

La relación potencial entre los niveles de estrés percibidos y los subtipos de trastornos depresivos mayores (TDM)

A.H. Farabaugh, D.D. Mischoulon, M. Fava, C. Green, W. Gykyer, J. Apert

Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Objetivo

Deseábamos investigar si los subtipos de trastornos depresivos mayores (TDM) (depresión melancólica, depresión atípica, depresión doble, y TDM con ataques de ira) se relacionaban con los niveles percibidos de estrés medidos por la Escala de Estrés Percibido (EEP).

Método

Nuestra muestra [n= 298; mujeres = 163 (55%); edad media 40.1±10.5 años] consistía en pacientes ambulatorios con TDM. Antes del inicio del tratamiento se realizaron la Entrevista Clínica Estructurada por el DSM-III-R, la Escala de 17-ítems de Hamilton para la Valoración de la Depresión, el Cuestionario de Ataque de Ira y la EEP.

Resultados

Las mujeres deprimidas tenían unos niveles significativamente más altos de estrés percibido ($P = 0.02$) que los hombres deprimidos. La mayor severidad de la depresión al inicio se relacionaba significativamente con mayores niveles de estrés percibido. ($P < 0.0001$). Tras el ajuste por edad, género y severidad de la depresión al inicio, los niveles más altos de estrés percibido se relacionaban significativamente con la presencia de ataques de ira ($P = < 0.0001$; $t = - 4.103$) así como con la depresión atípica ($P = < 0.0013$; $t = 3.26$)

Conclusión

Los pacientes ambulatorios con TDM que son más irritables y/o presentan rasgos atípicos tienen mayores niveles de estrés percibido, indicando un componente reactivo potencial a sus depresiones.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición bastante heterogénea. Los pacientes que padecen TDM presentan típicamente una constelación de síntomas psicológicos, de comportamiento y físicos (1). Estos síntomas pueden variar mucho de un paciente a otro, y en algunos casos, de un episodio de TDM a otro (2). Estudios fenomenológicos de TDM han identificado los siguientes subtipos de TDM: depresión atípica, depresión melancólica, depresión doble y depresión con ataques de ira. Los pacientes con depresión atípica experimentan reactividad del estado de ánimo y presentan los rasgos asociados de hipersensibilidad al rechazo, quedarse dormido, comer en exceso y parálisis (3). Los pacientes con depresión melancólica tienden a mostrar poca o ninguna reactividad de estado de ánimo a los eventos placenteros y/o anhedonia y tienen rasgos asociados distintivos tales como una calidad distinta de estado de ánimo deprimido, depresión regularmente peor durante la mañana, marcado retardo psicomotor/agitación, pérdida de peso o anorexia, despertar matinal precoz y excesiva culpabilidad (4). La depresión doble es un subtipo de TDM que incluye el cumplimiento de criterios tanto para TDM como para trastorno distímico, y que por tanto se caracteriza por una depresión crónica leve con episodios recurrentes de TDM superpuestos a un patrón de estado de ánimo distímico. La depresión con ataques de ira [esto es, súbitos arrebatos de ira /cólera acompañados de irritabilidad, comportamiento violento/agresivo, síntomas de descarga simpática (taquicardia, sudoración, rubefacción) se ha descrito también como un subtipo de TDM relativamente frecuente (5).

Estrés, depresión y estilos cognitivos

El estrés es un factor común contribuyente al TDM ⁽⁶⁾. Sin embargo, la interacción entre estrés y depresión es compleja. Por ejemplo, los estudios han demostrado que (i) los episodios estresantes de la vida se asocian con el inicio de depresión. ^(7, 8); (ii) la relación entre los episodios estresantes y el comienzo de depresión se debilita con el incremento del número de episodios previos de TDM ⁽⁹⁾; (iii) la reducción de los síntomas depresivos se asocia con una reducción de los niveles de estrés ⁽¹⁰⁾. Además, Gasto y otros ⁽¹¹⁾ encontraron que el estrés crónico predecía síntomas residuales de depresión en remitentes de una población geriátrica, y Romanov y col. ⁽¹²⁾ encontraron que había una relación entre los episodios de estrés y la depresión, independiente del apoyo social, la enfermedad somática, el sexo y la propensión genética. Hay también alguna evidencia de que los cambios a nivel celular y molecular ocurren en el sistema nervioso central en respuesta al estrés y la depresión ⁽¹³⁾ y se ha hipotetizado que las diferencias de género en las tasas de prevalencia de TDM (por ejemplo, las mujeres tienen más probabilidad de sufrir TDM que los hombres) pueden estar relacionadas con las diferencias de género en la reactividad al estrés. ⁽¹⁴⁾

Beck ⁽¹⁵⁾ ha sugerido que los episodios adversos de la vida que impactan en las vulnerabilidades cognitivas personales pueden predecir el inicio de depresión. El modelo diátesis – estrés de depresión de Beck [el episodio (estrés) predice depresión si interactúa con una vulnerabilidad (diátesis)] está apoyado por diversos estudios ⁽¹⁶⁾. Hammen y col ⁽¹⁷⁾ sugirieron que las vulnerabilidades de los pacientes a ciertos episodios estresantes podían estar relacionados con mecanismos específicos cognitivos de auto esquema. Mazure y Maciejewski ⁽¹⁸⁾ encontraron que episodios interpersonales adversos tenían probabilidad de afectar a los pacientes que daban un alto grado de importancia a las relaciones interpersonales y que evitaban recibir desaprobación de otros.

Ravindran y col. ⁽¹⁹⁾ encontraron que el TDM y el trastorno distímico estaban asociados con incremento de informes de estresantes menores (problemas cotidianos) sentimientos de soledad, reducción de eventos que hacen sentirse bien y el uso de estrategias de afrontamiento inapropiadas (enfocadas a la emoción más que orientadas al problema). En un estudio posterior

Ravindran y col. ⁽²⁰⁾ investigaron si los índices de conducta funcional diferirían dependiendo de los subtipos de depresión. Examinaron los estresantes mayores, los estresantes día a día, la percepción de eventos positivos, los estilos de afrontamiento y la calidad de vida en los controles, en pacientes con TDM agudo o con trastorno distímico con rasgos típicos o atípicos y en pacientes resistentes al tratamiento de TDM. Excluyeron a los pacientes con depresión doble. Estos autores especularon que los pacientes con depresión atípica podrían tener una respuesta exagerada al estrés debido a la tendencia hacia una persistente sensibilidad al rechazo. Pensaron también que debido a que los pacientes con depresión atípica muestran reactividad del estado de ánimo, sus percepciones de trastornos positivos no serían tan problemáticos ⁽²⁰⁾. Adicionalmente, especularon que los paciente con depresión resistente al tratamiento (definidos como tres fracasos repetidos al tratamiento adecuado) podrían haber intensificado la percepción del estresante, disminuir la percepción del evento positivo e inadecuados estilos de afrontamiento ⁽²⁰⁾. Los hallazgos indicaron que comparados con los controles, los pacientes con TDM, distímicos, y resistentes al tratamiento tenían más percepciones de irritantes (estresantes día a día) especialmente para los pacientes resistentes al tratamiento y pacientes con mayor severidad de la enfermedad. Esto hallazgos implican que las características específicas de la depresión (especialmente la severidad de la enfermedad y la resistencia al tratamiento) se asocian con percepción de irritantes diarios.

Fava y col. ⁽¹⁰⁾ sugirieron que una mayor sensación de estrés percibido puede ocurrir entre pacientes deprimidos que están en un alto estado de excitación y tienen más probabilidad de sobre reaccionar al entorno. Analizaron las puntuaciones previas y posteriores de la Escala de Estrés Percibido (EEP) de pacientes con TDM que recibieron 8 semanas de tratamiento abierto con fluoxetina 20 mg al día comparado con los controles. Aunque las puntuaciones pretratamiento difirieron significativamente, las puntuaciones postratamiento no difirieron de las de los grupos control. Basándose en estos resultados, Fava y col. ⁽¹⁰⁾ sugirieron que la depresión puede alterar potencialmente las respuestas cognitivas y afectivas a los estresantes, que pueden exagerar el grado de tensión y presión derivada de las situaciones estresantes.

Objetivos del estudio

Deseamos explorar en profundidad la relación entre estrés percibido y depresión determinando si los niveles de estrés reportado, medidos por la EEP, difieren entre los subtipos relativamente frecuentes

Material y métodos

Nuestra muestra consistió en 298 pacientes ambulatorios (55% mujeres) de edades entre los 18 y los 65 (edad media $40. \pm 10.5$ años) que se incluyeron en un ensayo abierto de 8 semanas de tratamiento con fluoxetina 20 mg al día en el Programa Clínico y de Investigación del Hospital General de Massachussets. Este estudio se llevó a cabo entre 1992 y 1998 y los pacientes se reclutaron mediante anuncios (por ejemplo en prensa y en radio) y entre los remitidos por médicos. Se requería que cumplieran los criterios de TDM diagnosticado mediante la Entrevista Clínica Estructurada para la Edición de Paciente por el DSM- III-R (SCID-P) ⁽²¹⁾. Se valoró también el trastorno distímico por la SCID-P. También se requirió que los pacientes tuvieran al inicio del estudio una puntuación \geq de 16 la Escala de 17-ítems de Hamilton para la Valoración de la Depresión (HAM-D-17) en el momento de la inclusión. ⁽²²⁾. En el momento inicial, a los pacientes se les realizó también la Escala Diagnóstica de Depresión Atípica ⁽²³⁾, una entrevista semi-estructurada desarrollada por investigadores en el Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York para valorar la presencia de características de depresión atípica, y la EEP, una auto escala de 14 ítems que mide el grado de estrés percibido de una situación y el grado en el que los sujetos encuentran sus vidas impredecibles, incontrolables y sobrecargadas ⁽²⁴⁾. Se preguntó a los sujetos con que frecuencia sentían o pensaban de una cierta manera en el último mes. Por ejemplo, el ítem 1 interroga: "En el último mes, ¿Cuán a menudo se ha sentido mal a causa de algo que ha sucedido inesperadamente?" Y el ítem 2 pregunta "En el último mes ¿Con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes de su vida?" Para cada ítem, los sujetos escogen entre las siguientes opciones: 0 (nunca), 1 (casi nunca), 2 (algunas veces), 3 bastante a menudo) y 4 (muy a menudo). El rango de puntuaciones va de 0 a 56 y las puntuaciones más altas indican un estrés más percibido. En la EEP no hay puntos de interrupción (cut-off points). Se realizó el Cuestionario de Ataques de Ira ⁽²⁵⁾ que es un cuestionario de auto evaluación que valora si los pacientes reportan ataques de ansiedad, arrebatos súbitos de cólera acompañados de irritabilidad, compor-

tamiento violento/agresivo y síntomas de descarga simpática. Específicamente, los criterios para ataques de cólera incluyen: irritabilidad durante los 6 meses previos, sobre reacción a irritantes menores con cólera, acontecimiento de uno o más ataques de cólera durante los meses previos; enfado y cólera inapropiados dirigidos a otros durante un ataque de enfado; y el acontecimiento de por lo menos cuatro de las características autonómicas y/o de comportamiento en por lo menos uno de los ataques: palpitaciones cardíacas, rubefacción, opresión torácica o presión, parestesias, vahído o mareo, sudoración excesiva, respiración entrecortada, temblor, temor intenso o ansiedad, sensación de pérdida de control, sentimiento de atacar a otros, ataque a otros física o verbalmente, y lanzar o destrozar objetos ⁽²⁵⁾. Adicionalmente, la presencia de trazos melancólicos se valoró con una lista puntuada clínicamente ⁽⁴⁾.

Antes de su inclusión en el estudio los sujetos firmaron el consentimiento informado para su participación el mismo. El consentimiento informado fue aprobado por el Consejo Institucional de Revisión del Hospital General de Massachussets. Las entrevistas SCID-P y HAM-D 17 fueron dirigidas por psiquiatras y médicos afiliados al Programa Clínico y de Investigación de la Depresión quienes fueron completamente formados en el uso de estos instrumentos mediante entrevistas en directo y grabadas en vídeo. Durante las 8 semanas de tratamiento con fluoxetina 20 mg al día, los pacientes fueron visitados cada dos semanas para valoraciones de eficacia y seguridad.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo, lactancia, uso de píldora anticonceptiva, riesgo grave de suicidio, historia de enfermedad neurológica incluyendo trastorno epiléptico, enfermedad médica grave inestable, trastornos mentales orgánicos, trastornos activos por consumo de drogas durante el último año, esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno bipolar o trastorno de personalidad antisocial, rasgos psicóticos de estado de ánimo congruente o de estado de ánimo incongruente, historia de múltiples reacciones adversas a fármacos y evidencia clínica o de laboratorio de hipotiroidismo. Los pacientes también fueron excluidos si tenían una no respuesta previa o intolerancia a la fluoxetina (60-80 mg/día) o a la combinación de fluoxetina y desipramina o fluoxetina y litio o si habían fracasado a la respuesta durante el curso de sus episodios mayores de depresión en al menos un ensayo con un antidepresivo adecuado (\geq 6 semanas de tratamiento bien con \geq 150 mg de imipramina o con su tricíclico equivalente, \geq 60 mg de fluo-

xetina o el inhibidor de la recaptación de serotonina equivalente, o con ≥ 60 mg de fenelzina o su inhibidor de la monoamina oxidasa equivalente).

Análisis estadístico

Se empleó el método de la regresión lineal simple para valorar la relación entre las puntuaciones de la EEP y la edad y la severidad de la depresión al inicio. Se usó la ANOVA para comparar las puntuaciones de la EEP entre géneros. Se usaron los tests de regresión lineal múltiple para valorar la relación entre las puntuaciones de la EEP y los subtipos de depresión (melancólica, atípica, depresión doble y TDM con ataques de ira) ajuste por edad, género y puntuaciones del HAM-D-17 al inicio cuando estos se relacionaban con la variable dependiente en la regresión simple. En este modelo, las puntuaciones EEP fueron las variables dependientes, mientras que los subtipos de TDM y edad/género/HAM-D-17 fueron las variables independientes. Se fijó la significancia a $p \leq 0.05$. Usamos la corrección de Bonferroni para corregir el análisis múltiple.

En el análisis, no excluimos pacientes que cumplieran los criterios para más de un subtipo, ya que los subtipos no se excluyen mutuamente. Como análisis post hoc, dado el gran número de sujetos tanto con ataques de ira como con depresión atípica, se usó ANOVA para comparar a los sujetos con ataques de ira y depresión atípica con los sujetos con solo ataques de ira y los sujetos solo con depresión atípica.

Resultados

Los datos demográficos y las características de nuestros pacientes ambulatorios con TDM se resumen en la tabla 1. La tabla 2 resume el solapamiento de subtipos de depresión. Las mujeres deprimidas tenían niveles significativamente más altos de estrés percibido (media 37.8 ± 6.2 comparado con los hombres 36.0 ± 7.0 ; $p = 0.02$). La mayor severidad de la depresión al inicio del estudio se relacionaba significativamente con niveles más altos de estrés percibido (ajuste $R^2 = 0.120$; $t = 6.4$; $P < 0.0001$). Cuando controlamos estas relaciones en nuestros análisis de regresión múltiple como se muestra en la Fig. 1, los niveles más altos de estrés percibido se

relacionaban significativamente con la presencia de ataques de ira (ajuste $R^2 = 0.164$; $t = -4.103$; $P = 0.0001$) así como con depresión atípica (ajuste $R^2 = 0.159$; $t = 3.26$; $P = 0.0013$), incluso tras una corrección Bonferroni que proporcionó un valor de P de 0.01 pero no la presencia de melancolía o depresión doble.

Como análisis post hoc comparamos sujetos con ataques de ira y depresión atípica con sujetos con solo ataques de ira y con sujetos solo con depresión atípica. No hubo diferencias significativas entre estos grupos aunque hubo una tendencia ($P = 0.06$) para sujetos tanto con ataques de ira como con depresión atípica a tener valores más altos en la EEP en comparación con sujetos con solo depresión atípica (media 39.9 ± 6.4 comparado con media 37.5 ± 6.8 respectivamente).

Discusión

Entre 298 pacientes ambulatorios con TDM, encontramos que los niveles percibidos de estrés eran mayores en las mujeres que en los hombres y diferían entre los subtipos putativos de TDM con niveles más altos entre los individuos depresivos con rasgos atípicos y con ataques de ira. En un artículo previo de nuestro grupo ⁽²⁶⁾, encontramos que se producía una caída de seis puntos de promedio en la EEP tras la aplicación de un programa de reducción de estrés. Una diferencia de dos puntos en género es cerca de un tercio del efecto terapéutico tal como encontraron Fava y col. ⁽²⁶⁾, y la diferencia en subtipos cerca de dos tercios de tal efecto terapéutico. Por lo tanto, estas diferencias parecen realmente clínicamente significativas.

No solo los eventos vitales mayores, si no los irritantes diarios parecen también relacionados con la depresión ^(27, 28) Klein y Corwin ⁽²⁹⁾ han analizado las diferencias de sexo en la respuesta al estrés. Sugirieron que los síntomas de comportamiento de los trastornos psiquiátricos tales como la depresión pueden estar influenciados por las diferencias entre sexos a la respuesta al estrés. Stroud y otros ⁽¹⁴⁾ encontraron que las mujeres respondían más a eventos negativos interpersonales que los hombres, sugiriendo que las tasas más altas de depresión atípica entre mujeres (2-3 la de los hombres) puede estar relacionada con su mayor reactividad fisiológica a los eventos negativos interpersonales. En una observación similar, nosotros encontramos que las mujeres tenían más estrés percibido que los hombres y, tras ajustar las diferencias de género, los pacientes con depresión atípica percibían más estrés en sus vidas en comparación con pacientes sin rasgos atípicos. Adicionalmente, encontramos que pacientes con TDM y ataques de ira reportaron significativamente más estrés en sus vidas en comparación con pacientes sin ataques de ira. Cognitivamente, la ira se conecta a menudo con pensamientos negativos automáticos de que algo no está bien o es injusto, y esto puede llevar al sentimiento propio como si más cosas estuvieran fuera del control de uno mismo.

Los estudios han indicado que los estilos de afrontamiento así como la percepción de eventos estresantes son diferentes en los pacientes deprimidos y distímicos comparados con los pacientes no deprimidos (30,31) y aquellos pacientes con TDM y trastorno distímico ponen mucho énfasis en estilos de afrontamiento emocionales (19). En un estudio previo de nuestro grupo encontramos que los pacientes con TDM percibieron más estrés que los controles antes de empezar el tratamiento con fluoxetina 20 mg/día (10). En el estudio actual, nosotros examinamos la depresión doble y no encontramos que los pacientes con depresión doble percibieran más estrés comparados con los pacientes sin depresión doble. Una limitación potencial de este estudio es que incluimos solo pacientes que cumplían los criterios de TDM, por lo que no éramos capaces de valorar a los pacientes que solo cumplían los criterios de distimia. Otra limitación de este estudio es que en realidad no valoramos los tipos y la intensidad de los eventos vitales estresantes y no valoramos si las percepciones de los estresantes que reportaron los pacientes fueron relativamente precisas. Es posible que ciertos pacientes experimentaran mayores eventos vitales mayores (por ejemplo, la muerte del cónyuge) que otros durante el estudio y no los reportaran.

Se ha sugerido que cuando se valoran los factores de riesgo de la depresión, los clínicos pueden querer tomar en consideración cómo estilos de adaptación específicos pueden interactuar con tipos específicos de estresantes y que las estrategias preventivas que alterarían las estrategias cognitivas asociadas con la depresión y/o que reducirían la exposición a estresantes específicos pueden disminuir el riesgo de depresión (18). Similar a ciertos tipos de eventos estresantes impactando a los pacientes de forma diferente dependiendo del estilo personalidad-cognitiva de los pacientes, este estudio sugiere que los eventos estresantes percibidos pueden impactar de forma diferente dependiendo del subtipo de depresión de los pacientes. Por tanto, conociendo las especificidades de la depresión de un paciente, si es atípica o melancólica, puede ser de ayuda para determinar los tipos de intervenciones psicoterapéuticas.

Por el contrario, algunos han sugerido que categorizar los tipos de depresión no es de ayuda, en que con el tiempo los pacientes pueden cumplir los criterios de múltiples subtipos depresivos (32) o que los subtipos pueden representar diferentes fases de una enfermedad depresiva (33). Se precisan más estudios para ayudar a aclarar este debate.

Fig. 1 Valores medios de PSS de los subtipos de TDM (presencia o ausencia de subtipo listado en el eje de las x) *Significativo tras ajuste de género y severidad de los síntomas de depresión al inicio del estudio)

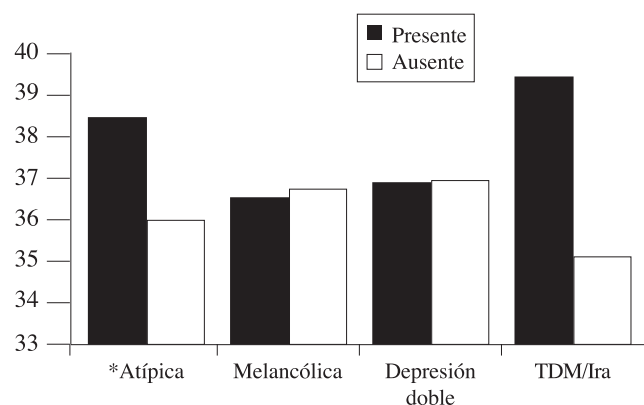


TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los sujetos

Factores demográficos y clínicos	Muestra (n=298)
Edad (años), años (DE)	40,1 (10,5)
Género: Femenino	163 (55)
Estado civil	
Nunca ha estado casada	137 (46)
Empleada	185 (62)
Educación	
Parte de educación secundaria	8 (3)
Educación secundaria	33 (11)
Cuatro años de universidad o más	257 (86)
Edad de comienzo del primer TDM (años) y media (DE)	25,7 (12,8)
HAM-D-17 (base), media (DE)	19,5 (3,4)
Nº de episodios de TDM, media (DE)	3,7 (5,9)
TDM recurrente	215 (215/196) (73)
TDM atípico	117 (117/293) (40)
TDM melancólico	22 (22/181) (12)
TDM con ataques de iraa	114 (114/158) (72)
TDM y distimia	67 (67/228) (29)

Se presentan los valores como n (%) si no se indica lo contrario

TABLA 2. Solapamiento de subtipos de TDM (N=298)

Subtipos	n = (%)
Ira y atípica	42 (14)
Ira y melancolía	5 (2)
Ira y distimia	13 (4)
Ira, distimia y atípica	5 (2)
Ira, distimia y melancolía	2 (0,6)
Distimia y atípica	24(8)
Distimia y melancolía	2 (0,6)
Atípica y melancolía	6 (2)
Más de un subtipo	99 (33)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Cassano P, Fava M, Depression and public health: an overview *J Psychosom Res* 2002;53:849-857.
- 2- Nierenberg AA, Pava JA, Clancy K, Rosenbaum JF, Fava M, Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episodes? *Biol Psychiatry* 1996;40:691-696.
- 3- Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al, Columbia atypical depression: A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo, *Br J Psychiatry Suppl* 1993;21:30-34.
- 4- Tedlow J, Smith M, Neault N, Melancholia and axis II comorbidity, *Compr Psychiatry* 2002;43:331-335.
- 5- Fava M, Rosenbaum JF, Anger attacks in patients with depression, *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl 15):21-24.
- 6- Fava M, Kendler KS, Major depressive disorder, *Neuron* 2000;2:335-341.
- 7- Hammen C, Henry R, Daley SE, Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity, *J Consult Clin Psychol* 2000;68:782-787.
- 8- Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, et al, Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women, *Am J Psychiatry* 1995;152:833-842.
- 9- Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO, Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the 'kindling' hypothesis, *Am J Psychiatry* 2000;157:1243-1251.
- 10- Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R, Correlations between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients, *Stress Med* 1992;8:73-76.
- 11- Gastro C, Navarro V, Catalan R, Portella MJ, Marcos T, Residual symptoms in elderly major depression remitters, *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:15-18.
- 12- Romanov K, Varjonen J, Kaprio J, Koskenvud M, Life events and depressiveness - the effect of adjustment for psychosocial factors, somatic health and genetic liability, *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:25-35.
- 13- Garcia R, Stress, metaplasticity, and antidepressants, *Curr Mol Med* 2002;2:629-638.
- 14- Stroud LR, Salovey P, Epel ES, Sex differences in stress response: social rejection versus achievement stress, *Biol Psychiatry* 2002;52:318-327.
- 15- Beck AT, Cognitive models of depression, *J Cogn Psychiatry other* 1987;1:2-27.
- 16- Mazure CM, Maciejewski PK, A model of risk for major depression: effects of life stress and cognitive style vary by age, *Depress Anxiety* 2003;17:26-33.
- 17- Hammen C, Ellicott A, Gitlin M, Jameson KR, Sociotrophy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders, *J Abnormal Psychol* 1989;98:154-160.
- 18- Mazure CM, Bruce ML, Maciejewski PK, Jacobs SC, Adverse life events and cognitive-personality characteristics in the prediction of major depression and antidepressant response, *Am J Psychiatry* 2000;157:896-903.
- 19- Ravindran AV, Griffiths J, Waddell C, Anisman H, Stressful life events and coping styles in relation to dysthymia and major depressive disorder: variations associated with alleviation of symptoms following pharmacotherapy, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1995;19:637-653.
- 20- Ravindran A, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H, Stress, coping, uplifts, and quality of life subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data, *J Affect Disord* 2002;71:121-130.
- 21- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB, Structured clinical interview for DSM-III-R - patient edition, New York: Biometrics Department, New York State Psychiatric Institute, 1989.
- 22- Hamilton M, A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 23- Quitkin FM, Harrison WM, Stewart JW, et al, Response to phenelzine and imipramine in placebo responders with atypical depression, *Arch Gen Psychiat* 1991;48:319-323.
- 24- Cohen S, Kamark T, Mermelstein R, A global measure of perceived stress, *J Health Soc Behav* 1983;24:385-396.
- 25- Fava M, Rosebumb J, McCarthy M, Pava J, Steingard R, Bless E, Anger attacks in depressed outpatients, *Psychopharmacol Bull* 1991;27:275-279.
- 26- Fava M, Leitman A, Halperin P, et al Psychological and behavioral benefits of a stress/type, A behavior reduction program for healthy middle-aged army officers, *Psychosomatics* 1991;32:337-342.
- 27- Hammen C, Ellicott A, Gitlin M, Vulnerability to specific life events and prediction of course of disorder in unipolar depressed patients, *Can J Behav Sci* 1989;21:377-388.
- 28- Lazarus RS, Coping theory and research: past, present, and future, *Psychosom Med* 1993;55:234-247.
- 29- Klein CL, Corwin EJ, Seeing the unexpected: how sex differences in stress responses may provide a new perspective on the manifestation of psychiatric disorders, *Curr Psychiatry Rep* 2002;4:441-448.
- 30- Parker GB, Brown LB, Coping behaviors that mediate between life events and depression, *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1386-1391.
- 31- Beckham EE, Adams RL, Coping behavior in depression: report on a new scale, *Behav Res Ther* 1984;22:71-75.
- 32- Angst J, Merikangas K, The depressive spectrum: diagnostic classification and course, *J Affect Disord* 1997;45:31-39.
- 33- Judd LL, Akiskal HS, Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds, *Pharmacopsychiatry* 2000;33:3 longitudinal structure.