

Depresión psicótica: una revisión sistemática de su clínica, diagnóstico y tratamiento

Psychotic depression: a systematic review of its clinical aspects, diagnosis and treatment

Micaela Dines¹, Paloma Bamondez², Delfina Ailán³, Silvina Domínguez⁴, Marcelo Cetkovich-Bakmas⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i173.1065>

Resumen

La depresión psicótica (DP) es una manifestación grave de la depresión mayor que se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios, junto con los signos y síntomas típicos de la depresión. Este trastorno presenta desafíos significativos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento debido a la complejidad de sus manifestaciones clínicas. Se llevó a cabo una revisión sistemática del tema con el objetivo de delimitar los aspectos fundamentales de la DP, incluyendo su definición, características clínicas, diagnóstico diferencial, y estrategias terapéuticas con el fin de proporcionar una visión integral y actualizada para los profesionales de salud sobre la DP, contribuyendo a una mejor comprensión y manejo clínico de este trastorno psiquiátrico grave.

Palabras clave: depresión, psicosis, síntomas psicóticos, delirios-melancolía

Abstract

Psychotic depression (PD) is a severe manifestation of major depressive disorder characterized by the presence of psychotic symptoms, such as hallucinations and delusions, alongside the typical signs and symptoms of depression. This condition poses significant challenges in both diagnosis and treatment due to the complexity of its clinical presentation. A systematic review was conducted with the aim of outlining the fundamental aspects of PD, including its definition, clinical features, differential diagnosis, and therapeutic strategies. The goal is to provide healthcare professionals with a comprehensive and up-to-date overview of PD, contributing to a better understanding and clinical management of this serious psychiatric disorder.

Keywords: depression, psychosis, psychotic symptoms, delusions, melancholia

RECIBIDO 16/5/2025 - ACEPTADO 20/7/2025

¹Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Fundación INECO - Universidad Favaloro); Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0004-0155-327X>

²Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Instituto de Neurología Cognitiva INECO; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0007-1174-774X>

³Instituto de Neurología Cognitiva INECO; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3819-8844>

⁴Instituto de Neurología Cognitiva INECO; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0009-0986-1943>

⁵Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Fundación INECO - Universidad Favaloro); Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-6822-1406>

Autora correspondiente:

Micaela Dines

micaeladines.hfer@gmail.com



Métodos

Estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática siguió las pautas PRISMA (Page et al., 2021). Se realizó una búsqueda sistemática en cinco bases de datos electrónicas, desde su creación hasta febrero de 2025, incluyendo MEDLINE, PubMed, Embase y Google Scholar (*La Tabla 1 resume la estrategia de búsqueda*). Los términos de búsqueda incluyeron: “epidemiology and psychotic depression”, “genetic and psychotic depression”, “psychotic depression”, “psychotic depression and differential diagnosis”, “major depressive disorder and psychosis”, “melancholia”. También realizamos una búsqueda manual de las referencias en los informes identificados. Tres autores (MD, PB y DA) revisaron independientemente los títulos, resúmenes y textos completos de los informes identificados, y cualquier discrepancia se resolvió por consenso. Los estudios incluidos podían ser: [a] adultos ambulatorios o hospitalizados (edad ≥18 años) de cualquier sexo y en cualquier entorno, diagnosticados con DP según los criterios diagnósticos internacionales estándar (DSM o ICD) que aborden temas tales como la clínica, diagnóstico diferencial, epidemiología, neuroimágenes, genética y cognición. Se excluyeron los informes que no eran en los idiomas establecidos (inglés o español) o que incluyeron menos de 20 sujetos por grupo, así como revisiones, editoriales y resúmenes de conferencias.

Introducción y evolución del concepto

La DP es un cuadro grave en el cual, junto a los síntomas de depresión se desarrollan manifestaciones de la vertiente psicótica, ya sea en la forma de alucinaciones o delirios; con frecuencia, pero no siempre, estos pueden tener rasgos fenomenológicos coherentes con los síntomas depresivos, como es el caso de las ideas de ruina y culpa delirantes. Rothschild ha estudiado la depresión psicótica y plantea que, además de haber sido reconocida a lo largo de la historia, es más frecuente de

lo que solemos aceptar, ya que una exploración inadecuada de los síntomas psicóticos evita su reconocimiento (Rothschild., 2008). Por otro lado, el debate acerca de su identidad permanece abierto; mientras algunos la piensan como un síndrome diferente dentro de los trastornos afectivos, otros plantean que la aparición de los síntomas psicóticos va de la mano de la gravedad del cuadro (Schatzberg y Rothschild, 1992).

Pese a su elevada frecuencia e impacto negativo en el pronóstico, las manifestaciones psicóticas durante la depresión son un fenómeno subestimado y mal explorado (Dubovsky y col, 2021; Rothschild, 2008). Es objeto de un debate persistente su identidad como categoría o extremo del espectro de los trastornos afectivos.

El estudio de la arquitectura clínica de los trastornos afectivos encuentra el escollo de la confusión de los planos epistémicos, donde confunde fenomenología con consideraciones etiopatogénicas; para ilustrar, basta repasar la azarosa trayectoria de los términos psicosis, neurosis, endógeno y reactivo.

En 1784 Cullen denomina neurosis a las condiciones producidas por afecciones del sistema nervioso, lo que hoy denominaríamos orgánico. Feuchterleben en 1854 introduce el término Psicosis o Psicopatías para designar los trastornos de la personalidad, incluyendo a la manía, la melancolía, la demencia y la idiocia (Beer, 1996). En 1875 Möbius designa como psicosis endógenas la histeria, la melancolía, la manía y la paranoia. Más tarde las diferenciaría de las psicosis exógenas, idea recogida por Jaspers y Kraepelin, que madura en los tipos de reacciones exógenas de Bonhoeffer.

El término endógeno es oscuro y Berrios lo considera un *contrabando semántico*, cuyo origen radica en la botánica. Morel lo incorpora en 1857 en su teoría de la degeneración, que postulaba la transmisión de grados progresivos de severidad de los trastornos mentales de generación en generación (Berrios, 1988). Anlage, el primer término que utilizó Mendel para designar a los genes (Kendler, 2005), adquiere posteriormente un significado confuso que articula lo innato, abarcando lo genético y lo psicogénico (Berrios, 1988).

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA

Identificación de estudios en bases de datos electrónicas		
Identificación	48 estudios identificados	Estudios removidos antes del screening:
		2 duplicados
		13 removidos por: datos insuficientes, <18 años, <20 pacientes
Screening	35 trabajos revisados	5 trabajos fueron removidos por no cumplir con los criterios de inclusión
Incluidos	30 trabajos fueron incluidos para su revisión	

En la psiquiatría europea, los síntomas psicóticos en la depresión no tienen una connotación especial, pero sí se asocian claramente con la melancolía. Según Bürgy (2008), Jaspers y Schneider establecieron una nosología basada en la distinción entre condiciones psicóticas (endógenas) y neuróticas (reactivas), desarrollando un sistema diádico. Las psicosis, vistas como enfermedades somáticas con manifestación mental, requerían tratamiento biológico, mientras que las neurosis, derivadas de experiencias vitales, eran abordadas con psicoterapia. Esta clasificación se aplicó a las depresiones: las formas endógena, ciclotímica, melancólica y vital se agruparon como psicosis, diferenciándose de las depresiones reactivas, neuróticas y vinculadas a la personalidad. Este proceso refleja la calibración progresiva de los términos psicopatológicos descrita por Berrios (1984).

Para Leonhard, los síntomas psicóticos pueden presentarse tanto en la psicosis maníaco-depresiva como en la manía y melancolía puras (Leonhard, 1999). Kraepelin también los describe como frecuentes en la enfermedad maníaco-depresiva, especialmente en formas graves de depresión como la melancolía grave, paranoide y fantástica, siempre dentro de una concepción unitaria del trastorno (Kraepelin, 1899). En la tradición fenomenológica, la depresión psicótica (DP) se entiende como una forma grave de depresión, no como una entidad distinta. Tellenbach (2013) identifica al *Typus Melancholicus* como la personalidad vulnerable a la DP, caracterizada por hipernomía, rigidez, orden y vínculos simbióticos, lo que, ante rupturas vitales, puede dar lugar a síntomas delirantes centrados en culpa o ruina, incluso al delirio nihilista de Cotard (Fuchs, 2019; Dörr-Zegers, 2019). Bürgy (2018), coincidiendo con Rothschild y Parker, propone que la DP pudiera constituir una entidad separada, con la inhibición como núcleo, siendo la melancolía una precondition. Aunque se asocian síntomas melancólicos con la DP, no hay consenso. Parker et al. (1997) y Martino et al. (2019) propusieron criterios diagnósticos para la melancolía basados en datos, pero excluyeron los síntomas psicóticos por falta de acuerdo. Pese a que muchos expertos consideran que la melancolía es un subtipo de depresión (Parker et al., 2010), el DSM-5 considera los síntomas psicóticos como un especificador independiente de los rasgos melancólicos (APA, 2014), lo que representa una solución transitoria aceptada.

Donald Klein (1974) destacaba la complejidad del debate sobre la estructura nosográfica de los trastornos

afectivos, especialmente en relación con la posición de la DP. Señalaba la oposición entre modelos unitarios y binarios, y entre enfoques tipológicos y dimensionales. El término “endógeno”, descrito por Berrios como “contrabando semántico” (Berrios, 1988), combinaba aspectos clínicos y etiológicos, en contraste con el concepto de “neurótico”, asociado a trastornos emocionales crónicos con rasgos como baja autoestima, dependencia e irritabilidad. Klein diferenciaba la DP por síntomas como pérdida de interés, anorexia, ideación suicida, perplejidad temerosa e inhibición o agitación, y proponía abandonar las dicotomías “reactivo-endógeno” y “neurótico-psicótico” como categorías, usándolas solo como calificativos. Sugería una clasificación basada en el complejo sintomático (retardado, agitado, disfórico), permitiendo diagnósticos como “depresión agitada endogenomórfica, reactiva, leve”, con valor descriptivo y terapéutico. Aunque el término “endogenomórfico” no prosperó, anticipaba un modelo dimensional integrador de factores biológicos y psicogénicos, similar al modelo diátesis-estrés de Beck (2008). Akiskal y McKinney (1973), tras revisar modelos etiopatogénicos desde el psicoanálisis hasta las monoaminas, propusieron un núcleo sindrómico común —retardo psicomotor o agitación, abatimiento, desesperanza, insomnio, pérdida de apetito y libido— como vía final común de mecanismos psicobiológicos.

EL DSM-II mantenía la distinción entre depresión endógena y neurótica. En ese contexto, previo a la edición siguiente del manual, un grupo de investigadores desarrollan el primer intento de operacionalización diagnóstica basada en un consenso extenso, los Criterios Diagnósticos de investigación (RDC) (Spitzer y Endicott, 1978). Allí, el TDM incluye subtipos, entre los que se encuentran las categorías Psicótica y Endógena; la primera implicaba la existencia de alucinaciones delirio o estupor. La segunda incluía la constelación de síntomas neurovegetativos en forma independiente de la existencia o no de factores precipitantes. Por su parte, el deterioro severo en el funcionamiento definía otra categoría que era el Trastorno Depresivo Mayor Incapacitante. El RDC marca el movimiento hacia una conceptualización agnóstica en lo etiológico del DSM-III, donde la DP se convierte en un subtipo, con síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios) o melancólicos, sin consideración sobre lo incapacitante. En el DSM-IV la DP es un subtipo grave, caracterizado por la presencia de delirios y alucinaciones. En el DSM-5 la severidad y la presencia de síntomas psicóticos son especificadores diferentes,

por lo que la depresión no necesita ser grave para tener síntomas psicóticos (Dubovsky, 2021). Por otro lado, el especificador de curso con síntomas psicóticos puede estar presente tanto en la depresión bipolar como en la depresión mayor (APA, 2013).

Epidemiología y genética

La comprensión de la epidemiología de la DP es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

Prevalencia y factores de riesgo

La prevalencia de síntomas psicóticos en trastornos del ánimo, particularmente en el trastorno bipolar tipo I (TBI), es significativa. Estudios recientes han estimado una prevalencia a lo largo de la vida del 63 % en TBI y del 22 % en trastorno bipolar tipo II (TBII) (Aminoff et al., 2020). En episodios agudos de depresión mayor psicótica, la prevalencia puntual de síntomas psicóticos alcanza el 54 % en TBI, con una distribución del 57 % en episodios maníacos y del 13 % en episodios depresivos (Aminoff et al., 2020).

Diversos factores de riesgo ambientales han sido implicados en el desarrollo de DP (ver Tabla 2). La edad paterna avanzada (>40 años), complicaciones obstétricas (edad gestacional temprana o tardía), adversidad infantil y abuso de sustancias se han asociado significativamente con un mayor riesgo (Rodríguez et al., 2021). Además, la minoría étnica y la migración representan factores de vulnerabilidad adicionales (Rodríguez et al., 2021). Estos hallazgos respaldan la hipótesis del neurodesarrollo, que postula que la interacción entre factores genéticos y ambientales tempranos influye en la trayectoria de la psicosis.

Depresión psicótica y suicidio

La presencia de síntomas psicóticos en la DP se asocia con un riesgo significativamente mayor de suicidio consumado. Un metaanálisis publicado por Gournellis et al. (2018), que incluyó nueve estudios y 33 873 pacientes (828 suicidios), encontró un OR fijo de 1.21 (IC 95 %: 1.04–1.40) para suicidio consumado entre pacientes con DP frente a depresión sin psicosis. En un subanálisis, el OR aumentó a 1.69 (IC 95 %: 1.16–2.45) en casos de depresión grave. Otro metaanálisis previo de 2017, enfocado en intentos de suicidio, reveló un aumento del riesgo de 2.11 veces durante la vida y 1.93 veces durante la fase aguda del episodio depresivo. Durante estos episodios agudos, la DP también se ha asociado con tasas más altas de ideación e inten-

Tabla 2. Factores de riesgo ambientales implicados en el desarrollo de la depresión psicótica.

Prenatales	Edad paterna avanzada (mayor de 40 años)
	Complicaciones obstétricas:
Perinatales	bajo peso al nacer (2500 a 2700 gr)
	alto peso al nacer (mayor a 4500 gr)
	edad gestacional temprana (menor a 37 semanas)
	edad gestacional tardía (mayor a 42 semanas)
	pequeño para la edad gestacional
Primera infancia	Trauma infantil
	Urbanidad al nacer
Factores etarios posteriores	Abuso de sustancias
	Minorías étnicas y/o migración

(Rodríguez et al., 2021)

tos de suicidio, con frecuencia mediante métodos más violentos (Kruizinga et al., 2021).

Un estudio de seguimiento de 18 años en Finlandia encontró que la DP aumenta significativamente el riesgo de mortalidad en comparación con la depresión no psicótica severa. Los pacientes con DP tienen un riesgo mayor de suicidio (HR ajustado = 2.36) y accidentes fatales (HR ajustado = 1.63) en los primeros cinco años después del diagnóstico. La mortalidad es más alta en el primer año y se mantiene elevada a largo plazo. La intervención temprana y el monitoreo intensivo son cruciales para reducir estos riesgos (Päljärvi et al., 2023) El estudio de cohortes de cinco años del mismo grupo, encontró que la DP duplica el riesgo de suicidio en comparación con la depresión no psicótica severa. Los pacientes con DP tienen un riesgo significativamente mayor de suicidios violentos, como saltar desde lugares altos o accidentes de tráfico (HR ajustado = 3.03). La mayoría de los suicidios ocurren en los primeros dos años después del diagnóstico. La intervención temprana y el monitoreo intensivo son cruciales para reducir estos riesgos (Päljärvi et al., 2023).

A pesar de la alta prevalencia y el riesgo asociado de suicidio, la evidencia sobre la eficacia de intervenciones preventivas universales para la DP es limitada; se tomaron en cuenta tratamiento psicologico grupal (presencial y virtual), tratamiento psicológico (presencial y virtual), deporte, variables económicas, farmacológicas y psicoeducación. El metaanálisis citado en la bibliografía (Brodeur, S. et al., 2024) de ensayos controlados aleatorizados no encontró estudios so-

bre la prevención universal del trastorno bipolar o los trastornos psicóticos, y mostró pruebas limitadas de la eficacia de intervenciones universales para la depresión. Se necesitan estudios futuros con diseños más rigurosos y muestras más grandes para evaluar la eficacia de estrategias preventivas.

Clínica de la depresión psicótica

La DP se caracteriza por la presencia concomitante de síntomas afectivos y psicóticos, típicamente delirios y/o alucinaciones. Los contenidos de los delirios suelen ser congruentes con el estado de ánimo depresivo e incluyen temáticas de culpa, ruina, enfermedad o inutilidad, lo que indica una alteración profunda del juicio y de la percepción de la realidad por parte del paciente (Østergaard et al., 2014).

Uno de los aspectos clínicos más debatidos es la distinción entre síntomas psicóticos congruentes o incongruentes con el estado de ánimo. Tradicionalmente se ha considerado que la presencia de síntomas incongruentes (por ejemplo, delirios paranoides sin contenido depresivo) podría corresponder a una forma más grave de DP y estar asociada a peor pronóstico (Dubovsky et al., 2021). Sin embargo, la evidencia actual es contradictoria. Si bien algunos estudios no encuentran diferencias significativas en cuanto a evolución clínica o respuesta terapéutica, la distinción sigue siendo útil en el diagnóstico diferencial, especialmente frente al trastorno bipolar (TBP), donde los síntomas psicóticos incongruentes son más frecuentes durante episodios mixtos o maníacos (Dubovsky et al., 2021).

Pese a la gravedad de este cuadro clínico, actualmente no existe una escala validada específica para evaluar la severidad de la DP (Østergaard et al., 2014). Esto representa una dificultad diagnóstica adicional, sobre todo considerando que muchos pacientes no reportan espontáneamente los síntomas psicóticos, ya sea por falta de conciencia de síntoma o enfermedad, por sentimientos de vergüenza o por temor a la estigmatización. Por ello, es esencial que la entrevista clínica incluya preguntas dirigidas que exploren no solo los síntomas depresivos, sino también creencias irracionales persistentes, experiencias sensorio-perceptivas (especialmente visuales), pensamientos de culpa excesiva o ideas de desesperanza extrema, que pueden funcionar como indicadores indirectos de síntomas psicóticos encubiertos.

En general, los pacientes con DP presentan un cuadro clínico más grave que aquellos con depresión

no psicótica. Se observa con frecuencia una mayor intensidad de los síntomas depresivos, incluyendo insomnio severo, agitación psicomotora o, por el contrario, inhibición motriz, pérdida significativa de peso, ideación suicida activa y sentimientos de desesperanza profunda (Rothschild, 2009). A su vez, el estudio STOP-PD encontró que el retardo psicomotor se asocia a un peor pronóstico funcional a largo plazo (Flint et al., 2021), lo que refuerza la necesidad de una evaluación minuciosa de estos signos clínicos.

En este punto, se abre un debate de interés clínico y teórico: ¿cuál es la relación entre la DP y la melancolía? Tradicionalmente, la melancolía se ha definido por una marcada inhibición psicomotriz, anhedonia, pérdida de reactividad emocional y desesperanza, siendo considerada una forma particularmente grave de depresión. Alteraciones psicomotoras y neurológicas soft como la inhibición psicomotriz ha sido catalogada como un rasgo cardinal de la melancolía (Martino et al., 2019; Valerio et al., 2023). No obstante, los síntomas psicóticos también son frecuentes en este subtipo, lo que complejiza aún más la distinción entre DP y melancolía (Valerio et al., 2023). Este solapamiento clínico ha llevado a diversos autores a proponer modelos explicativos que intentan integrar ambas entidades.

Se sugieren tres modelos posibles para explicar la relación entre depresión no psicótica, DP y melancolía (Parker, 2000):

1. **Modelo de severidad lineal:** propone una continuidad dimensional, donde la depresión no psicótica evoluciona hacia la DP y finalmente hacia la melancolía, en un eje de creciente gravedad clínica.
2. **Modelo de vía final común:** plantea que distintos factores etiopatogénicos —ambientales, neuroquímicos y psicológicos— confluyen en una misma vía neurobiológica final que da lugar a un cuadro clínico compartido, aunque con expresiones sintomáticas variables.
3. **Modelo dimensional y diferencial:** considera que la depresión, la DP y la melancolía no representan grados de severidad de un mismo trastorno, sino entidades diferenciadas que comparten algunos síntomas, pero que están determinadas por mecanismos genéticos y moleculares parcialmente distintos. Desde esta perspectiva, los síntomas psicóticos y melancólicos pueden co-ocurrir sin que ello implique una relación lineal entre ellos.

Este último modelo ha ganado fuerza en años recientes a partir de hallazgos en genética y biología mole-

cular. En particular, Kendler (2021) señala que la expresión clínica de los trastornos del estado de ánimo podría explicarse por interacciones complejas entre múltiples genes de pequeño efecto, junto con factores ambientales. Si bien los datos aún son incipientes, algunos estudios sugieren que ciertos perfiles genéticos podrían predisponer diferencialmente a la aparición de síntomas psicóticos o melancólicos, lo cual respaldaría la idea de mecanismos etiológicos parcialmente independientes, como plantea el tercer modelo de Parker.

En resumen, la clínica de la DP requiere una evaluación cuidadosa y sistemática que contemple tanto la gravedad del episodio depresivo como la detección activa de síntomas psicóticos, incluso cuando estos no son claramente reportados. Las zonas grises entre DP, melancolía y TBP, así como la falta de instrumentos diagnósticos específicos, representan desafíos clínicos considerables.

Cognición y neuroimágenes

Recientemente, el estudio de la DP ha comenzado a integrar enfoques neurocognitivos y neurobiológicos para entender más profundamente sus mecanismos subyacentes. La DP ha sido tradicionalmente abordada desde una perspectiva clínica y fenomenológica, y demostró estar asociada a alteraciones específicas tanto a nivel cognitivo como estructural y funcional. La inclusión de métodos objetivos, tales como las pruebas neuropsicológicas y las técnicas de neuroimagen, permitió identificar patrones de disfunción que podrían diferenciar a la DP de otras formas de depresión mayor. En esta sección se revisan los principales hallazgos en estas áreas, y se destacan las diferencias cognitivas y los marcadores neuroanatómicos que podrían contribuir a una mejor caracterización diagnóstica.

Neuroimágenes

Un estudio evaluó la conectividad cerebral en estado de reposo en pacientes con DP diagnosticada de forma tardía (Oudega et al., 2019). Se los comparó con pacientes deprimidos sin síntomas psicóticos. Los resultados sugieren que la DP podría asociarse a una conectividad funcional disminuida en la red frontoparietal, implicada en procesos de control cognitivo como la atención y la regulación emocional. Sin embargo, estos hallazgos no se replicaron en todas las muestras estudiadas, lo que indica la necesidad de más investigaciones.

Otro estudio analizó la atrofia del hipocampo y la corteza cingulada anterior subcallosa izquierda en pacientes con depresión psicótica, utilizando resonancia magnética (Bijanki et al., 2014). Los hallazgos muestra-

ron que los pacientes con DP tenían volúmenes más pequeños en estas regiones.

Un estudio randomizado sobre 88 pacientes, encontró que el tratamiento con antipsicóticos podría mejorar la conectividad cerebral y reducir la atrofia en áreas como el córtex prefrontal y el hipocampo (Voineskos et al., 2020). Sin embargo, la magnitud de estos efectos varía en función de la medicación y la respuesta individual.

Una revisión sistemática analizó las diferencias en las imágenes de resonancia magnética estructural y funcional entre pacientes con DP y pacientes con depresión no psicótica (Müller et al., 2017). Si bien incluye pocos estudios, los resultados muestran que las alteraciones en el volumen de la corteza frontal y la corteza insular podrían diferenciar mejor la depresión psicótica de la no psicótica que las áreas relacionadas con el procesamiento emocional, tales como el hipocampo y la amígdala.

Otra revisión encontró que los pacientes con muestran alteraciones significativas en áreas como el córtex prefrontal, el hipocampo y la corteza cingulada (O'Connor et al., 2017). También se observan diferencias en la actividad cerebral, en particular en la amígdala y el córtex orbitofrontal.

Cognición

Un metaanálisis comparó el desempeño cognitivo entre pacientes con TDM unipolar y pacientes con TDM con características psicóticas (Zaninotto et al., 2015). Los resultados mostraron que los pacientes con DP presentaron un rendimiento cognitivo general inferior, en especial en tareas de aprendizaje verbal, aprendizaje visual y velocidad de procesamiento.

Diagnóstico diferencial

La dificultad que presenta este cuadro en ser diagnosticado y distinguido de otras entidades dentro de los diagnósticos en salud mental supone un desafío clínico.

Dentro de los cuadros donde podemos encontrar sintomatología psicótica y afectiva (síntomas característicos de la depresión psicótica), se encuentran la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar, la depresión mayor, y otras condiciones como el trastorno de estrés postraumático y algunos trastornos de personalidad como el trastorno límite. Lo cual puede llevar a un desafío clínico al momento de diagnosticar la DP como tal. (Duvobsky et. Al 2021). La clave para distinguirlo de estos cuadros recaería en la edad de aparición y antecedentes previos del individuo. La evidencia sugiere que la aparición

de síntomas psicóticos estaría relacionada con una historia familiar de antecedentes de psicosis en forma independiente de los síntomas afectivos, postulando un fenotipo transdiagnóstico de psicosis (Van Os et al., 201). A su vez, tal como se mencionó, los pacientes con depresión psicótica tienden a presentar síntomas depresivos más severos (como pérdida de peso, insomnio, agitación psicomotora e ideación suicida) en comparación con aquellos con depresión no psicótica. A su vez se puede observar que los déficits cognitivos en la DP son más pronunciados, especialmente en áreas como la velocidad psicomotora, habilidades motoras, atención y aprendizaje, generando una gran disminución de las actividades del paciente (Zaninotto et al., 2015). También dentro de las formas más severas de estados depresivos encontramos la melancolía de la cual la DP se diferencia por la presencia de síntomas psicóticos específicos, como delirios y alucinaciones, y por niveles más altos de perturbación psicomotora. Aunque ambos comparten características de depresión severa, la DP incluye elementos psicóticos que no están presentes en la melancolía (Parker., 2000).

El diagnóstico diferencial entre la DP y la esquizofrenia puede plantear dificultades, sobre todo en episodios iniciales. El contexto clínico-evolutivo, así como la búsqueda del patrón global de síntomas negativos, así como la evaluación subjetiva de los síntomas depresivos, que suele ser menos intensa en personas con esquizofrenia, serán los elementos a tener en cuenta (Galderisi et al., 2021). Dentro de los cuadros donde encontramos más desafío para distinguir la DP encontramos en trastorno bipolar con características psicóticas, especialmente durante los episodios depresivos. Sin embargo, la DP tiende a tener una presentación más uniforme de síntomas depresivos severos y psicóticos, mientras que el trastorno bipolar puede incluir episodios maníacos o hipomaníacos o incluso estados mixtos.

Es fundamental conocer en profundidad las características clínicas no solo de la DP sino de dichos cuadros que pueden confundirnos a la hora de dar un diagnóstico preciso, siendo esto necesario para brindar a aquellos que presentan esta condición un tratamiento acertado y efectivo.

Tratamiento

La DP resulta un cuadro sumamente poco estudiado, limitando las conclusiones sobre cuál es el tratamiento más efectivo, esta incertidumbre rodea a todos aquellos que se ven enfrentados a tratar este tipo de cuadros. Esta problemática es tal que solo el 5 % de estos

pacientes recibirá un tratamiento adecuado (Dubovsky et al., 2021).

El pensamiento tradicional se inclinaría a que el tratamiento con antidepresivos sería efectivo sobre los síntomas depresivos, mientras que el uso de antipsicóticos influiría en los síntomas psicóticos de los pacientes afectados con DP, por lo cual la tendencia sería utilizar un tratamiento combinado (con antidepresivos y antipsicóticos) para cubrir ambos targets sintomáticos (Kermatian et al., 2023; Gelenberg et al., 2010; Bauer et al., 2013; Vazquez et al., 2026).

El estudio STOP-PD (Study of the Pharmacotherapy of Psychotic Depression) es una importante investigación centrada en el tratamiento farmacológico de la depresión psicótica. Se ha desarrollado en varias fases, siendo el estudio original (STOP-PD I) y su continuación (STOP-PD II) los más destacados. El primer reclutamiento se efectuó entre 2002 y 2007. Entre sus hallazgos más importantes están la confirmación del infradiagnóstico de la depresión psicótica, la eficacia de la combinación de antidepresivos y antipsicóticos, y la importancia de la continuación del tratamiento combinado (Meyers et al., 2009; Flint et al., 2019).

El reciente metaanálisis de Oliva y colaboradores del 2024, el primero que aborda el tema del tratamiento de la DP, se destaca: la preeminencia de la utilidad de la combinación de antidepresivos con antipsicóticos por sobre la monoterapia con cualquiera de ellos, particularmente ISRS y antipsicóticos de segunda generación. También destaca la vigencia del uso de los antidepresivos tricíclicos así como de la combinación olanzapina-fluoxetina.

Sin embargo, muchos consideran la DP como una forma severa de depresión y que los síntomas psicóticos resultan sólo una consecuencia directa de la severidad del cuadro depresivo, por lo cual el target terapéutico principal debería ser con antidepresivos en monoterapia (Dubovsky et al., 2021).

Por otro lado, existen otros autores que proponen la monoterapia con antipsicóticos como el tratamiento exitoso en este tipo de cuadros, aunque actualmente esto no se encuentra avalado por ninguna guía de tratamiento.

En algunos casos el litio ha sido estudiado como un fármaco a considerarse como tratamiento en conjunto con los antidepresivos presentando cierta utilidad para disminuir los síntomas suicidas, aunque se necesitan más estudios sobre la utilidad de este en el tratamiento de aquellos con DP.

Las recomendaciones dentro del tratamiento de

primera línea realizadas por varias instituciones de referencia (American Psychiatric Association (APA), Canadian Psychiatric Association, South African Psychiatric Association, Australia/New Zealand and international guidelines, and the Texas Medication Algorithm Project (TMAP)) avalan la combinación terapéutica de antidepresivos + antipsicóticos, señalando que la terapia que presenta una eficacia y tolerabilidad superiores frente a la monoterapia, es la combinada, mostrando tasas más altas de respuesta clínica y remisión de síntomas tanto depresivos como psicóticos, con menor tasa de abandono por efectos adversos en comparación con la monoterapia antidepresiva o antipsicótica (Kruizinga et al., 2021). Aunque ningún fármaco en particular puede ser mencionado, ya que no existe suficiente evidencia sobre cuál sería la combinación adecuada.

Entre los tratamientos no farmacológicos más eficaces se encuentra la terapia electroconvulsiva (TEC) (Corrales et al., 2021). La misma presenta una alta eficacia y rápida respuesta, y su indicación debe darse en situaciones en las que existe riesgo de vida y en la aquéllas en las que hay un historial previo de buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, la poca disponibilidad y practicidad y los costos serían los factores que interfieren, así como los prejuicios que rondan a esta terapéutica. Esta indicación es sostenida en la gran mayoría de las guías internacionales de consenso de tratamiento de los trastornos afectivos (Kermatian et al., 2023; Gelenberg et al., 2010; Bauer et al., 2013; Corrales et al., 2020), siendo referida como primera línea de tratamiento por la APA, Canadian, TMAP, Denmark, and International Guidelines y también como primera línea de tratamiento en aquellos con riesgo de suicidio asociado por las guías UK, Australia/New Zealand.

Ahora bien, una vez superada la fase aguda de la DP y remitidos los síntomas psicóticos asociados al cuadro, la duda recae sobre por cuánto tiempo deberían continuar los antipsicóticos durante la fase de mantenimiento, ya que este tipo de fármacos puede presentar varios efectos adversos asociados (ej. síndrome metabólico, síntomas extrapiramidales y anticolinérgicos que pueden ser perjudiciales para los usuarios. A su vez, el uso de los antipsicóticos en el tratamiento de mantenimiento no se vio asociado a un menor riesgo de readmisión hospitalaria en pacientes con DP (Al-Wandi et al., 2023), por lo que podemos decir que la evidencia con la que contamos sobre el uso de los antipsicóticos en esta fase es limitada.

En resumen, podemos decir que, ante una DP, el tratamiento inicial será combinar antidepresivos (de preferencia ISRS) + antipsicóticos. En caso de que esto no sea una opción viable o no haya respuesta el tratamiento, se inclinará a utilizar medidas no farmacológicas como la TEC o la combinación de la terapéutica inicial con litio.

Discusión

La presente revisión sistemática proporciona una síntesis actualizada sobre la DP, un subtipo severo y clínicamente relevante del TDM caracterizado por la presencia concomitante de síntomas afectivos y psicóticos.

Uno de los hallazgos más consistentes en la literatura revisada es la dificultad diagnóstica que presenta este cuadro, especialmente en etapas iniciales o en poblaciones con comorbilidades. La diferenciación entre síntomas psicóticos congruentes e incongruentes con el estado de ánimo sigue siendo un punto de debate, así como la distinción entre DP y trastornos esquizoafectivos o trastornos del espectro esquizofrénico con síntomas afectivos (Dubovsky et al., 2021). Por otro lado, la existencia de un fenotipo transdiagnóstico de psicosis ha sido planteada, sugiriendo que la aparición de síntomas psicóticos podría estar más vinculada con la predisposición genética a cuadros psicóticos que con la dimensión afectiva propiamente dicha (Van Os et al., 2016; Reninghaus et al., 2012).

A nivel clínico, la DP se distingue de la depresión no psicótica por una mayor gravedad de los síntomas depresivos —incluyendo pérdida de peso, insomnio severo, agitación psicomotora e ideación suicida—, así como por la presencia de delirios o alucinaciones congruentes o no con el estado de ánimo (Gaudiano et al., 2008; Jääskeläinen et al., 2017; Nelson et al., 2018). Además, los pacientes con DP suelen presentar déficits neurocognitivos más marcados, especialmente en áreas como la atención, la velocidad psicomotora, las habilidades motoras y el aprendizaje, lo que conlleva un mayor deterioro funcional en la vida cotidiana (Güleşen et al., 2021; Martinez-Aran et al., 2019).

El diagnóstico diferencial con el TBP con síntomas psicóticos, particularmente durante episodios depresivos, es especialmente complejo. En este caso, la ausencia de historia de episodios maníacos o hipomaníacos, así como la consistencia de los síntomas depresivos y psicóticos en la DP, puede orientar el diagnóstico. Sin embargo, la evolución longitudinal sigue siendo determinante para una clasificación precisa

(Rotschild, 2009).

En conclusión, establecer un diagnóstico certero de DP exige una evaluación clínica minuciosa, longitudinal y contextualizada. La comprensión detallada de sus manifestaciones clínicas distintivas, así como de sus solapamientos con otros trastornos, es fundamental para implementar intervenciones terapéuticas eficaces y evitar errores diagnósticos que puedan comprometer la recuperación del paciente.

En lo que respecta a la cognición, si bien los hallazgos sugieren una asociación entre los síntomas psicóticos en la depresión y déficits cognitivos específicos. No obstante, existen ciertas limitaciones en la literatura, tales como la heterogeneidad de la muestra, el número limitado de estudios, la ausencia de datos longitudinales, y la falta de información sobre otros factores clínicos. En relación con las neuroimágenes, aunque existen indicios de que la depresión psicótica podría asociarse con disfunciones en redes cerebrales relacionadas con las funciones ejecutivas, se requieren más estudios para poder comprender esta relación.

Entre las principales limitaciones en relación a la terapéutica, encontramos la falta de accesibilidad a tratamientos no farmacológicos de primera línea como la TEC, opción no disponible en el sector público a la fecha a pesar de ser indicación de primera línea en las guías internacionales y locales (Cetkovich-Bakmas et al., 2022; Corrales et al., 2020). En cuanto a la literatura revisada se destaca la escasez de estudios longitudinales, la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados, y la exclusión frecuente de pacientes con comorbilidades, lo cual afecta la generalizabilidad de los resultados. Estas debilidades metodológicas reflejan la necesidad urgente de investigaciones con mayor rigor, que contemplen la diversidad clínica y abordan los mecanismos etiopatogénicos de forma más integradora.

Conclusión

La DP sigue siendo un trastorno clínico y diagnóstico complejo, cuya comprensión se ve obstaculizada por la falta de consenso sobre su clasificación precisa y sus características neurobiológicas. Las controversias en torno a la distinción entre la depresión mayor con características psicóticas y otros trastornos psicóticos complican su diagnóstico y tratamiento, con implicaciones significativas para la práctica clínica. Asimismo, las alteraciones cognitivas observadas en la depresión psicótica requieren una mayor investigación para determinar su relación con la psicosis misma y sus implicaciones a largo plazo. En cuanto a la neu-

roimagen, aunque proporciona información valiosa sobre los mecanismos cerebrales subyacentes, los resultados deben interpretarse con cautela debido a la falta de consenso sobre patrones consistentes específicos de esta condición. En resumen, se necesitan más estudios que aborden la heterogeneidad de la depresión psicótica, su diagnóstico diferencial y sus características neurobiológicas, para lograr avances en su tratamiento y manejo efectivo.

Conflictos de interés: los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (2014). Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. *American Psychiatric Publishing*.
- Diagnostic Criteria From DSM-5, by the American Psychiatric Association. Washington, DC, *American Psychiatric Publishing*, 2014, 490 pp.
- Akiskal, H. S., & McKinney Jr, W. T. (1973). Depressive Disorders: Toward a Unified Hypothesis: Clinical, experimental, genetic, biochemical, and neurophysiological data are integrated. *Science*, 182(4107), 20-29. <https://doi.org/10.1126/science.182.4107.20>
- Al-Wandi A, Landén M, Nordenskjöld A. (2024). Antipsychotics in the maintenance phase for psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scand.*, 149(1):6-17. <https://doi.org/10.1111/acps.13628>
- Ambrosini, A., Stanghellini, G., & Langer, Á. I. (2011). El Typus melancholicus de Tellenbach en la actualidad: una revisión sobre la personalidad premórbida vulnerable a la melancolía. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 39(5).
- Aminoff, S. R., Onyeka, I. N., Ødegaard, M., Simonsen, C., Lagerberg, T. V., Andreassen, O. A., Romm, K. L., & Melle, I. (2022). Lifetime and point prevalence of psychotic symptoms in adults with bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 52(13), 2413–2425. <https://doi.org/10.1017/S003329172200201X>
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., & Son behalf of the Task Force on Unipolar Depressive Disorders. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334-385. <https://doi.org/10.1080/15622970701227829>
- Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American journal of psychiatry*, 165(8), 969-977.
- Beer, M. D. (1996). Psychosis: a history of the concept. *Comprehensive psychiatry*, 37(4), 273-291. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(96\)90007-3](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(96)90007-3)
- Berrios, G. E. (1984). Descriptive psychopathology: conceptual and historical aspects. *Psychological medicine*, 14(2), 303-313. <https://doi.org/10.1017/s0033291700003573>
- Berrios, G. E. (1988). Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *The British Journal of Psychiatry*, 153(3), 298-304. <https://doi.org/10.1192/bjp.153.3.298>
- Berrios, G. E. (1997). Aspectos históricos de la psicosis: experiencias del siglo XIX. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 60, S5-S14. <https://doi.org/10.20453/rnp.v60i0.1418>
- Bijanki, K. R., Hodis, B., Brumm, M. C., Harlynn, E. L., & McCormick, L. M. (2014). Hippocampal and left subcallosal anterior cingulate atrophy in psychotic depression. *PLoS ONE*, 9(10), e110770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110770>
- Brodeur, S. (2024). Why we need to pursue both universal and targeted prevention to reduce the incidence of affective and psychotic disorders:

Systematic review and meta-analysis. Published by Elsevier Ltd.

- Bürgy, M. (2008a). The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1200-1210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105669>
- Bürgy, M. (2008). The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1200-1210. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm136>
- Bürgy, M. (2018). Study of delusional depression: Drive, dynamics, therapy. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 30, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2018.08.003>
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., Bonetto, G. G., Herbst, L., Marengo, E., ... & Corrales, A. (2020). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Primera Parte: introducción, método de trabajo y generalidades. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 33(158, oct.-dic.), 56-88. <https://doi.org/10.53680/vertex.v33i158.319>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo Mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev. Arg. de Psiquiat.*, Vol. XXXI:1-40.
- Dörr-Segers, O. (2019). Delusion and Mood Disorders. In G. Stanghellini, M. Broome, A. Raballo, A. V. Fernandez, P. Fusar-Poli, & R. Rosfort (Eds.), *The Oxford handbook of phenomenological psychopathology*. Oxford University Press, USA.
- Flint, A. J., Bingham, K. S., Neufeld, N. H., Alexopoulos, G. S., Mulsant, B. H., Rothschild, A. J., Whyte, E. M., Voineskos, A. N., Marino, P., & Meyers, B. S.; STOP-PD II Study Group. (2021). Association between psychomotor disturbance and treatment outcome in psychotic depression: a STOP-PD II report. *Psychological Medicine*, 52(13), 2434-2440. <https://doi.org/10.1017/s0033291721000805>
- Fuchs, T. (2019). The Life-World of Persons with Mood Disorders. In G. Stanghellini, M. Broome, A. Raballo, A. V. Fernandez, P. Fusar-Poli, & R. Rosfort (Eds.), *The Oxford handbook of phenomenological psychopathology*. Oxford University Press, USA.
- Galderisi, S., Kaiser, S., Bitter, I., Nordentoft, M., Mucci, A., Sabé, M., ... & Gaebel, W. (2021). EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*, 64(1), e21. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.13>
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Van Rhoads, R. S. (2010). American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(Suppl 10), 9-118.
- Gournellis, R. (2018). Psychotic (delusional) depression and completed suicide: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry*, 17(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0207-1>
- Heslin, M., & Young, A. H. (2018). Psychotic major depression: challenges in clinical practice and research. *The British Journal of Psychiatry*, 212(3), 131-133. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.43>
- Keramatian, K., Chithra, N. K., & Yatham, L. N. (2023). The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus*, 21(4), 344-353. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20230009>
- Klein, D. F. (1974). Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. *Archives of General Psychiatry*, 31(4), 447-454. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760160005001>
- Kraepelin, E. (1899). *La locura Maníaco-Depresiva. La Catatonia. La hebefrenia*. Editorial Polemos, Buenos Aires.
- Kruizinga, J., Liemburg, E., Burger, H., Cipriani, A., Geddes, J., Robertson, L., ... & Nolen, W. A. (2021). Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD013353. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004044.pub5>
- Leonhard, K. (1999). *Clasificación de las psicosis endógenas y su etiología diferenciada*. Editorial Polemos, Buenos Aires.
- Martino, D. J., Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., & Parker, G. (2019). Me-

lancholia: an attempt at definition based on a review of empirical data. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 207(9), 792-798.

<https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000001090>

Meyers, B. S., Flint, A. J., Rothschild, A. J., Mulsant, B. H., Whyte, E. M., Peasley-Miklus, C., ... & STOP-PD Study Group. (2009). A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the Study of Pharmacotherapy of Psychotic Depression (STOP-PD). *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 838-847. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.79>

Miao, Ch. (2021). The important roles of microRNAs in depression: new research progress and future prospects. *Journal of Molecular Medicine*, 99, 619-636. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02052-8>

Müller, L., & Lange, C. (2017). Neuroimaging in psychotic depression: A systematic review of structural and functional alterations. *Psychiatria Danubina*, 27(Suppl. 1), 235-240.

O'Connor, S., & Agius, M. (2017). A systematic review of structural and functional MRI differences between psychotic and nonpsychotic depression. *Psychiatria Danubina*, 27(Suppl. 1), 241-247.

Oliva, V., Possidente, C., De Prisco, M., Fico, G., Anmella, G., Hidalgo-Mazzei, D., ... & Serretti, A. (2024). Pharmacological treatments for psychotic depression: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 11(3), 210-220. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(24\)00006-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(24)00006-3)

Østergaard, S. D., Meyers, B. S., Flint, A. J., Mulsant, B. H., Whyte, E. M., Ulbricht, C. M., ... & STOP-PD Study Group. (2014). Measuring psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(3), 211-220. <https://doi.org/10.1111/acps.12165>

Oudega, M. L., van der Werf, Y. D., Dols, A., Wattjes, M. P., Barkhof, F., Bouckaert, F., Vandenbulcke, M., De Winter, F.-L., Sienaert, P., Eikelenboom, P., Stek, M. L., van den Heuvel, O. A., Emsell, L., Rhebergen, D., & van Exel, E. (2019). Exploring resting state connectivity in patients with psychotic depression. *PLOS ONE*, 14(1), e0209908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209908>

Paljärvi, T., Tiihonen, J., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Fazel, S., & Taipale, H. (2023a). Mortality in psychotic depression: 18-year follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*, 222(1), 37-43. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.140>

Paljärvi, T., Tiihonen, J., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Fazel, S., & Taipale, H. (2023b). Psychotic depression and deaths due to suicide. *Journal of Affective Disorders*, 321, 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.035>

Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained? *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1195-1203. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1195>

Parker, G., Fink, M., Shorter, E., Taylor, M. A., Akiskal, H., Berrios, G., ... & Swartz, C. (2010). Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 745-747. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101525>

Rodriguez, V. (2021). Environmental Risk Factors in Bipolar Disorder and Psychotic Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 47(4), 959-974. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa197>

Rothschild, A. J., Winer, J., Flint, A. J., Mulsant, B. H., Whyte, E. M., Heo, M., ... & Meyers, B. S. (2008). Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(8), 1293-1296. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0813>

Rothschild, A. J. (2009). *Clinical manual for diagnosis and treatment of psychotic depression*. American Psychiatric Publishing, Inc.

Rothschild, A. J. (s.f.). (2013). Challenges in the Treatment of Major Depressive Disorder with Psychotic Features. University of Massachusetts Medical School and UMass Memorial HealthCare. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt046>

Schatzberg, A. F., & Rothschild, A. J. (1992). Psychotic (delusional) major

- depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV?. *The American Journal of Psychiatry*, 149(6), 733-745. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.6.733>
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 35(6), 773-782. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>
- Tellenbach, H. (2013). *Melancholie: Problemgeschichte endogenität typologie pathogenese klinik*. Springer-Verlag.
- Valerio, M. P., Lomastro, J., Igoa, A., & Martino, D. J. (2023). Clinical characteristics of melancholic and non melancholic depressions. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 211(3), 248-252. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000001616>
- Vazquez, G., Dines, M., Bamondez, P., Grasso, V., Hernandorena, C., & Cetkovich-Bakmas, M. (2026). Combination pharmacotherapy in psychotic depression: A systematic review and pairwise meta-analysis of randomized trials. *Journal of affective disorders*, 413, 122253. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.122253>
- Van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, 15(2), 118-124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Voineskos, A. N., Mulsant, B. H., Dickie, E. W., Neufeld, N. H., Rothchild, A. J., Whyte, E. M., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Hoptman, M. J., Lerch, J. P., & Flint, A. J. (2020). Effects of antipsychotic medication on brain structure in patients with major depressive disorder and psychotic features: Neuroimaging findings in the context of a randomized placebo-controlled clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 689-699. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0036>
- Zalpur, I. (2016). Does psychosis increase the risk of suicide in patients with major depression? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 198, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.035>
- Zaninotto, L., Guglielmo, R., Calati, R., Ioime, L., Camardese, G., Janiri, L., Bria, P., & Serretti, A. (2015). Cognitive markers of psychotic unipolar depression: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, 174, 580-588. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.027>