO, A.: - "Consideraciones en torno a la nosología de los trastornos afectivos". Psicopatología, 4: 361-376, 1983.
- 161.- GINER, J.; GUERRERO, J.M.; GOMEZ-ANGULO, L. y GOBERNA, R.: "Las pruebas neuroendocrinas en relación a la respuesta terapéutica". Comunicación presentada en la XI Reunión Nacional de Psiquiatría Biológica. Oviedo, 1985.
- 162.- GINER, J. y GOMEZ-ANGULO, L.: "Depresión y pruebas neuroendocrinas". An. Psiquiatría. En prensa. 1986.
- 163.- GOOWIN, D.W. y ERICKSON, C.K.: "Alcoholism and -- affective disorders". Spectrum Publications, New York, 1979.
- 164.- GOGGANS, F.C.; WILSON, W.R. Jr.; GOLD, M.S. y PO-

POTTASH, A.L.: "Comparison of the dexamethasone suppression test and the cortisol suppression index".
Am. J. Psychiatry, 5: 698-700, 1984.

- 165.- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; DAVIES, R.K. y cols.:
"Distinguishing unipolar and bipolar depression by
thyrotropin release test". Lancet, 2: 411-412, 1979.
- 166.- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.C.; RYAN, N. y cols.: "TRH
induced TSH response in unipolar, bipolar, and se-
condary depressions: posible utility in clinical -
assessment and differential diagnosis". Psychoneuro-
endocrinology, 5: 147-155, 1980a.
- 167.- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.; MARTIN, D. y cols.: "Thy-
roid stimulating hormone and growth hormone respon-
ses to thyrotropin releasing hormone in anorexia -
nervosa". Int. J. Psychiatry. Med. 10: 51-57, 1980b.
- 168.- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L. y EXTEIN, I.: "Hypothy-
roidism and depression: evidence from complete thy-
roid function evaluation". JAMA, 245: 1919-1922, -
1981a.
- 169.- GOLD, M.S.; POTTASH, A.L.; EXTEIN, I. y cols.: -
"The TRH test in the diagnosis of major and minor
depression". Psychoneuroendocrinology, 6: 159-169,
1981b.

- 170.- GOLDBERG, I.K.: "Dexamethasone suppression test as indicator of safe withdrawal of antidepressant therapy". Lancet, 1: 376, 1980a.
- 171.- GOLDBERG, I.K.: "Dexamethasone suppression test in depression and response to treatment". Lancet 2: 92, 1980b.
- 172.- GONZALEZ LUQUE, A.: "Fisiologia Endocrina". Fondo Educativo Interamericano. México, 1980.
- 173.- GRAHAM, P.M.; BOOTH, J.; BORANGE, G. y cols.: -- "The dexamethasone suppression test for mania". - J. Affect. Dis. 4: 201-211, 1982.
- 174.- GREDEN, J.F. y CARROLL, B.J.: "The dexamethasone suppression test as a diagnostic aid in catatonia". Am. J. Psychiatry. 136: 1199-1200, 1979.
- 175.- GREDEN, J.F. y CARROLL, B.J.: "Decrease in speech pause time with treatment of endogenous depression". Biol. Psychiatry 15: 575-587, 1980.
- 176.- GREDEN, J.F. y CARROLL, B.J.: "Psychomotor function in affective disorders: An overview of new monitoring techniques". Am. J. Psychiatry, 138: 1441-1448, 1981.

- 177.- GREDEN, J.F.; ALBALA, A.A.; HASKETT, R.F.; NORMAN, M.L.; GOODMAN, L.; STEINER, M. y CARROLL, B.J.: "Normalization of dexamethasone suppression test: a laboratory index of recovery from endogenous depressives". Biol. Psychiatry. 15: 449-458, 1980.
- 178.- GREDEN, J.F.; ALBALA, A.A.; SMOKLER, I.A. y cols.: "Speech pause time: A marker of psychomotor retardation among endogenous depressives". Biol. Psychiatry, 16: 851-859, 1981a.
- 179.- GREDEN, J.F.; KRONFOL; Z.; GARDNER, R. y cols.: "Dexamethasone suppression test and selection of antidepressant medications". J. Affect. Dis. 3: 389-396, 1981b.
- 180.- GREDEN, J.F.; DEVIGNE, J.P.; KRONFOL, Z. y cols.: "Dexamethasone suppression test results and prediction of treatment response". En: Perris, C.; Struwe, G. y Jansson, B. (Eds.) "Biological Psychiatry". Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1981c, (pp. 469-472).
- 181.- GREDEN, J.F.; KRONFOL, Z., GARDNER, R.; FEINBERG, M. y CARROLL, B.J.: "Neuroendocrine evaluation of schizoaffectives with the dexamethasone suppression test". En: Perris, C.; Struwe, G. y Jansson,

- B. (Eds.) "Biological Psychiatry". Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981d, (pp. 461-464).
- 182.- GREDEN, J.F.: "Biological markers of melancholia - and reclassification of depressive disorders". -- L'Encéphale, VII: 193-202, 1982.
- 183.- GREDEN, J.F.; DE VIGNE, J.P.; ALBALA, A.A. y cols.: "Serial dexamethasone suppression tests among rapidly cycling bipolar patients". Biol. Psychiatry. 17: 455-462, 1982.
- 184.- GREDEN, J.F.; GARDNER, R.; KING, D.; GRUNHANS, L.; CARROLL, B.J. y KRONFOL, Z.: "Dexamethasone suppression test in antidepressant treatment of melancholia: The process of normalization and test-retest reproductibility". Arch. Gen. Psychiatry. 40: 493-500, 1983.
- 185.- GREDEN, J.F. y DILSAVER, S.C.: "Errors in administration of the dexamethasone suppression test". - Arch. Gen. Psychiatry, 41: 725-726, 1984.
- 186.- GREGOIRE, F.; BRAUMAN, H.; DE BUCK, R. y CORRI--LAIN, J.: "Hormone release in depressed patients before and after recovery". Psychoneuroendocrinology. 2: 303-312, 1977.



- 187.- GUERRERO, J.; FERNANDEZ-ARGUELLES, P. y GINER, J.:
"Criterios diagnósticos y diagnóstico clínico". -
An. Psiquiatría. 5: 203-209, 1985.
- 188.- GUERRERO, J.; GOMEZ-ANGULO, L. y GINER, J.: "Pro-
yecto de una subescala de melancolía ("endogenei-
dad") en el inventario de Beck para la depresión".
An. Psiquiatría, 1: 13-18, 1986.
- 189.- GURPEGUI, M.; EXTEIN, I.; GOLD, M.S. y SWEENEY, D.
R.: "El estudio del eje Hipotálamo-Hipofiso-Tiroi-
deo en los trastornos psiquiátricos". Arch. Neuro-
biol. 46: 79-108, 1983.
- 190.- GURPEGUI, M.; CASANOVA, J. y CERVERA, S.: "A psycho-
pathological and neuroendocrine comparison between
endogenous unipolar and bipolar depression". Clin.
Neuropharmacol 7: 846-847, 1984.
- 191.- GURPEGUI, M.; CASANOVA, J. y CERVERA, S.: "Clini-
cal and neuroendocrine features of endogenous uni-
polar and bipolar depression". Acta Psychiat. Scand.
72 (Supp. 320): 30-37, 1985.
- 192.- GUYTON, A.C.: "Fisiología Humana". Interamericana.
Madrid, 1983.
- 193.- GWIRTSMAN, H.E.; ROY-BYRNE, P.; YAGER, J. y GER--

- NER, R.H.: "Neuroendocrine abnormalities in bulimia". Am. J. Psychiatry, 140: 559-563, 1983.
- 194.- GWIRTSMAN; H.E.; ROY-BYRNE; P.; GITLIN, M.J.; HALARIS, A. y AHLES, S.: "Reported weight loss and dexamethasone nonsuppression in depressed patients". J. Affect. Dis. 9: 193-196, 1985.
- 195.- HALLSTROM, T.; SAMUELSSON, S.; BALLDIN, J. y cols.: "Abnormal dexamethasone suppression test in normal females". Brit. J. Psychiat. 142: 489-497, 1983.
- 196.- HAMILTON, M.: "A rating scale depression". J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23: 56-62, 1960.
- 197.- HARRIS, G.W.: "The pituitary gland". Edward Arnols, New York, 1955.
- 198.- HATOTANI, N.; NORMURA, J.; YAMAGUCHI, T. y KITAYAMA, J.: "Clinical and experimental studies of the pathogenesis of depression". Psychoneuroendocrinology, 2: 115-130, 1977.
- 199.- HERRERO VELASCO, L.: "Test de supresión de la dexametasona". En: González Monclús, E. y Herrero Velasco, L. (Eds.) "Diagnóstico y tratamiento de la depresión en los años 80". Publications i edicions de la Universitat de Barcelona. Barcelona, 1983.

- 200.- HIRSCHFELD, R.M.A.; KOSLOW, S.H. y KUPFER, D.J.: -
"The clinical utility of the dexamethasone suppression test in psychiatry: summary of a National --
Institute of Mental Health workshop". JAMA, 250:
2172-2174, 1983.
- 201.- HOLDEN, N.L.: "Depression and the Newcastle scale.
Their relationship to the dexamethasone suppression
test". Brit. J. Psychiat. 142: 505-507, 1983.
- 202.- HOLSBOER, F.; BENDER, W.; BENKERT, O.; KLEIN, H.E.
y SCHMAUSS, M. "Diagnostic value of dexamethasone
suppression test in depression". Lancet ii: 706, -
1980.
- 203.- HOLSBOER, F.; LIEBL, R. y HOFSCHUSTER, E.: "Repea-
ted dexamethasone suppression test during depressi-
ve illness. Normalization of test result compared
with clinical improvement". J. Affect. Dis. 4: 93-
101, 1982.
- 204.- HOLSBOER; F.: "The dexamethasone suppression test in
depressed patients: clinical and biochemical as--
pects". J. Steroid Biochem. 19: 251-257, 1983.
- 205.- HWU, H.; RUDORFER, M.V. y CLAYTON, P.J.: "Dexametha
sone suppression test and subtypes of depression".
Arch. Gen.Psychiatry, 38: 363-367, 1981.

- 206.- JASPERS, K.: "Psicopatología general". Edit. Beta. Buenos Aires, 1950.
- 207.- JEUNIEWIC, N.; BROWN, G.M.; GARFINKEL, P.E. y MOLDOFSKY, H.: "Hypothalamic function as related to body weight and body fat in anorexia nervosa". -- Psychosom. Med. 40: 187-198, 1978.
- 208.- JIMERSON, D.D.; INSEL, T.P.; REUS, V.I. y KOPIN, I.J.: "Increased plasma MHPG in dexamethasone-resistant depressed patients". Arch. Gen.Psychiatry. 40: 173-176, 1983.
- 209.- JONES, M.T.; HILLHOUSE, E. y BURDEN, J.: "Secretion of corticotrophic releasing hormone in vitro". En: Martini, L. y Ganong, W. (Eds.) "Frontiers in neuroendocrinology". Raven Press. New York, 1976.
- 210.- KASPER, S. y BECKMAN, H.: "Dexamethasone suppression test in a pluridiagnostic approach. its relationship to psychopathological and clinical variables". Acta Psychiat. Scand. 68: 31-37, 1983.
- 211.- KASTIN, A.J.; EHRENSING, R.H.; SCHALCH, D.S. y ANDERSON, M.S.: "Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone". Lancet, 2: 740-742, 1972.

- 212.- KATHOL, R.G.; SHERMAN, B.M.; WINOKUR, G.; LEWIS, D. y SCHLESSER, M.: "Dexamethasone suppression, pro-- tirelin stimulation, and insulin infusion in subty pes of recovered depressive patients". *Psychiatry Res*, 9: 99-106, 1983.
- 213.- KATONA, C.L. y ALDRIDGE; C.R.: "The dexamethasone suppression test and depressive signs in dementia". *J. Affect. Dis.* 8: 83-89, 1985.
- 214.- KATONA, C.L. y ROTH, M. "The dexamethasone suppre sion test in schizoffective depression". *J. Affect. Dis.* 8: 107-112, 1985.
- 215.- KENDELL, R.E.: "The classification of depressive - illness". Oxford University Press. London, 1968.
- 216.- KENDELL, R.E. y GOURLAY, J.: "The clinical distinc- tion between psychotic and neurotic depression". *Brit. J. Psychiat.* 117: 257-260, 1970.
- 217.- KENDELL; R.E. y POST, F.: "Depressive illness in - late life". *Brit. J. Psychiat.* 122: 615-617, 1973.
- 218.- KENDELL, R.E.: "The classification of depression: A review of contemporary confusion". *Brit. J. Psy- chiat.* 129: 15-28, 1976.

- 219.- KIJNE, B.; AGGERNAES, H.; FOG-MOLLER, F. y cols.: "Circadian variation of serum thyrotropin in endogenous depression". *Psychiatry Res.* 6: 277-282, -- 1982.
- 220.- KILOH, L.G. y GARSIDE, R.F.: "The independence of neurotic depression and endogenous depression". -- *Brit. J. Psychiat.* 109: 451-463, 1963.
- 221.- KILOH, L.G.; ANDREWS, G.; NEILSON, M. y BIANCHI, G. N.: "The relationship of the syndromes called endogenous and neurotic depression". *Brit. J. Psychiat.* 121: 183-196, 1972.
- 222.- KIRKEGAARD, C.; NORLEM, N.; LAURIDSEN, V.B.; BJORUM, N. y CHRISTIANSEN, C.: "Protirelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression". *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 1115-1118, 1975.
- 223.- KIRKEGAARD, C.; BJORUM, N.; COHN, D. y LAURIDSEN, V.B.: "TRH stimulation test in manic depressive - disease". *Arch. Gen. Psychiatry.* 35: 1017-1023, - 1978.
- 224.- KIRKEGAARD, C. y CARROLL, B.J.: "Dissociation of TSH and adrenocortical disturbances in endogenous depression". *Psychiatry Res.* 3: 253-264, 1980.

- 225.- KIRKEGAARD, C.: "The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression". Psychoneuroendocrinology 6: 189-212, 1981.
- 226.- KIRSTEIN, L.; GOLD, M.S.; POTTASH, A.L. y EXTEIN, I.: "Thyrotropin-releasing hormone test and unipolar depression". Biol. Psychiatry, 16: 819-824, -- 1981.
- 227.- KIRSTEIN, L.; GOLD, M.S.; EXTEIN, I.; MARTIN, D. y POTTASH, A.L.: "Clinical correlates of the TRH infusion test in primary depression". J. Clin. Psychiatry, 43: 191-194, 1982.
- 228.- KLEIN, D.F.: "Endogenomorphic depression: A conceptual and terminological revision". Arch. Gen. Psychiatry, 34: 447-454, 1974.
- 229.- KLERMAN, G.L.: "Affective disorders". En: Nicholi, A.M. Jr. (Ed.) "The Harvard guide to modern psy--chiatry". The Belknap press of Harvard University Press publ. Cambridge, 1978, (pp. 251-281).
- 230.- KLINE, M.D. y BEEBER, H.R.: "Weight loss and the dexamethasone suppression test". Arch. Gen. Psy--chiatry, 40: 1034-1035, 1983.
- 231.- KOENING, G.; ASCHAUER, H.; LANGER, G.; RESH, F. y

SCHOEMBECK, G.: "TSH response to TRH in patients - of various psychiatric diagnoses and in normal controls". Abstracts of XVth International Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Vienna, Austria, 1984, (p. 19).

232.- KRIEGER, D.T.; ALLEN, W.; RIZZO, F. y KIREGER, H.: "Characteristic of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels". J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 266-284, 1971.

233.- KRISHNAN, R.R.; MALTBIE, A.A. y DAVIDSON, J.R.: - "Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms". Am. J. Psychiatry. 140: 203-205, 1983.

234.- KRISHNAN, K.R. y FRANCE, R.D.: "TRH stimulation - test in chronic pain". Abstracts of Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Los Angeles, CA. 1984.

235.- KROG-MEYER, J.; KIRKEGAARD, C., KIJNE, B. y cols.: "The TRH test used as a tool for rational prophylaxis of endogenous depression with amitriptyline: a prospective, double-blind study". Presentado en el VII Congreso Mundial de Psiquiatría, Viena, Julio, 1983.

- 236.- KROG-MEYER, J.; KIRKEGAARD, C.; KIJNE, B. y cols.:
"Prediction of relapse with the TRH test and prophylactic amitriptyline in 39 patients with endogenous depression". Am. J. Psychiatry. 141: 945-948, 1984.
- 237.- KROLL, P.; PALMER, C. y GREDEN, J.F.: "The dexamethasone suppression test in patients with alcoholism". Biol. Psychiatry, 18: 441-450, 1983.
- 238.- KRUSZEWSKI, S.P.: "The familial subtyping of depression: A reexamination of the endocrine, clinical and hereditary subgroups data in affective disorders". Res. Commun. Psychol. Psychiatr. Behav. 8/2: 207-221, 1983.
- 239.- KUPFER, D.J. y FOSTER; F.G.: "Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression". Lancet, 30: 884-886, 1972.
- 240.- KUPFER, D.J.: "Rem latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease". Biol. Psychiatry 11: 159-174, 1976.
- 241.- KUPFER, D.J.; FOSTER, F.G.; REICH, L. y cols.: "EEG sleep changes as predictors in depression". Am. J. Psychiatry, 133: 622-626, 1976.
- 242.- KUPFER, D.J.: "Rem sleep measures to diagnosis and

predict treatment outcome of patients with affective disorders". World Psychiatric Association, Regional Meeting, New York, 1981.

- 243.- LANGE, J.: "Uber melancholie". Z. Neurol. und Psychiat. 101: 293-319, 1926.
- 244.- LANGER, G.; SCHONBECK, G.; KOINING, G.; LESCH, O. y SCHUSSLER, M.: "Hyperactivity of hypothalamic--pituitari-adrenal axis in endogenous depression". Lancet, ii, 524, 1979.
- 245.- LANGER, G.; SCHONBECK, G.; KORNIC, G. y cols.: - "Evidence for neuroendocrine involvement in the --therapeutic effects of antidepressant drugs". En: Brambilla, F., Racagni, G. y de Wied, D. (Eds) "Progress in Psychoneuroendocrinology". Elsevier/North-Holland Biomedical press, Amsterdam, 1980, (pp. - 197-208).
- 246.- LEONHARD, K.: "Aufteilung der endogenen psychosen". Akademik Verlag, Berlin, 1957.
- 247.- LEWIS, A.: "Melancholia: a clinical survey". J. - Ment. Sci. 80: 277-375, 1934.
- 248.- LEWIS, A.: "States of depression: Their clinical - and aetiological differentiation". Brit. Med. J. 2:

875-878, 1938.

- 249.- LEWIS, D.A. y WINOKUR, G.: "The familial classification of primary unipolar depressions: Biological validation of distinct subtypes". Compr. Psychiatry, 24/6: 495-501, 1983.
- 250.- LIDDLE, G.W.: "Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome". J. Clin. Endocrinol. Metab. 20: 1539-1560, 1960.
- 251.- LIEBERMAN, J.A.; BRENNER, R.; LESSER, M.; COCCARO, E.; BORESTEIN, M. y KANE, J.M.: "Dexamethasone suppression test in patients with panic disorder". - Am. J. Psychiatry 140: 917-919, 1983.
- 252.- LINKOWSKI, P.; BRAUMAN, H. y MENDLEWICZ, J.: "Thyrotropin response to TRH in unipolar and bipolar - affective illness". J. Affect. Dis. 3: 9-16, 1981.
- 253.- LINKOWSKI, P.; VAN WETTERE, J.P.; KERKHOFS, M.; -- BRAUMAN, H. y MENDLEWICZ, J.: "Thyrotropin response to thyreostomulin in affectively ill women: relationships to suicidal behavior". Brit. J. Psychiat. 143: 401-405, 1983.
- 254.- LOOSEN, P.T.; PRANGE, A.J.Jr.; WILSON, I.C.; LARA, P.P. y PETTUS, C.: "Thyroid stimulating hormone -

response after thyrotropin releasing hormone in -- depressed, schizophrenic and normal women". Psychoneuroendocrinology 2: 137-148, 1977.

255.- LOOSEN, P.T.; PRANGE, A.J. Jr. y WILSON, I.C.: "TRH (Protirelin) in depressed alcoholic men: behavioral changes and endocrine responses". Arch. Gen. Psychiatry, 36: 540-547, 1979.

256.- LOOSEN, P.T. y PRANGE, A.J. Jr.: "TRH: a useful -- tool for psychoneuroendocrine investigation". Psychoneuroendocrinology 5: 63-80, 1980.

257.- LOOSEN, P.T. y PRANGE, A.J. Jr.: "The serum thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in depression: A review". Am. J. Psychiatry 139: 405-416, 1982.

258.- LOOSEN, P.T.; KISTLER, K. y PRANGE, A.J. Jr.: "The use of the TRH-induced TSH response as an independent variable". Am. J. Psychiatry 140: 700-703, -- 1983a.

259.- LOOSEN, P.T.; WILSON, I.C.; DEW, B.W. y TIPERMAS, A.: "TRH in abstinent alcoholic men". Am. J. Psychiatry, 130: 1145-1149, 1983b.

260.- LOOSEN, P.T.; YOUNGBLOOD, W.W. y DEW, B.: "Plasma

- levels of exogenous TRH in normal subjects and two patients with TSH blunting". *Psychopharmacol. Bull.* 19: 325-327, 1983c.
- 261.- LOOSEN, P.T.: "La prueba de estimulación con TRH en los trastornos psiquiátricos: una revisión". *Rev. Depto. Psiquiatría Facultad de Med. Barna.* 12, 2: 133-139, 1985a.
- 262.- LOOSEN, P.T.: "The TRH-induced TSH response in psychiatric patients: A possible neuroendocrine marker". *Psychoneuroendocrinology*, 10, 3: 237-267, 1985b.
- 263.- LOPEZ-IBOR, J.J.: "Las neurosis como enfermedades del ánimo". Edit. Gredos, Madrid, 1966.
- 264.- LOPEZ-IBOR, J.J.: "Masked depression". *Brit. J. - Psychiatry* 120, 245-248, 1972.
- 265.- LOPEZ-IBOR ALIÑO, J.J.: "Los equivalentes depresivos". Paz Montalvo, Madrid, 1976.
- 266.- LOPEZ-IBOR ALIÑO, J.J.: "Las psicosis y los trastornos afectivos". En: López-Ibor Aliño, J.J.; Barcia Salorio, D. y Ruiz Ogara, C. (Directores) "Psiquiatría". Tomo II, Edit. Toray, S.A., Barcelona, 1982.

- 267.- LUNDBERG, P.O.; WALINDER, J.; WERNER, I. y WIDE, L.:
"Effects of thyrotropin-releasing hormone on plasma
levels of TSH, FSH, LH and GH in anorexia nervosa".
Eur. J. Clin. Invest. 2: 150-153, 1972.
- 268.- MAAS, J.W.; FAWCETT, J. y DEKIRMENJIAN, N.: "MHPG
excretion in depressive states". Arch. Gen. Psychia
try, 19: 129-134, 1968.
- 269.- MAAS, J.W.; DEKIRMENJIAN, N. y FAWCETT, J.: "MHPG
excretion by patients with affective disorders". -
Int. Pharmacopsychiat. 9: 14-26, 1974.
- 270.- MAEDA, K.; KATO, Y.; OHGO, S. y cols.: "Growth hor
mone and prolactin release after injection of thy
rotropin releasing hormone in patients with depre
ssion". J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 501-505, -
1975.
- 271.- MAICAS, M.J.; FERNANDEZ, J.L.; SIGUENZA; M. y RICH,
E.: "Respuesta al test de supresión con dexameta
sona en pacientes depresivos, no depresivos y suje
tos sanos de control". Rev. de Psiq. y Psicol. Med.
de Europ. y Am. Latina, 7: 491-498, 1984.
- 272.- MAPOTHER, E.: "Discussion on manic-depressive psy
chosis". Brit. Med. J. 2: 872-876, 1926.

- 273.- MARTIN, J.B.; REICHLIN; S. y BROWN, G.M.: "Clinical neuroendocrinology". F.A. Davis, (Ed.), Filadelfia, 1977.
- 274.- MATUSSEK, P.; SOLDNER, M. y NAGEL, D.: "Identification of the endogenous depressive syndrome based on the symptoms and the characteristics of the course". Brit. J. Psychiat., 138: 361-372, 1981.
- 275.- MATUSSEK, P.; SOLDNER, M.L. y NAGEL, D.: "Neurotic depression: results of cluster analysis". J. Nerv. Ment. Dis. 170: 588-597, 1982.
- 276.- McCONAGHY, N.; JOFFE, A.D. y MURPHY, B.: "The independence of neurotic and endogenous depression". Brit. J. Psychiat. 113: 479-484, 1967.
- 277.- McLARTY, D.G.; O'BOYLE, J.H.; SPENCER, C.A. y RATCLIFFE, J.G.: "Effects of lithium on hypothalamic-pituitary thyroid function in patients with affective disorders". Brit. Med. J. 3: 623-626, 1975.
- 278.- MELTZER, H.Y.; FANG, V.S.; TRICOU, B.J.; ROBERTSON, A. y PIYAKA, S.K.: "Effect of dexamethasone on plasma prolactin and cortisol levels in psychiatric patients". Am. J. Psychiatry, 139: 763-768, - 1982.

- 279.- MELTZER, H.Y. y FANG, V.S.: "Cortisol determination and the dexamethasone suppression test". Arch. Gen. Psychiatry, 40: 501-505, 1983.
- 280.- MELDELS, J. y COCHRANE, C.: "The nosology of depression: The endogenous-reactive concept". Am. J. Psychiatry. 124: 1-11, 1968.
- 281.- MENDLEWICZ, J.; LINKOWSKI, P. y BRAUMAN, H.: "TSH responses to TRH in women with unipolar and bipolar depression". Lancet, 2: 1079-1080, 1979.
- 282.- MENDLEWICZ, J.; CHARLES, G. y FRANCKSON, J.M.: "The dexamethasone suppression test in affective disorder: relationship to clinical and genetic subgroups". Brit. J. Psychiat. 141: 464-470, 1982.
- 283.- MENDLEWICZ, J.; KERKHOF, M.; HOFFMANN, G. y cols.: "Dexamethasone suppression test and Rem sleep in patients with major depressive disorder". Brit. J. - Psychiat. 145: 383-388, 1984.
- 284.- MEYER, P.: "Fisiología humana". Salvat. Barcelona, 1985.
- 285.- MIYAI, K.; TOSHIHIDE, Y.; AZUKIZAWA, M.; ISHIBASHI, K. y KUMAHARA, Y.: "Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa". J. Clin. Endocrinol.

Metab. 40: 344-348, 1975.

- 286.- MOSHANG, T. Jr. y UTIGER, R.D.: "Low triiodothyronina euthyroidism in anorexia nervosa". En: Vigersky, R. (Ed.) "Anorexia nervosa". Raven Press, New York, 1977, (pp. 263-270).
- 287.- MUNRO, A.: "Some familial and social factors in depressive illness". Brit. J. Psychiat. 112: 429-441, 1966.
- 288.- NELSON, J.C. y CHARNEY, D.S.: "The symptoms of major depressive illness". Am. J. Psychiatry, 138: 1-13, 1981.
- 289.- NELSON, J.C.; CHARNEY, D.S. y QUINLAN, D.M.: "Evaluation of DSM-III criteria for melancholia". Arch. Gen. Psychiatry, 38: 555-559, 1981.
- 290.- NELSON, W.H.; ORR, W.W.; STEVENSON; J.M. y SHANE, S.R.: "Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis activity and tricyclic response in major depression". - Arch. Gen. Psychiatry, 39: 1033-1036, 1982.
- 291.- NEWSON, G. y MURRAY, N.: "Reversal of dexamethasone suppression test nonsuppression in alcohol abusers". Am. J. Psychiatry, 140: 353-354, 1983.

- 292.- NI BHROLCHAIN, M.: "Psychotic and neurotic depression: I. Some points of method". Brit. J. Psychiat. 134: 87-93, 1979.
- 293.- NI BHROLCHAIN, M.; BROWN, G.W. y HARRIS, T.O.: "Psychotic and neurotic depression: II. Clinical characteristics". Brit. J. Psychiat. 134: 94-107, 1979.
- 294.- NICOLOFF, J.T.; FISHER, D.A. y APPLEMAN, M.D.: "The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man". H. Clin. Invest. 49: 1922-1929, 1979.
- 295.- NORMAN, W.H.; KEITNER, G.I. y MILLER, I.W.: "MMPI, personality dysfunction and the dexamethasone suppression test in major depression". J. Affect. Dis. 9: 97-101, 1985.
- 296.- NUGENT, C.A.; NICHOLS, T. y TYLER, F.H.: "Diagnosis of Cushing's syndrome. Single dose dexamethasone suppression test". Arch. Intern. Med., 116: 172-176, 1965.
- 297.- NULLER, J.L. y OSTROUMOVA, M.N.: "Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression". Acta Psychiat. Scand. 61: 169-177, 1980.

- 298.- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD: "Trastornos mentales: glosario y guía para su clasificación según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades". Ginebra, 1978.
- 299.- OTSUKI, M.; DAKODA, M. y BABA, S.: "Influence of - glucocorticoids on TRH induced TSH response in man". J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 95-102, 1973.
- 300.- PAPAKOSTAS, J.; LEE, J.; JOHNSON, L. y cols.: "Neuroendocrine effects of ECT". En: Scientific proceedings of Society of Biological Psychiatry. Abstract. 3, 35, 1980.
- 301.- PAPAKOSTAS, J.; FINK, M.; LEE, J.; IRWIN, P. y JOHNSON, L.: "Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome to treatment". Psychiatry Res. 4: 55-65, 1981.
- 302.- PAULATOS; F.C.; SMILO, R.P.; FORSHAM, P.H.: "A rapid screening test for Cushing's syndrome". JAMA, 193: 720-723, 1965.
- 303.- PAYKEL, E.S.: "Classification of depressed patients: A cluster analysis derived grouping". Brit. J. Psychiat. 118: 275-288, 1971.
- 304.- PAYKEL, E.S.: "Correlates of a depressive tipology".

Arch. Gen. Psychiatry, 27: 203-210, 1972a.

- 305.- PAYKEL, E.S.: "Depressive typologies and response to amitriptyline". Brit. J. Psychiatry, 120: 147-156, 1972b.
- 306.- PAYKEL, E.S.: "Depression and appetite". J. Psychosom.Res. 21: 401-407, 1977.
- 307.- PERALTA, V. y CHINCHILLA, A.: "El test de supresión de dexametasona en demencias". Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr. 13/1: 53-56, 1985.
- 308.- PERRIS, C.: "A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses". Acta Psychiatr. Scand.(Supp. 194):1-188, 1966.
- 309.- PERRIS, C.: "The course of depressive psychoses". Acta Psychiatr. Scand. 44: 238-248, 1968.
- 310.- PESSELOW, E.D.; GOLDRING, N.; FIEVE, R.R. y WRIGHT, R.: "The dexamethasone suppression test in depressed outpatients and normal control subjects". Am. J. Psychiatry, 140: 245-247, 1983a.
- 311.- PESELOW, E.D., FIEVE, R.R., GOLDRING, N. y cols.: "The DST and clinical symptoms in predicting response to tricyclic antidepressants". Psychopharma-

- col. Bull. 19: 642-645, 1983b.
- 312.- PFOHL, B. y ANDREASEN, N.C.: "Development of classification systems in psychiatry". Compr. Psychiatry. 19: 197-207, 1978.
- 313.- PICHOT, P.: "Les dépressions. Problèmes de vocabulaire et nosologie". En: "Les voies nouvelles de la dépressions". Masson, París, 1978.
- 314.- PICHOT, P.: "Un siglo de Psiquiatría". Monografía Roche, París, 1983.
- 315.- PICKAR, D.; JWEENEY, D.R.; MAAS, J.W. y cols.: -- "Primary affective disorders, clinical state change, and MHPG excretion: A longitudinal study". Arch. Gen. Psychiatry, 35: 1378-2383, 1978.
- 316.- PILOWSKY, I.; LEVINE, S. y BOULTON, D.M.: "The classification of depression by numerical taxonomy". Brit. J. Psychiat. 115: 937-945, 1969.
- 317.- PLATMAN, S.R. y FIEVE, R.R.: "Lithium carbonate and plasma cortisol response in the affective disorders". Arch. Gen. Psychiatry, 18: 591-594, 1968.
- 318.- POKROY, N.; EPSTEIN, S.; HENDRICK, S. y PINSTONE, B.: "Thyrotropin response to intravenous thyrotro-

- pin-releasing hormone in patients with hepatic and renal disease". *Horm. Metab. Res.* 6: 132-136, 1974.
- 319.- POLAINO LLORENTE, A.: "Depresión: Actualización psicológica de un problema clínico". Edit. Alhambra, Madrid, 1984.
- 320.- POLLIT, J.: "Depression and its treatment". Heinemann, London, 1965.
- 321.- PRANGE, A.J.; WILSON, I.C.; LARA, P.P. y cols.: "Thyrotropin-releasing hormone (TRH) for the immediate relief of depression: A preliminary report". *Psychopharmacologia (Supp. 26)*, 82, 1972.
- 322.- PRUSSOFF, B.A.; WEISSMAN, M.M.; KLERMAN, G.L. y ROUSAVILLE, B.J.: "Research Diagnosis Criteria subtypes of depression: their role as predictors of differential response to psychotherapy and drug treatment". *Arch. Gen. Psychiatry*, 37: 796-801, 1980.
- 323.- RABKIN, J.C.; QUITKIN, F.M.; STEWART; J.W.; McGRATH, P.J. y PUIG-ANTICH, J.: "The dexamethasone suppression test with mildly to moderately depressed outpatients". *Am. J. Psychiatry*, 140: 926-927, 1983.
- 324.- RASKIN, A. y CROOK, T.H.: "The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressants". *Am. J. Psychiatry*, 140: 926-927, 1983.

- ssant drugs". Psychol. Med. 6: 59-70, 1976.
- 325.- RASKIND, M.; PESKINA, E.; RIVARD, M.F.; VEITH, R. y BARNES, R.: "Dexamethasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia". Am. J. Psychiatry 139: 1468-1471, 1982.
- 326.- RE, R.B.; KOURIDES, J.A.; RIDGEWAY, E.C.; WEINTRAUB, B.D. y MALOOF, F.: "The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin". J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 338-346, 1976.
- 327.- REUS, V.I.: "Pituitary-adrenal desinhibition as the independent variable in the assessment of behavioral symptoms". Biol. Psychiatry, 17, 317-326, 1982.
- 328.- RIHMER, Z.; SZADOCZKY, E. y ARATO, M.: "Dexamethasone suppression test in masked depression". J. Affect. Dis, 5: 293-296, 1983.
- 329.- RISCH, S.C.; KALIN, N.H. y HANOWSKY, D.S.: "Cholinergic challenges in affective illness: behavioral and neuroendocrine correlates". J. Clin. Psychopharmacol, 1: 186-192, 1981.
- 330.- ROBINS, E.; MUÑOZ, R.A.; MARTIN, S. y GENTRY, K.A.: "Primary and secondary affective disorders". En: Zu-

bin, J. y Freyhan, F.A. (Eds.) "Disorders of mood".
John Hopkins Press, Baltimore, 1972.

331.- ROJAS, E.: "Estudios sobre el suicidio". Edit. Salvat, Barcelona, 1978.

332.-ROJAS, E.: "Psicopatología de la depresión". Edit. -
Salvat, Barcelona, 1978.

333.- ROJO SIERRA, M.: "Fundamentos doctrinales para una
psicología médica". Edit. Toray, S.A. Barcelona, --
1978.

334.- ROJO SIERRA, M.: "Lecciones de Psiquiatría". Promo-
libro. Tomo II, Valencia, 1984.

335.- ROSENTHAL, S.H. y KLERMAN, G.L.: "Content and consisis
tency in the endogenous depressive pattern". Brit.
J. Psychiat. 112: 471-481, 1966.

336.- ROSENTHAL, S.H.: "Neurotic and endogenous depre--
ssions: a sceptical view". Brit. J. Psychiat. 113:
1154-1155, 1967.

337.- ROTH, M. y BARNES, T.R.: "The classification of --
affective disorders: a synthesis of old and new con-
cepts". Compr. Psychiatry, 22: 54-78, 1981.

- 338.- ROY-BYRNE, P.; GWIRTSMAN, H.; STERNBACH, H. y GERNER, R.H.: "Effects of acute hospitalization on the dexamethasone suppression and TRH stimulation test". -- Biol. Psychiatry, 19: 607-612, 1984.
- 339.- RUBIN, R.T.; POLAND, R.E.; BLODGETT, N.; WINSTON, R. A.; FOSTER, B. y HART, P.: "Endocrine response to perturbations tests in primary endogenous depression: preliminary findings". En: Perris, C.; Struwe, G. y Jansson, B. (Eds.) "Biological Psychiatry". Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1981 (pp. 1239-1243).
- 340.- RUBIN, R.T. y POLAND, R.E.: "Pituitary-Adrenocortical and Pituitary-Gonadal function in affective disorder". En: Brown, G.M.; Koslow, S.H. y Reichlin, S. (Eds.) "Neuroendocrinology and Psychiatric disorder". Raven Press, New York, 1984 (pp. 151-164).
- 341.- RUDORFER, M.V.; HWU, H.G. y CLAYTON, P.J.: "Dexamethasone suppression test in primary depression: significance of family history and psychosis". Biol. Psychiatry, 17: 41-48, 1982.
- 342.- RUSH, D.J.; GILES, D.; PARKER, C.R. y cols.: "Sleep EEG findings and dexamethasone suppression in depression". Society of Biological Psychiatry Scientific Proceedings, Abstract. 7, 39, 1980, (p. 39).

- 343.- RUSH, A.J.; GILES, D.E.; ROFFWARG, H.P. y PARKER, C. R.: "Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorders". Biol. Psychiatry, 17: 327-341, - 1982.
- 344.- RUSH, A.J.; SCHLESSER, M.A.; ROFFWARE, H.P.; GILES, D.E.; ORSULAK, P.J. y FAIRCHILD, D.: "Relationships among the TRH, REM latency and dexamethasone suppression tests: preliminary findings". J. Clin. Psychiatry. 44: 23-29, 1983.
- 345.- SACHAR, E.J.; HELLMAN; L.; ROFFWARG, H.P.; HALPERN, F.X.; FUKUSHIMA; D.K. y GALLAGHE, T.F.: "Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression". Arch. Gen. Psychiatry, 28: 19-24, 1973.
- 346.- SACHAR, E.J.: "Neuroendocrine abnormalities in depressive illness". En: Sachar, E.J. (Ed.) "Topics in Psychoendocrinology". Gruen and Stratton, New York, 1975.
- 347.- SACHAR, E.J.; ASNIS, G.; NATHAN, R.S. y cols.: "Dextroamphetamine and cortisol in depression". Arch. Gen. Psychiatry, 37: 755-757, 1980a.
- 348.- SACHAR, E.J.; HALBREICH; U.; ASNIS, G.M. y cols.: "Neurotransmitter regulation of cortisol secretion

- in depression". En: Muller, E. (Ed.) "Neuroactive drugs in Endocrinology", 293-307, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1980b.
- 349.- SACHAR, E.J.; HALBREICH, U.; ASNIS; G.M.; NATHAN, S.; HALPERN, F.S. y OSTROW; L.: "Paradoxical cortisol responses to dextroamphetamine in endogenous depression". Arch. Gen. Psychiatry, 38: 1113-1117, - 1981.
- 350.- SACHAR, E.J.: "Anormalidades endocrinas en la depresión". En: Paykel, E.S. (Coordinador) "Psicopatología de los trastornos afectivos". Pirámide, Madrid, 1985.-
- 351.- SANDIFER, M.G.; WILSON, I.C. y GREEN; L.: "The two-type thesis of depressive disorders". Am. J. Psychiatry, 123: 93-97, 1966.
- 352.- SAWIN, C.T. y HERSHMAN, J.M.: "Clinical use of thyrotropin-releasing hormone". Pharmacol.Ther.C, 1: - 351-366, 1976.
- 353.- SCANLON, M.F.; LEWIS, M.; EWIGHTAMDR, L. y cols.: - "The neuroregulation of human thyrotropin secretion". En: Martini, L.; Ganong, W.F. (Eds.) "Frontiers in neuroendocrinology". Vol. 6, Raven Press, New York, 1980 (pp. 333-378).

- 354.- SCHARRER, E. y SCHARRER, B.: "Secretory cells within the hypothalamus". En Fulton, J.F. (Ed.) "The Hypothalamus", Vol. 20, Hafner, New York, 1940.
- 355.- SCHLESSER, M.A.; WINOKUR, G. y SHERMAN, B.M.: "Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary adrenal axis activity". The Lancet, 1: 739-741, 1979.
- 356.- SCHLESSER, M.A.; WINOKUR, G. y SHERMAN, B.M.: "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressive illness: its relationship to classification?". Arch. Gen. Psychiatry, 37: 737-742, 1980.
- 357.- SCHLESSER, M.A.; RUSH, A.J.; FAIRCHILD, C.; CROWLEY, G. y ORSULAK, P.: "The thyrotropin-releasing hormone stimulation test: a methodological study". Psychiatry Res. 9: 59-67, 1983.
- 358.- SCHATZBERG, A.F.; ROTSCCHILD, A.J.; STAHL, J.B. y cols.: "The dexamethasone suppression test: Identification of subtypes of depression". Am. J. Psychiatry, 140: 88-91, 1983.
- 359.- SCHILDKRAUT, J.J.: "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence". Am. J. Psychiatry, 122: 509-522, 1965.

- 360.- SCHILDKRAUT, J.J.; ORSULAK, P.J.; SCHATZBERG, A.F. y cols.: "Toward a biochemical classification to depressive disorders". Arch. Gen. Psychiatry, 35: -- 1427-1439, 1978.
- 361.- SCHNEIDER, K.: "Patopsicología clínica". Edit. Paz Montalvo, Madrid, 1951.
- 362.- SELKURT, E.E.: "Fisiología". El Ateneo. Barcelona, 1983.
- 363.- SELYE, H.: "A syndrome produced by diverse nocous agents". Nature, 322: 138, 1936.
- 364.- SERRALLONGA, J.: "ICD-9 y DSM-III". En: González - Monclús, E. y Herrero, L. (Eds.) "Diagnóstico y tratamiento de la depresión en los años 80". Publications i edicions de la Universitat de Barcelona. Barcelona, 1983 (pp. 13-30).
- 365.- SHEEHAN, D.; CLAYCOMB, J.B.; SURMAN, P.S.; BAER, L.; COLEMAN, J. y GELLES, L.: "Panic attacks and the dexamethasone suppression test". Am. J. Psychiatry, 140: 1063-1064, 1983.
- 366.- SHOPSIN, B. y GERSHON, S.: "Plasma cortisol response to dexamethasone suppression in depressed and control patients". Arch. Gen. Psychiatry, 24: 320-

326, 1971.

- 367.- SNEATH, P.H. y SOKAL, R.R.: "Numerical taxonomy".
W.H. Freeman & Co, San Francisco, 1973.
- 368.- SNYDER, P.J. y UTIGER, R.D.: "Responses to thyrotrop
pin releasing hormone (TRH) in normal man". J. Clin.
Endocrinol. Metab. 35: 380-385, 1972a.
- 369.- SNYDER, P.J. y UTIGER, R.D.: "Thyrotropin releasing
hormone in normal females over forty". J. Clin. En-
docrinol. Metab. 34: 1096-1098, 1972b.
- 370.- SPAR, J.E. y GERNER; R.: "Does the dexamethasone -
suppression test distinguish dementia from depre--
ssion?". Am. J. Psychiatry, 139: 238-240, 1982.
- 371.- SPAR, J.E. y LA RUE, A.: "Major depression in the -
elderly: DSM-III criteria and the dexamethasone --
suppression test as predictors of treatment respon-
se". Am. J. Psychiatry, 140: 844-847, 1983.
- 372.- SPITZER, R.L.; ENDICOTT, J. y ROBINS, E.: "Research
diagnostic criteria". New York State Psychiatric Inst
tute. Ed. 2. Biometrics Research, New York, 1975.
- 373.- SPITZER, R.; ENDICOTT, J. y ROBINS, E.: "RDC: Ration
ale and reability". Arch. Gen. Psychiatry, 35: -

773-782, 1978.

- 374.- STALLONE, F.; HUBA, G.J.; LAWLOR, W.G. y FIEVE, R.
R.: "Longitudinal studies of diurnal variation in -
depression". Brit. J. Psychiat. 123: 311-318, 1973.
- 375.- STAROBINSKI, J.: "Historia del tratamiento de la -
melancolía desde los orígenes hasta 1900". Basilea.
Acta Psychosomática, 1962.
- 376.- STERNBACH, H.A.; FLEMING, J.; EXTEIN, I. y cols.: -
"The dexamethasones suppression and thyrotropin-re-
leasing hormone test in depressed borderline pa--
tients". Psychoneuroendocrinology, 8: 459-462, 1983.
- 377.- STERNBERG, D.E.: "Biologic test in psychiatry". Psy-
chiatric Clinics of North America. 7/3: 641-650, --
1984.
- 378.- STOKES, P.E.: "Pituitary suppression in psychia--
tric patients". En: The Endocrine Society (USA), -
48th Meeting. Abstracts nº 150, 1966,(p. 101).
- 379.- STOKES, P.E.: "Studies on the control of adrenocor-
tical function in depression". En: Williams, T.A.;
Kats, M.M. y Shield, J.A. (Eds.) "Recent advances
in the psychobiology of the depressive illnesses".
U.S. Government printing office. Washington, D.C. -

1972, (pp. 199-220).

- 380.- STOKES, P.E.; STOLL, P.M.; MATTSON, M.R. y SOLLOD, R.N.: "Diagnosis and psychopathology in psychiatric patients resistant to dexamethasone". En: Sachar, E. J. (Ed.) "Hormones-behavior and psychopathology", Raven Press, New York, 1976, (pp. 226-229).
- 381.- STOKES, P.E.; STOLL, P.M.; KOSLOW, S.H. y cols.: -- Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups". Arch. Gen. Psychiatry, 41: 257-267, 1984.
- 382.- STONE, M.: "The borderline syndrome: Constitution, personality and adaptation". Mc Graw-Hill, New York, 1980.
- 383.- STRAUSS, J.S.; BARTKO, J.J. y CARPENTER, W.T.: "The use of clustering techniques for classification of psychiatric patients". Brit. J. Psychiat. 122: 531-540, 1973.
- 384.- SWEENEY, D.R.; EXTEIN, I.; POTTASH, A.L.; GOLD, M. y STERNBACH, H.: "Neuroendocrine responses in delusional depression". En: Abstracts of the American - Psychiatric Association, 135th Annual Meeting, Toronto, 1982 (pp. 263-264).

- 385.- SZABADI, E.; BRADSHAW, C.M. y BESSON, J.A.: "Elongation of pause-time in speech: A simple, objective measure of motor retardation in depression". Brit. J. Psychiat. 129: 592-597, 1976.
- 386.- TAKAHASHI, S.; KONDO, H.; YOSHIMURA, M. y cols.: "Thyrotropin responses to TRH in depressive illness: relation to clinical subtypes and prolonged duration of depressive episode". Folia Psychiatr. Neurol. Jpn. - 28: 355-365, 1974.
- 387.- TANIMOTO, K.; MAEDA, K.; YAMAGUCHI, N.; CHIARA, K. y FUJITA, T.: "Effect of lithium on prolactin response to TRH in patients with manic state". Psychopharmacology 72: 129-133, 1981.
- 388.- TARGUM, S.D.; BYRNES; S.M. y SULLIVAN, A.C.: "Subtypes of unipolar depression distinguished by the dexamethasone suppression test". J. Affect. Dis. 4: 21-27, 1982a.
- 389.- TARGUM, S.D.; SULLIVAN, A.C. y BYRNES, S.M.: "Neuroendocrine interrelationships in major depressive disorder". Am. J. Psychiatry 139: 282-286, 1982b.
- 390.- TARGUM, S.D.: "Reported weight loss and the dexamethasone suppression test". Psychiatr. Res. 9: 173-174, 1983a.

- 391.- TARGUM, S.D.: "Neuroendocrine dysfunction in schizophreniform disorder: correlation with six month - clinical outcome". Am. J. Psychiatry, 140: 309-313, 1983b.
- 392.- TARGUM, S.D.: "The application of serial neuroendocrine challenge studies in the management of depressive disorder". Biol. Psychiatry 18: 3-19, 1983c.
- 393.- TARGUM, S.D.; ROSEN, L. y CAPODANNO, A.E.: "The dexamethasone suppression test in suicidal patients - with unipolar depression". Am. J. Psychiatry. 140: 877-879, 1983.
- 394.- TARGUM, S.D.: "Persistent neuroendocrine dysregulation in major depressive disorder: A marker for early relapse". Biol. Psychiatry, 19: 305-318, 1984.
- 395.- TOURIGNI-RIVARD, M.F.; RASKIND, M. y RIVARD, D.: - "The dexamethasone suppression test in an elderly population". Biol. Psychiatry, 16: 1177-1184, 1981.
- 396.- TSUTSUI, S.; YAMAZAKI, Y.; NAMBA, Y. y TSUSHIMA, M.: "Combined therapy of T₃ antidepressants in depression". J. Int. Med. Res, 7: 138-146, 1979.
- 397.- VAN PRAAG, H.M.; ULEMAN, A.M. y SPITZ, J.C.: "The - vital syndrome interview. A structured standard in-

terview for the recognition and registration of the vital depressive symptom complex". *Neurol. and Neurosurgery*, 68: 329-346, 1965.

- 398.- VAN PRAAG; H.M.: "A transatlantic view of the diagnosis of depression according to the DSM-III. Controversies and misunderstandings in depression diagnosis". *Compr. Psychiatry*, 23: 315-329, 1982.
- 399.- VERGHESE, A.; MATTHEW, J.; MATHAI, G. y cols.: "Plasma cortisol in depressive illness". *Indian J. Psychiatry*, 15: 72-79, 1973.
- 400.- VIGERSKY, R.A.; LORIAUX, D.L.; ANDERSEN, A.R.; MECKLENBURG, R.S. y VAITUKAITIS, J.L.: "Delayed pituitary hormone response to LRF and TRF in patients -- with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 893-900, 1976.
- 401.- VINIK, A.I.; KALK; W.J.; McLAREN; H. y cols.: "Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH)". *J. Endocrinol. Metab.* 40: 509-511, 1975.
- 402.- WAKELING, A.; DeSOURZA, V.A.; GORE, M.B.; SABUR, M.; KINGSTONE; D. y BOSS, A.M.: "Amenorrhea body weight - and serum hormone concentrations, with particular re

- ference to prolactin and thyroid hormones in anorexia nervosa". Psychol. Med. 9: 265-272, 1979.
- 403.- WEINER; R.I. y GANON; W.F.: "Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion". Psychol. Rev. 58: 905-976, 1978.
- 404.- WEITBRECHT, H.J.: "Manual de Psiquiatría". Ed. Gredos, Madrid, 1969.
- 405.- WHYBROW, P.C.; COPPEN; A.; PRANGE, A.J. Jr. y cols.: "Thyroid function and the response to liothyronine in depression". Arch. Gen. Psychiatry, 26: 242-245, 1972.
- 406.- WIDIGER, T.A.; HURST, S.W.; FRANCES, A.; CLARKIN, J. F. y GILMORE, M.: "Diagnostic efficiency and DSM-III". Arch. Gen. Psychiatry, 41: 1005-1012, 1984.
- 407.- WILBER, J.F. y UTIGER, R.D.: "The effect of glucocorticoids on the thyrotropin secretion". J. Clin. Invest. 48: 2096-2103, 1969.
- 408.- WILLMUTH, L.R.: "Medical views of depression in the elderly: historical notes". J. Am. Geriatrics. Soc. 27: 495, 1979.
- 409.- WINOKUR, G.; CADORET, R.; DORZAB, J. y BAKER, M.: -

- "Depressive disease: A genetic study". Arch. Gen. - Psychiatry, 24: 135-155, 1971.
- 410.- WINOKUR, G.: "Unipolar depression: Is it divisible into autonomous subtypes?". Arch. Gen. Psychiatry. 36: 47-52, 1979.
- 411.- WINOKUR, A.; AMSTERDAM, J.; CAROFF, S., SNYDER, P. J. y BRUNSWICK, D.: "Variability of hormonal responses to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients". Am. J. Psychiatry. 139: 39-44, - 1982.
- 412.- WINOKUR, G.: "The validity of familial subtypes in unipolar depression". Mc Lean Hosp. J. 8/1: 17-31, 1983.
- 413.- WOODRUFF, R.A.; MURPHY, G.E. y HERJANIC, M.: "The natural history of affective disorders: I. Symptoms of 72 patients at the time of index hospital admission". J. Psychiatric. Res. 5: 255-263, 1967.
- 414.- ZIMMERMAN, M.; CORYELL; W.; PFOHL, B. y STANGL, D.: "Four definition of endogenous depression and the dexametasone suppression test". J. Affect. Dis. 8: 37-45, 1985.
- 415.-ZIMMERMAN, M.; CORYELL, W.; PFOHL, B. y STANGL, D.:

"The validity of four definitions of endogenous depression". Arch. Gen. Psychiatry. 43: 234-244, 1986a.

416.- ZIMMERMAN, M.; CORYELL, W. y PFOHL, B.: "Melancholic subtyping: A qualitative or quantitative distinction?". Am. J. Psychiatry 143: 40-43, 1986b.