

José Luis Ayuso Gutiérrez*

La depresión en la tercera edad

- Introducción
- Epidemiología
- Etiopatogenia
- Cuadro clínico
- Pronóstico
- Tratamiento
- Conclusiones

* Catedrático de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid, España.
Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica.
E-mail: ayusogutierrez@gmail.com

LA ENFERMEDAD depresiva en la edad senil constituye un importante problema de salud mental por su magnitud, dado que es la alteración psiquiátrica más prevalente en este grupo de edad, por el potencial de gravedad que conlleva un elevado riesgo de suicidio, y por las dificultades que puede ofrecer para su correcta identificación.

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud ⁽¹⁾ la expectativa de vida ha experimentado un incremento paulatino en el transcurso de los últimos 25 años de forma que en la actualidad la población de 65 o más años supera el 15% en un buen número de países. En España, según el censo de 2001 ⁽²⁾, alcanza ya el 17% de la población total. Se estima, asimismo, que para el año 2020 este porcentaje seguirá ascendiendo en todos los países llegando a situarse en Europa en torno al 25% de la población.

Paralelamente al incremento de la población de la tercera edad los estudios epidemiológicos ⁽³⁾ han identificado un aumento significativo en la tasa de síntomas depresivos en el grupo poblacional de los mayores de 65 años, dato que justifica considerar a este sector etario como particularmente vulnerable para la enfermedad depresiva.

Desde la perspectiva nosológica la ubicación de la depresión senil en las clasificaciones de los trastornos mentales ha experimentado cambios relevantes. EMILIO KRAEPELIN ⁽⁴⁾ en la quinta edición de su tratado incluyó a la *Melancolía Involutiva* como una entidad clínica independiente dentro de las psicosis seniles o involutivas. La justificación teórica para escindir este grupo de trastornos está basada en que “aparecen en un periodo de la vida donde la esclerosis tiene su inicio”, factor que, además, estaría implicado en su pronóstico más desfavorable ⁽⁵⁾.

En 1907 DREYFUS ⁽⁶⁾, alumno del propio Kraepelin, publicó “*Die Melancholie. Ein Zustandbsbild des manisch-depressiven Irreseins*”, en el cual afirma que no existen diferencias entre la historia natural de la melancolía involutiva y la depresión en el adulto joven, porque la mayor parte de las depresiones involutivas consignadas en el material clínico de Kraepelin habían sufrido anteriormente otros episodios afectivos. Aceptando esta crítica, KRAEPELIN incluyó de nuevo, en la octava edición de

su obra, a la melancolía involutiva en el ámbito de la “locura maniaco-depresiva”.

A pesar de esta evolución en el criterio nosológico kraepeliniano, este síndrome siguió figurando ampliamente en los tratados de psiquiatría y en las clasificaciones de las enfermedades mentales hasta 1974, año de la publicación de la 9ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades donde se suprime la rúbrica depresión involutiva.

Desafortunadamente, la depresión senil no recibe la atención que merece por su magnitud y trascendencia. Así, en un estudio realizado en tres residencias de ancianos de la provincia de Madrid, los médicos de estas instituciones únicamente identificaron el 15% de los pacientes depresivos⁽⁷⁾, dato que coincide con otros estudios que muestran que sólo un escaso porcentaje de ancianos con depresión recibe un tratamiento adecuado. Incluso en los pacientes diagnosticados adecuadamente por el médico de atención primaria, que es el primer interlocutor del anciano con alteraciones del ánimo, menos de la mitad de los pacientes correctamente identificados reciben un tratamiento antidepressivo, tratamiento que muy frecuentemente es inapropiado por la inadecuada posología o por la duración insuficiente.

¿A qué se debe esta baja identificación de la enfermedad depresiva en el ámbito de la atención primaria? Probablemente, un factor importante que interfiere negativamente en la decisión diagnóstica es la creencia, muy extendida, no sólo en la comunidad sino también entre la profesión médica, de considerar a la depresión en la edad avanzada como la consecuencia lógica del envejecimiento, creencia que en absoluto es respaldada por los datos clínicos y epidemiológicos. Por otra parte, es preciso tener en cuenta las dificultades inherentes al proceso diagnóstico que presenta el paciente depresivo senescente que en la mayoría de los casos acude al médico no psiquiatra mostrando un cuadro primordialmente basado en quejas físicas lo que facilita la errónea adscripción de los síntomas a un cuadro somático intercurrente.

Antes de revisar los estudios epidemiológicos de la depresión geriátrica, es preciso considerar algunos de los problemas metodológicos que se plantean. Varias de las investigaciones publicadas se han realizado con muestras reducidas o en poblaciones con una edad media muy inferior a la edad típica que presentan los pacientes que acuden a los servicios geriátricos. Por otra parte, los criterios diagnósticos operativos (DSM-III a DSM-IV) no parecen ser los más adecuados. El anciano puede tener dificultades para comprender y responder adecuadamente a los instrumentos de evaluación y muchos pacientes se quejan de síntomas hipocondríacos o de trastornos del sueño más que de alteraciones auténticas del humor, en virtud de limitaciones en la verbalización de los sentimientos (alexitimia).

En la tabla 1 se exponen los resultados de los principales estudios epidemiológicos comunitarios llevados a cabo en la población senil. Mientras el síndrome completo de la depresión mayor según el DSM-IV es poco común en la edad avanzada, se ha encontrado que el 9,9-23,2% de los ancianos residentes que viven en la comunidad tienen depresión subsindrómica o síntomas depresivos que no cumplen la totalidad de los criterios diagnósticos. Las consecuencias de este cuadro (no asumido por los sistemas nosológicos actuales) sobre el bienestar y la incapacidad que generan son idénticas a las observadas en el trastorno depresivo mayor⁽⁸⁾. Además, en los varones se incrementan las tasas de mortalidad⁽⁹⁾ y constituyen una situación de riesgo para el desarrollo ulterior de un trastorno afectivo completo. En un estudio diseñado recientemente en una población de más de 60 años valorada con el *Geriatric Mental State Examination*⁽¹⁰⁾, se ha demostrado que los pacientes con depresión subsindrómica, comparados con los controles no deprimidos, tienen mayor frecuencia de déficit cognoscitivo y de valores indicativos de un inferior estatus mental, físico y funcional.

Ambos aspectos (la elevada prevalencia de la depresión subsindrómica y las consecuencias desfavorables sobre el paciente) hacen claramente insuficiente y criticable la nosología actual en el ámbito de la depresión geriátrica. Es más, ni el trastorno depresivo menor incluido en el apéndice de la DSM-IV-TR es fácilmente aplicable en este grupo de edad.

Uno de los estudios más ambiciosos, el Epidemiological Catchment Area Study ⁽¹¹⁾, encontró que el 15% de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad presentaban síntomas depresivos, pero sólo el 1-2% de ellos fue diagnosticado como depresión mayor.

Resultados similares surgen del estudio EURODEP ⁽¹²⁾ que se puso en marcha con el objetivo de estudiar la prevalencia de los trastornos depresivos en Europa (nueve países) en personas mayores de 65 años. En conjunto, la prevalencia de la depresión menor es bastante más elevada (media, 10,2%) que la depresión mayor (media, 1,8%).

Un estudio finlandés ⁽¹³⁾ basado en una amplia población senil procedente de una zona semiindustrializada, evaluada con una entrevista clínica, encontró una prevalencia de depresión mayor de 3,7% y de un 23,2% para la depresión menor.

En España, LOBO *et al.* ⁽¹⁴⁾, en el estudio de Zaragoza cifran en un 1% la prevalencia de la Depresión Mayor (según los criterios DSM-III-R) y en 9,9% los subcasos de depresión, en una muestra de 1.080 personas valoradas con el *Geriatric Mental Schedule*, instrumento validado en español.

En Holanda, BEEKMAN *et al.* ⁽¹⁵⁾ sobre un tamaño muestral de 3.056 ancianos han encontrado una prevalencia del 2% para el trastorno depresivo mayor y un 12,9% para la sintomatología depresiva que no alcanza a cumplir los criterios de dicha categoría nosológica.

Un meta-análisis ⁽¹⁶⁾ de 10 estudios epidemiológicos sobre depresión senil realizados en zonas urbanas y rurales de la República Popular China arroja una prevalencia global de depresión de 3,86%, siendo 14,81% la tasa de "ánimo depresivo", datos que reflejan la misma tendencia observada en países occidentales.

Finalmente, COPELAND ⁽¹⁷⁾ ha comparado los datos sobre prevalencia depresiva en la población geriátrica de Nueva York y Liverpool obtenidos en dos estudios con igual metodología. Los resultados no difieren ostensiblemente: 16,2% de prevalencia total en Nueva York (depresión mayor, 1,8%; depresión menor, 14,4%) y 11,2 de prevalencia total en Liverpool (depresión mayor, 2,9%; depresión menor, 8,3%).

TABLA I**Estudios comunitarios de prevalencia depresiva en poblaciones de más de 65 años**

Estudio	Depresión mayor (%)	Depresión subsindrómica (%)
Copeland <i>et al.</i> , 1987 (Nueva York)	1,8	14,4
Copeland <i>et al.</i> , 1987 (Liverpool)	2,9	8,3
Kivela <i>et al.</i> , 1988 (Finlandia)	3,7	23,2
E,C,A, 1984 (USA)	1,2	15
Copeland <i>et al.</i> , 1999 (9 países)	1,8	10,2
Beekman <i>et al.</i> , 1995 (Amsterdam)	2	12,9
Lobo <i>et al.</i> , 1995 (Zaragoza)	1	9,9
Chen <i>et al.</i> , 1999 (China)	3,8	14,8

El detenerse en cifras obtenidas en estudios comunitarios supone un sesgo importante, pues se obvia a la población de mayor riesgo, constituida por aquellos ancianos atendidos tanto en atención primaria como en centros hospitalarios y los que viven en asilos y en residencias geriátricas.

Se estima que el 12% de los sujetos de más de 65 años atendidos en los centros de salud de Pittsburgh (Estados Unidos) ⁽¹⁸⁾ presentan un episodio depresivo mayor que cumple con los requisitos diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-III-R), mientras que el 20% muestra síntomas depresivos significativos que reducen sustancialmente la calidad de vida y facilitan el desarrollo de un cuadro depresivo más florido.

En el ámbito del hospital general, la depresión es un hallazgo muy frecuente. Se ha comunicado ⁽¹⁹⁾ una prevalencia del 10-45% en pacientes de más de 65 años, hospitalizados por motivos médicos, siendo los diagnósticos médicos más frecuentes los síndromes neoplásicos y las enfermedades cardiovasculares.

Finalmente, las tasas más altas de trastornos depresivos se encuentran entre los ancianos que están internados en residencias psiquiátricas, llegando a alcanzarse entre residentes de estas instituciones según un

estudio detallado: 20% de depresión mayor, con criterios DSM-III-R, y 30% de disforia ⁽²⁰⁾.

En relación con el género, prácticamente todos los estudios comunitarios muestran unas tasas más elevadas de depresión mayor y de síntomas depresivos en mujeres que en varones, siendo en algunos trabajos epidemiológicos la prevalencia de depresión en mujeres de más de 60 años el doble que la de los hombres del mismo grupo de edad ⁽²¹⁾. Estos datos reflejan la misma tendencia que se registra en la distribución de la depresión en la población general.

ETIOPATOGENIA

Las depresiones de la tercera edad obedecen a los mismos factores etiopatogénicos (neurobiológicos, genéticos y psicosociales) que condicionan los trastornos del humor en otros grupos de edad. Sin embargo, ofrecen matices específicos con un mayor peso de los precipitantes psicosociales y somáticos. Los factores más relevantes son los acontecimientos vitales estresantes, falta de soporte social y la enfermedad física.

Genética

Se ha postulado que la heredabilidad es menor que en poblaciones más jóvenes ⁽²²⁾ aunque no se dispone de mucha información. Sin embargo, muy recientemente se considera que las variaciones de los genes que modulan el sistema serotoninérgico pueden constituir factores de riesgo para la depresión geriátrica. Por ejemplo, los datos bien conocidos sobre el papel del polimorfismo funcional de la región promotora del gen que codifica el transportador de la serotonina modificando la asociación entre sucesos vitales estresantes y depresión en la infancia y en la edad adulta, se ha podido comprobar también en la tercera edad. Asimismo, el riesgo de depresión en el anciano está modificado por el polimorfismo del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ⁽²³⁾. En otra investigación con 684 gemelos de avanzada edad en los que se ha estudiado la influencia de 11 polimorfismos en 7 genes involucrados en el sistema serotoninérgico sobre el nivel medio de la sintomatología depresiva, se ha encontrado una asociación entre las variaciones de los genes responsa-

bles de la síntesis (TPH) y la degradación (MAO-A) de la serotonina y la sintomatología depresiva⁽²⁴⁾. Estas investigaciones sugieren que los factores genéticos en la depresión no son menos importantes en la tercera edad que en otras etapas de la vida.

Neurobiología

Uno de los hallazgos de las técnicas de neuroimagen que más ha aportado al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión, ha sido el estudio de las alteraciones neurofisiológicas de los pacientes con depresión mayor de inicio tardío (primer episodio después de los 55 años). En un estudio con tomografía computarizada se encontró dilatación de los ventrículos laterales con mayor frecuencia en ancianos con depresión de inicio tardío en relación con los pacientes de comienzo precoz⁽²⁵⁾. Se han descrito con la resonancia magnética funcional un mayor número y un mayor tamaño de señales focales hiperintensas en la sustancia blanca periventricular, lacunar y profunda del córtex y en el núcleo estriado⁽²⁶⁾. Además, en estudios anatomopatológicos *post mortem* se han encontrado alteraciones propias de una isquemia en las mismas áreas⁽²⁷⁾ y disminución del flujo sanguíneo cerebral en el PET⁽²⁷⁾. Estos hallazgos sugieren que este subgrupo de trastorno afectivo, puede ser secundario a la enfermedad cerebrovascular⁽²⁸⁾. Algunos autores postulan que el notable enlentecimiento cognoscitivo que se observa en ancianos deprimidos puede ser consecuencia de la interrupción de las conexiones axonales frontotemporales⁽²⁹⁾. Así mismo, con la resonancia magnética funcional se ha objetivado una estrecha relación entre los trastornos del humor en familiares y el número y severidad de las señales focales hiperintensas en la sustancia blanca profunda⁽³⁰⁾, que son lesiones similares, tanto en localización y morfología, a las descritas en las depresiones tardías. La diferencia es la naturaleza no vascular de estas lesiones en los trastornos afectivos de inicio temprano. Se cree que la presencia de estos hallazgos puede conferir una vulnerabilidad para los trastornos de tipo afectivo.

A este respecto, en los últimos años se ha extendido el concepto de *depresión vascular* como un subtipo dentro de la depresión geriátrica de

inicio tardío. Este tipo de depresión se caracteriza por un mayor grado discapacidad, disfunción cognoscitiva e inhibición psicomotriz.

Muy recientemente, mediante resonancia magnética de alta resolución se ha observado un mayor adelgazamiento del esplenio del cuerpo calloso en pacientes con depresión geriátrica de inicio tardío, comparados con pacientes coetáneos de inicio temprano ⁽³¹⁾. El hallazgo es relevante porque esta área se correlaciona significativamente con la memoria y la atención, funciones que están muy comprometidas en los depresivos de comienzo tardío.

Neuroquímica

Desde el punto de vista neuroquímico, durante el proceso de envejecimiento normal se producen cambios en el metabolismo de los neurotransmisores y en la actividad enzimática implicada en este metabolismo.

El sistema anticolinérgico es especialmente sensible al envejecimiento, produciéndose una reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa y cambios en los receptores muscarínicos y nicotínicos en áreas cerebrales como el córtex y el hipocampo. Así mismo, las concentraciones de dopamina en el núcleo caudado se encuentran disminuidas en las personas de más de 65 años ⁽³²⁾.

La implicación del sistema dopaminérgico en los trastornos del humor está apoyada por la frecuente comorbilidad de la depresión y la enfermedad de Parkinson.

Para la función serotoninérgica en particular, la actividad se reduce a la mitad en las personas mayores de 80 años, comparadas con los individuos con 60 años de edad ⁽³³⁾. Por otra parte, se encuentran valores bajos de triptófano en plasma dato que implica un terreno de vulnerabilidad, porque la depleción plasmática del triptófano se relaciona con las recidivas clínicas. Además, en estudios *post mortem* de cerebros humanos se han observado disminuciones en las concentraciones del ácido 5-hidroxi-indolacético, principal metabolito de la serotonina, que están relacionadas con la edad ⁽³⁴⁾.

Con respecto al sistema de neurotransmisión noradrenérgico, hay una disminución de las neuronas del locus ceruleus y una disminución en la

actividad de las dos enzimas necesarias para la síntesis de noradrenalina, la tiroxina-hidroxilasa y la dopa decarboxilasa y, como consecuencia de ello, los niveles de noradrenalina disminuyen con la edad.

La actividad de la monoamino oxidasa (MAO-B) aumenta en forma significativa con la edad. Sin embargo, la importancia biológica del incremento de actividad de la enzima es todavía un aspecto sujeto a especulación y su incremento es tan pequeño que se cree no posee importancia en el metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos.

Enfermedad somática

Los trastornos depresivos y la enfermedad física están estrechamente asociados. La depresión mayor se presenta en un 20-25% de pacientes con enfermedades somáticas. Además, a la inversa, casi el 90% de los ancianos con depresión mayor sufren al menos otra enfermedad médica asociada.

Tres parámetros, se constituyen en factores de riesgo para la depresión: la severidad de la enfermedad física, el dolor y el grado de discapacidad funcional.

Entre los principales precipitantes somáticos se encuentran las infecciones agudas, las neoplasias, las enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson, demencia de Alzheimer), los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio y la administración de radioterapia y de hormonas esteroides. Tabla 2.

TABLA 2

Enfermedades médicas que con mayor frecuencia causan depresión en el anciano

Enfermedades cardiovasculares
Accidente cerebrovascular
Déficit sensorial
Endocrinopatías
Neoplasias
Enfermedades neurológicas
Demencia
Cuadros infecciosos

Teniendo en cuenta que los rasgos neuroanatómicos y fisiológicos de las enfermedades neurológicas están bien documentados, la relación entre depresión y trastorno neurológico tiene un importante valor heurístico. En la enfermedad de Parkinson, en el 40% de los casos coexiste un diagnóstico de depresión⁽³⁵⁾. El trastorno afectivo parece ser un diagnóstico independiente y no constituye una reacción psicológica a la enfermedad. Se ha observado mayor disfunción del lóbulo frontal y mayor alteración de los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico en los pacientes con Parkinson y depresión comórbida, comparados con los enfermos que no presentan depresión⁽³⁶⁾.

En la enfermedad de Alzheimer la depresión parece estar asociada a la degeneración del locus coeruleus y de la sustancia nigra⁽³⁷⁾. Los síntomas depresivos son muy frecuentes (hasta 2/3 de los pacientes con trastornos cognoscitivos⁽³⁸⁾) pero en cambio los casos de depresión mayor sólo se observan en un 10% de los casos de enfermedad de Alzheimer.

El 20% de pacientes que sufren un accidente cerebrovascular desarrollan un episodio de depresión mayor y otro 20% un cuadro depresivo menor. Se considera que la alteración del humor es consecuencia del efecto directo del insulto vascular sobre los sistemas de neurotransmisión. El trastorno depresivo es más frecuente y presenta mayor gravedad en las lesiones del hemisferio izquierdo, particularmente en las lesiones frontales. La depresión en estos pacientes afecta no sólo a la calidad de vida sino también implica mayor riesgo de mortalidad, mayor deterioro cognoscitivo y menor grado de recuperación social y funcional. Un síntoma llamativo y frecuente es la labilidad afectiva.

El diagnóstico de una neoplasia provoca tensiones psicológicas que pueden conducir a un trastorno depresivo. Sin embargo, algunas formas de cáncer, como en los tumores de páncreas, ocasionan una depresión que no puede explicarse únicamente por factores psicológicos. En cualquier caso, el tratamiento efectivo de la depresión influye sobre el curso de la neoplasia proporcionando una mejor adaptación y una reducción de los síntomas.

La depresión puede asociarse con diversas alteraciones endocrinas. El primer lugar lo ocupa el síndrome de Cushing, caracterizado por altos niveles de glucocorticoides circulantes, llegando a afectar al 85% de estos

pacientes. En el hipotiroidismo, relativamente común en la edad avanzada, la comorbilidad depresiva es también muy elevada.

El 65% de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan síntomas depresivos y el 20% desarrollan una depresión mayor⁽³⁹⁾. Y en sentido inverso, un reciente estudio epidemiológico en sujetos (N= 10,573) de más de 60 años muestra que tras controlar otros factores de riesgo, la presencia de un episodio de depresión mayor a lo largo de la vida se asocia significativamente con un incremento del riesgo a presentar una cardiopatía isquémica siendo la probabilidad el doble de la correspondiente a los individuos sin historia de depresión (O.R. = 2.05)⁽⁴⁰⁾. Existe además una relación entre depresión, enfermedad cardiovascular y mortalidad, de forma que los síntomas depresivos predicen a largo plazo la mortalidad que sigue a un infarto del miocardio, con independencia de los factores de riesgo cardiovascular⁽⁴¹⁾.

En síntesis, existe una relación bidireccional entre enfermedades somáticas y trastornos afectivos. El proceso de enfermedad física puede actuar como desencadenante de un cuadro depresivo reactivo. Por otra parte, la depresión aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en el anciano, condicionando la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento de los procesos médicos, implicando una mayor discapacidad funcional, mayor uso de servicios sanitarios y la disminución de la efectividad de las medidas de rehabilitación de la enfermedad somática.

Factores psicosociales

El episodio depresivo en la edad senil, por lo general, se produce por la combinación de factores de vulnerabilidad y acontecimientos vitales adversos desencadenantes, como ocurre con la depresión en cualquier otra etapa de la existencia.

Los acontecimientos vitales precipitantes se observan con una frecuencia similar a la de otros grupos etéreos, aunque la frecuencia de los diversos contenidos adversos es diferente entre los individuos de edad avanzada. Tabla 3.

Los más relevantes factores estresantes con poder depresógeno en el anciano son el fallecimiento de un ser querido, los problemas graves de salud y las crisis económicas.

El duelo es sin duda el acontecimiento vital más claramente implicada en la precipitación de la depresión en el anciano. El clásico estudio de Clayton ⁽⁴²⁾ demostró que el 35% de los viudos/viudas cumplían criterios de depresión mayor un mes después de la muerte del cónyuge, 25% a los 4 meses y 17% al cabo del primer año de viudez. Asimismo, en una amplia muestra epidemiológica de población de mayor de 70 años se observó que el duelo por el fallecimiento del cónyuge estaba asociado con un incremento del trastorno depresivo nueve veces mayor que la morbilidad depresiva presente en los ancianos que permanecían casados ⁽⁴³⁾.

TABLA 3

Acontecimientos adversos frecuentes en la depresión senil

Fallecimiento de un familiar
Jubilación
Enfermedad física aguda
Enfermedad de una persona significativa
Ingreso en una residencia de ancianos
Crisis financiera importante
Interacciones negativas con familiares o amigos
Pérdida de una persona significativa

Otras situaciones psicosociales depresógenas frecuentes en esta edad son la jubilación, una pérdida de índole económica o de estatus social y prestigio, el rechazo familiar, la situación económica precaria, el impacto psicológico de los trastornos somáticos invalidantes y las enfermedades en el círculo familiar.

Diversos estudios han demostrado que el grado de apoyo social está inversamente asociado a la depresión senil, dado que constituye un amortiguador del impacto de los factores psicosociales estresantes. Sin embargo, es preciso tener en cuenta, que la percepción adecuada de los apoyos sociales es mucho más importante que su número. Aunque las personas mayores tienden a tener menos apoyos sociales que los jóvenes (generalmente por la viudedad), la percepción adecuada de tales apoyos tiende a ser más elevada.

CUADRO CLÍNICO

La identificación de la depresión en el anciano parece ser más difícil que en pacientes más jóvenes porque con el avance de la edad los síntomas son menos característicos de un episodio depresivo. El diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico y se basa en la anamnesis y en la exploración del paciente para identificar los síntomas depresivos.

¿Es la depresión senil clínicamente diferente de la depresión en otras edades?

En la tercera edad el síndrome depresivo ofrece ciertas peculiaridades clínicas en relación con los cambios patoplásticos inducidos por el proceso de envejecimiento, peculiaridades que se reflejan ampliamente a lo largo de todo el espectro depresivo. Tabla 4.

TABLA 4

Características clínicas de la depresión senil

Síntomas somáticos
Agitación psicomotriz
Déficit cognoscitivo
Síntomas psicóticos
Mayor riesgo suicida
Peor pronóstico

La expresión clínica puede no manifestarse de forma típica mostrándose de forma incompleta o enmascarada bajo el ropaje de síntomas somáticos sin expresar tristeza o incluso negándola. En general, el anciano es más proclive a manifestar quejas somáticas difusas y cambiantes, así como síndromes neurasténicos e hipocondríacos y a minimizar los síntomas depresivos. En otros casos se trata de una acentuación de los síntomas de una enfermedad somática concomitante, pero en ocasiones, sin embargo, el paciente verbaliza su malestar vital como aburrimiento, apatía, indiferencia o apagamiento, sin que el estado de ánimo sea obligadamente vivenciado como tristeza. Tabla 5.

Los trastornos somáticos que con mayor frecuencia forman parte del espectro depresivo son las alteraciones del sueño y del apetito.

La alteración del sueño más común es el insomnio bajo cualquiera de sus modalidades: dificultad en conciliar el sueño (insomnio inicial), despertar tras unas pocas horas (insomnio medio) y despertar prematuramente (insomnio tardío), siendo ésta última variedad la más típica y frecuente en los casos severos. No sólo se altera la duración del sueño, sino también su calidad.

En general, existe proporcionalidad entre la intensidad de la alteración del apetito y la gravedad de la sintomatología del cuadro depresivo.

Entre las quejas somáticas inespecíficas la astenia es el síntoma más frecuente, seguido de la cefalea, otras algias, palpitaciones, mareos y molestias digestivas.

Dentro de los trastornos de la psicomotilidad, la agitación es más común y más severa en la depresión geriátrica, que se manifiesta como inquietud o como hiperactividad sin propósito.

La irritabilidad suele ser frecuente. Puede tratarse de un simple estado generalizado de malhumor o bien, de una clara intolerancia ante motivos nimios.

En todos los casos de morfología somática dominante en ancianos es preciso sospechar la presencia de un trastorno depresivo, especialmente cuando el enfermo refiere anhedonia, desesperanza, síntomas de ansiedad, inhibición o agitación psicomotriz y quejas de fatiga, síntomas físicos o pérdida de peso inexplicable, aunque no exprese tristeza o, incluso, la nieguen. Sin duda, la señal más temprana de depresión puede ser la anhedonia o pérdida de la capacidad para experimentar placer, felicidad o bienestar. El paciente ya no muestra interés alguno por sus ocupaciones favoritas; nada le ilusiona; nada le llama la atención.

El déficit cognositivo, que puede ser muy marcado, ha generado especial atención entre los psiquiatras geriátricos. El curso del pensamiento es lento, las ideas no fluyen, el enfermo no encuentra la palabra adecuada, la capacidad de concentración está disminuida, le cuesta mantener una conversación o seguir el tema de una película, la rememoración es pobre e imprecisa, y los contenidos son escasos y centrados habitualmente en las temáticas de fracaso, pesimismo y desesperación. Se siente inseguro, se muestra preocupado ante motivos nimios, tiende a infravalorarse y con frecuencia se autorreprocha. La presencia de quejas cognoscitivas y

de un déficit a este nivel obliga al diagnóstico diferencial con otros trastornos cognoscitivos frecuentes en esta edad, tales como la demencia vascular o la enfermedad de Alzheimer. Esta sintomatología puede llegar ser predominante y ser tan intensa que el cuadro se manifieste principalmente como un trastorno cognoscitivo, dando lugar a un cuadro de pseudodemencia depresiva o depresión con demencia.

TABLA 5

Síntomas somáticos comunes en la depresión senil.

Insomnio
Reducción del apetito
Molestias corporales (extremidades pesadas, dolores erráticos)
Síntomas viscerales (gastrointestinales, cardiovasculares)
Preocupación por los síntomas que son atribuidos a enfermedades somáticas

Según Post ⁽⁴⁴⁾ la pseudodemencia se caracteriza por la presencia de dificultades mnésicas y cognoscitivas, como queja principal, comienzo abrupto, duración corta y previa historia personal o familiar de depresión. La prevalencia de la depresión con demencia depende de si las muestras proceden de un servicio de psiquiatría o de clínica de neurología; por ejemplo, en un estudio se ha encontrado una tasa de pseudodemencia del 4% en pacientes evaluados en neurología y en otros servicios médicos ⁽⁴⁵⁾.

Constituye un tema crucial establecer correctamente el diagnóstico diferencial entre la depresión senil pseudodemencial (falsa impresión de afectación orgánica cerebral) y la demencia verdadera. Obviamente se trata de una cuestión de enorme trascendencia de cara a la intervención médica y al establecimiento de un juicio pronóstico. El diagnóstico diferencial, en aquellos pacientes donde la valoración puede resultar problemática, se facilita considerando un conjunto de datos clínicos. Tabla 6.

El comienzo de la depresión es típicamente agudo y reciente, mientras que en la demencia es insidioso. A través de la historia clínica podemos comprobar cómo en la depresión pseudodemencial hasta el momento de

la aparición de los síntomas depresivos no hubo realmente un descenso significativo de las aptitudes o de la memoria. En la depresión, el paciente sufre inefablemente mientras en la demencia las emociones suelen estar apagadas. La ejecución de las pruebas de rendimiento intelectual puede mostrar resultados inconsistentes con una sorprendente conservación de algunas tareas mientras que en la demencia se observa mayor uniformidad en el compromiso de las funciones cognoscitivas y ejecutivas. En contraste con el paciente orgánicamente deteriorado, el deprimido no intenta confabular o buscar excusas para justificar sus fracasos, sino que más bien exhibe una tendencia a contestar todas las cuestiones de forma estereotipada con un “no sé”. En general, los pacientes depresivos suelen colaborar menos en las pruebas cognoscitivas y ser más conscientes del déficit que presentan que los pacientes con demencia. Asimismo, hay características en los hallazgos neuropsicológicos en la respuesta a las tareas cognoscitivas y otra sintomatología asociada que puede orientar el diagnóstico. Finalmente, la presencia de signos corticales (afasia, apraxia) excluye el diagnóstico de pseudodemencia, en tanto que las variaciones circadianas (empeoramiento matutino y alteraciones del sueño con despertar precoz) apoyarían el diagnóstico de un cuadro depresivo.

Teniendo en cuenta que los rasgos más característicos de la pseudodemencia son la no progresión y la reversibilidad del síndrome, resulta crucial analizar los estudios sobre la evolución de este subtipo depresivo. En un estudio controlado que utilizó un análisis de supervivencia ⁽⁴⁶⁾ se encontró que el 42% de los pacientes con diagnóstico de pseudodemencia habían desarrollado demencia irreversible en el periodo de observación de 33 meses. Estos datos plantean dudas sobre la utilidad del concepto de pseudodemencia ya que puede llevar al clínico a considerar la demencia y la depresión como procesos patológicos mutuamente excluyentes. La realidad clínica demuestra que existe un grupo de pacientes con depresión mayor que también presenta rasgos de pseudodemencia y cuyo déficit cognoscitivo puede revertir con la terapia antidepresiva adecuada pero, en cambio, una amplia proporción de pacientes progresa hacia una enfermedad demencial irreversible.

TABLA 6

Características clínicas de la pseudodemencia o depresión demencial

Inicio repentino y preciso
Progresión rápida
Historia depresiva previa frecuente
Humor y comportamiento fluctuantes
Preocupación por el déficit cognoscitivo
Falta de motivación para realizar las pruebas cognoscitivas
Rendimientos variables en las pruebas neuropsicológicas
Autorreproches
Frecuentes respuestas de "no sé"
Variaciones con el ritmo circadiano
Ausencia de signos corticales (afasia, apraxia, agnosia)

Las preocupaciones hipocondríacas son frecuentes pudiendo llegar a tener consistencia delirante. Los síntomas psicóticos son más prevalentes en la depresión geriátrica, siendo frecuentes las alucinaciones auditivas y la ideación delirante de contenido paranoide e hipocondríaco, pero pueden observarse ideación delirante de culpa y delirios de negación o nihilistas, que involucran al propio cuerpo, a partes corporales o a la propia existencia (delirio de Cotard).

Importa destacar el alto riesgo de suicidio que presenta el depresivo senil, riesgo que es cuatro veces mayor que el observado en deprimidos de menor edad ⁽⁴⁷⁾. En cuatro estudios en ancianos con tentativas suicidas los porcentajes de trastorno depresivo oscilaron entre 57-93% ⁽⁴⁸⁾. En un análisis comparativo de estadísticas nacionales se observó que la tasa de suicidio en ancianos es mayor que en el resto de población en 19 de los 20 países estudiados ⁽⁴⁹⁾. En el anciano la frecuencia de suicidios consumados es mayor que en la población adulta y joven, aunque las tentativas autolíticas ocurren en menor proporción al compararlas con otros grupos de edad. Es importante señalar que hasta el 70% de los ancianos deprimidos suicidas contactaron con servicios sanitarios en el mes previo al acto suicida ⁽⁵⁰⁾, dato que sugiere que el fracaso en tratar la depresión en tales pacientes no fue debido a una actitud de rechazo a la ayuda profesional.

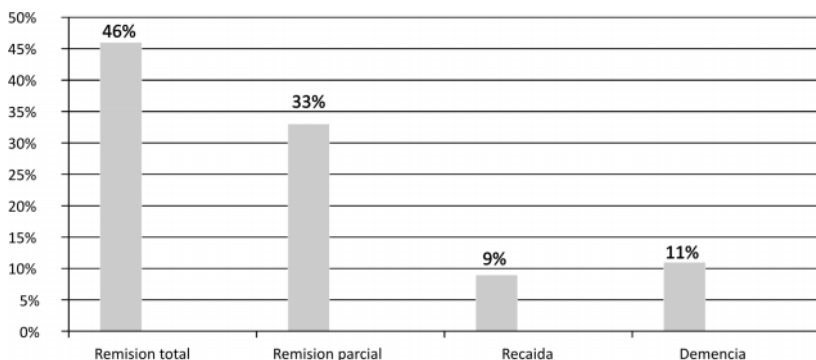
La alta prevalencia de suicidio justifica el compromiso del médico para detectar la presencia de la conducta autolítica y proceder a un tratamiento vigoroso y a una vigilancia estrecha a cargo de los familiares del enfermo.

Existe una serie de variables asociadas con un alto riesgo suicida. Entre ellas, cabe destacar, la ausencia de apoyo familiar, la mala salud física, el alcoholismo, un duelo reciente, el aislamiento social, los sentimientos de culpa, la historia de anteriores intentos suicidas, la presencia de anestesia afectiva (“sentimiento de falta de sentimiento”), el sentimiento de culpa y desesperanza, la depresión delirante, las graves perturbaciones del sueño y los síntomas físicos persistentes sin base orgánica.

PRONÓSTICO

Desde la perspectiva pronóstica, los ancianos deprimidos tienen un mayor riesgo de no recuperarse y si lo consiguen tienen mayor probabilidad de sufrir recaídas. En los estudios prospectivos se observa una peor respuesta terapéutica en relación con la depresión en otros grupos de edad⁽⁵¹⁾. En el transcurso de 33 meses, el porcentaje de remisiones totales no cobijó a la mitad de los pacientes (46,5%), persistiendo un 33% con remisión parcial, 9,5% con reaparición de nuevos episodios y un 11% de los casos desarrollaron un cuadro clínico de demencia. Figura 1.

FIGURA 1
Estudio prospectivo (33 meses) de depresivos seniles (Halloran, 1991)

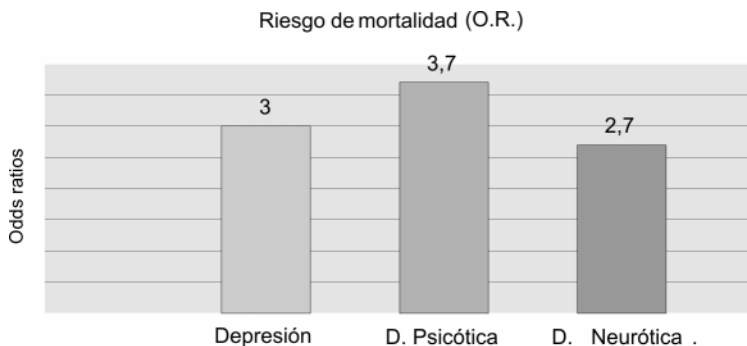


Asimismo, las tasas de mortalidad son más elevadas que las correspondientes a los controles de la misma edad en la población general ⁽⁵²⁾. No sólo por el incremento en las cifras de suicidio sino también por la mayor incidencia de enfermedades físicas, circulatorias, respiratorias y cerebrovasculares, asociación que es atribuida al deterioro de la respuesta inmunológica, a una deficiente nutrición, a la ausencia de motivación para solicitar atención médica temprana, al pobre cumplimiento de la medicación y al mayor riesgo de accidentes por el déficit cognoscitivo. Figura 2.

En la depresión geriátrica se ha observado una evolución tórpida y un peor pronóstico, así como una menor respuesta a los tratamientos en los cuadros de inicio tardío en comparación con los casos que suponen la existencia en la edad geriátrica de un trastorno de inicio en la vida adulta.

FIGURA 2.

Estudio prospectivo (4.5 años; N = 1.080) de ancianos residentes en una comunidad española. Saz et al (1999)



TRATAMIENTO

De acuerdo con un consenso entre expertos, los objetivos del tratamiento de la depresión en la tercera edad comprenden: ⁽⁵³⁾

- la reducción de los síntomas depresivos y del riesgo de recurrencias
- el incremento de la calidad de vida

- el mantenimiento de un funcionamiento independiente
- la mejoría de la salud física
- la reducción de la mortalidad por causas médicas y por suicidio

Con independencia de los factores etiológicos, la depresión senil puede responder de forma similar a las mismas intervenciones terapéuticas utilizadas en otros grupos etarios, tanto en pacientes con inicio precoz o tardío de la enfermedad, como en enfermos con ausencia de precipitantes como en los casos asociados a una situación de duelo, a un accidente cerebrovascular, a la enfermedad de Parkinson o a otra enfermedad somática.

El tratamiento del depresivo senil debe llevarse a cabo utilizando como marco de referencia una serie de requisitos:

- La necesidad de contar con una molécula de alta eficacia terapéutica porque la tendencia a un peor pronóstico exige instaurar un tratamiento enérgico temprano.
- El fármaco debe poseer un perfil favorable de efectos secundarios dada la mayor sensibilidad que ofrece el paciente de edad avanzada.
- Tener en mente los cambios farmacocinéticos propios del envejecimiento.
- Evitar la polifarmacia para disminuir las complicaciones generadas por la interacción farmacológica.

En principio, cualquier compuesto antidepressivo puede resultar eficaz en el tratamiento de la depresión senil. Por lo tanto, la selección de la medicación se basa primordialmente en el perfil de efectos secundarios y en el potencial de interacciones farmacológicas.

Antidepressivos tricíclicos

Respecto al empleo de los compuestos tricíclicos en la población de avanzada edad, varios ensayos controlados con placebo muestran la superioridad de la imipramina⁽⁵⁴⁾, de la amitriptilina⁽⁵⁵⁾ y de la nortriptilina⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, este grupo farmacológico es responsable de causar efectos secundarios potencialmente peligrosos en los pacientes ancianos: prolongación de la conducción cardíaca (efectos depresores cardíacos, riesgo de arritmias), hipotensión ortostática (riesgo de caídas y fracturas), efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento).

to), precipitación o agravamiento de glaucoma y efectos sedativos (somonolencia, alteraciones en la memoria y en la psicomotricidad).

Es preciso recordar que no todos los tricíclicos tienen el mismo perfil toxicológico. Por ejemplo, la nortriptilina es efectiva y bien tolerada por muchos ancianos y posee un menor potencial cardiotoxico, ocasiona menos efectos anticolinérgicos y menor riesgo de causar hipotensión ortostática comparada con otras aminas terciarias. Un estudio abierto del uso de nortriptilina en ancianos y en jóvenes no ha permitido encontrar diferencias en el riesgo de adversos efectos entre pacientes ancianos y adultos jóvenes ⁽⁵⁷⁾.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

La eficacia terapéutica de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) en la depresión geriátrica está apoyada por varios estudios abiertos y por un ensayo controlado con placebo ⁽⁵⁸⁾ en el que se comprobó que la fenelcina (dosis media: 54 mg/día) era igualmente eficaz a la nortriptilina y superior al placebo. Dado el perfil de efectos adversos que presentan los IMAO y el riesgo de crisis hipertensivas por la interacción con otros fármacos y con alimentos ricos en tiamina, su uso se reserva solamente para los casos resistentes a otros tratamientos.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

La introducción de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) ha sido especialmente significativa para los pacientes ancianos. Ha supuesto un gran avance con mayores tasas de efectividad y un buen perfil de tolerabilidad, porque comparados con los antidepresivos heterocíclicos carecen de efectos cardiovasculares, anticolinérgicos y sedativos y son menos tóxicos en sobredosis aunque originan otros efectos secundarios como náuseas, diarrea, insomnio, cefalea, ansiedad, agitación, disfunción sexual e hiponatremia. Un meta-análisis de estudios controlados doble-ciego que comparan la eficacia de los ISRS con los tricíclicos en ancianos deprimidos, muestra similar eficacia terapéutica en ambas clases de fármacos pero los efectos adversos y las tasas de abandonos son mayores con los tricíclicos aunque sin alcanzar la significación estadística ⁽⁵⁹⁾.

Con todos los ISRS se ha reportado interacciones farmacocinéticas, por lo que es necesario, prestar particular atención, en presencia de medicación concomitante, en función de los isoenzimas del sistema citocromo P450 involucradas en el metabolismo de los ISRS y de la medicación asociada. Cabe recordar que cada fármaco tiene acciones diferentes en el citocromo P450: la paroxetina y la fluoxetina son potentes inhibidores de la isoenzima 2D6 (substratos metabolizados: haloperidol, tioridazina, clozapina, nortriptilina) y la fluvoxamina del 1A2 (antipirina, propranolol, clomipramina, imipramina) y del 2C19 (benzodiazepinas, betabloqueadores, amitriptilina, clomipramina, imipramina), en tanto que la sertralina y el citalopram poseen un menor perfil de interacción farmacocinética. Tabla 7.

TABLA 7

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y perfil de inhibición del citocromo P450

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Citalopram	+	-	-	-	-
Fluoxetina	+	++	++	+++	++
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	+	+	++	+	+

Antidepresivos duales

A pesar de la utilidad y comodidad de manejo de los ISRS en el tratamiento de primera línea de la depresión senil un porcentaje importante de pacientes no responde adecuadamente a estos fármacos. En esta situación es aconsejable la utilización de los compuestos de acción dual (actividad serotoninérgica y noradrenérgica) de la nueva generación (venlafaxina, mirtazapina, duloxetina).

La venlafaxina inhibe la recaptura de serotonina a bajas dosis y de noradrenalina a partir de 150-200 mg/día con ausencia de actividad colinérgica, alfa-1-adrenérgica e histaminérgica. La superior respuesta antidepresiva de la venlafaxina frente a los ISRS, tanto en depresiones ligeras como en moderadas y graves, está documentada en 8 ensayos

doble-ciego, recogidos recientemente en un meta-análisis que mostró que el porcentaje de verdaderas remisiones es significativamente más elevado con venlafaxina ⁽⁶⁰⁾. Cabe destacar que en estos estudios se ha utilizado como criterio de eficacia no solamente el concepto de respuesta terapéutica (reducción substancial de la puntuación total de la escala de Hamilton, por ejemplo) sino el criterio más estricto y más válido para el clínico: la remisión, es decir, la recuperación total del paciente sin sintomatología residual. Esta superioridad frente a los ISRS ha sido también demostrada en ancianos depresivos resistentes al tratamiento ⁽⁶¹⁾. El perfil de efectos adversos es similar al de los ISRS careciendo también de cardiotoxicidad, con la salvedad de que se ha descrito en un porcentaje reducido de pacientes un incremento moderado de las cifras de tensión arterial lo que obliga a monitorizarlas, especialmente en pacientes cardíacos o hipertensos. Finalmente, la venlafaxina no plantea problemas de interacción con los psicofármacos habituales ni con fármacos comunes (digital, dicumarol) por la reducida o nula capacidad de inhibir las diversas isoenzimas del citocromo P450.

La mirtazapina, es una molécula que bloquea los adrenorreceptores presinápticos alfa-2, incrementando, por tanto, la liberación de noradrenalina y serotonina, y ha resultado útil en el tratamiento de la depresión en los adultos mayores, a pesar de presentar cierto potencial anticolinérgico. Su efecto hipnótico, sedativo y estimulador del apetito puede hacerla indicada en varios casos. En un estudio comparativo, en ancianos, durante 6 semanas, controlado con placebo, se mostró superior a la trazodona ⁽⁶²⁾.

La duloxetina, el más reciente de los compuestos de acción doble, serotoninérgica y noradrenérgica, parece también ser una buena alternativa para la depresión geriátrica. En un reciente estudio controlado con placebo, llevado a cabo con una amplia muestra de ancianos con depresión mayor recurrente, se ha comprobado no sólo una diferencia significativa frente al placebo en la reducción de los valores de la escala de Hamilton sino también una mejoría cognoscitiva y una reducción substancial de los valores de una escala de dolor ⁽⁶³⁾. El perfil de efectos adversos es similar al de los ISRS pero es necesario tener en cuenta la posibilidad de incremento de las cifras de tensión arterial.

Terapia electroconvulsiva

La evidencia sobre la eficacia del tratamiento electroconvulsivo (TEC) es abrumadora, en especial en las formas más severas y, especialmente, si se observan síntomas delirantes. La eficacia es, al menos, similar a la obtenida en pacientes jóvenes. Los resultados de un meta-análisis que incluyó 14 estudios con 1.025 pacientes depresivos ancianos tratados con TEC muestran que el 62% obtuvo un buen resultado y se consideró una mejoría sustancial en el 21% adicional ⁽⁶⁴⁾.

La terapia electroconvulsiva está indicada en la depresión geriátrica refractaria al tratamiento farmacológico, en pacientes con alto riesgo suicida, en casos de inanición o desnutrición severa y en pacientes que reciben anticoagulantes que pueden interaccionar adversamente con los antidepresivos.

Es necesario mantener la medicación antidepresiva después de la aplicación del TEC.

El perfil de seguridad de la TEC es sorprendentemente bueno. Los pacientes cardiovasculares pueden requerir especial monitoreo. La TEC está contraindicada en pacientes con isquemia aguda de miocardio o con arritmia cardíaca. En los depresivos que reciben fármacos colinomiméticos es necesario suprimir esta medicación porque interfiere con los relajantes musculares.

Terapia cognoscitiva

La eficacia de la terapia cognoscitiva y de la cognitivo-conductual está bien establecida en los adultos jóvenes pero estas técnicas se utilizan menos frecuentemente en los ancianos con depresión, aunque también han resultado eficaces. A este respecto, en una revisión de estas intervenciones psicológicas se ha observado que las recuperaciones en los ancianos son comparables a las observadas en los jóvenes, aun cuando se requiere de un lapso mayor en los ancianos ⁽⁶⁵⁾.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad depresiva en la edad senil constituye un importante problema de salud mental por su mayor gravedad, su elevado riesgo de suicidio y las dificultades que puede ofrecer para su correcta identificación.

2. La depresión en el anciano tiene una etiología multifactorial similar al trastorno afectivo presente en otros grupos de edad desempeñando un papel relevante los cambios normales en el sistema nervioso central asociados al envejecimiento.
3. En la tercera edad, el síndrome depresivo ofrece algunas peculiaridades clínicas relacionadas con los cambios patoplásticos inducidos por el proceso de envejecimiento, ocupando un lugar preferente los síntomas somáticos.
4. La coexistencia de depresión y enfermedad física agrava el pronóstico de ambas entidades en términos de sufrimiento individual, morbilidad y mortalidad.
5. El anciano deprimido presenta un alto riesgo de suicidio, que es cuatro veces mayor al observado en pacientes deprimidos de menor edad.
6. La depresión senil responde en forma similar a las mismas intervenciones terapéuticas utilizadas en otros grupos erarios.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. World Health Organization. The world health report 1998. WHO, Geneve, 1998.
2. Censo de Población y viviendas 2001. INE. Instituto Nacional de Estadística. Madrid, 2001.
3. Kessler KC, Foster C, Webster PS. The relationship between age and depressive symptoms in two national surveys. *Psychol Aging*. 1992; 7: 119-126.
4. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Fünfte, vollständig umgearbeitete Auflage. Barth Verlag, Leipzig 1896.
5. Berríos GE. A conceptual history in the nineteenth century. En: Copeland JRM, Abou-Saleh MY, Blazer DG (eds.). *Principles and practice of geriatric psychiatry*. Chichester, John Wiley and Sons, 2002.
6. Dreyfus GL. Melancholie, ein Zustandsbild des manisch-depressiven Irreseins. Mit einem Vorwort von E. Kraepelin. Jena, 1907.
7. Fernández San Martín MJ. *La depresión en la tercera edad*. Un estudio en residencias de ancianos. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 1994.
8. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999; 174: 307-311.
9. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (10): 889-895.

10. Chuan SK, Kumar R, Matthew N, Heok KE, Pin NT. Subsyndromal depression in old age: clinical significance and impact in a multi-ethnic community sample of elderly Singaporeans. *Int Psychogeriatr*. 2007; 21: 1-13.
11. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE 3rd, Leaf PJ, Orvaschel H, Anthony JC, Boyd JH, Burke JD Jr, Kramer M, et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41 (10): 959-967.
12. Copeland JR, Beekman AT, Dewey ME, Hooijer C, Jordan A, Lawlor BA, Lobo A, et al. Depression in Europe. Geographical distribution among older people. *Br J Psychiatry*. 1999 Sep; 175: 290.
13. Kivelä SL, Pahlkala K, Laippala P. Prevalence of depression in an elderly population in Finland. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 78 (4): 401-404.
14. Lobo A, Saz P, Marcos G, DÍa JL, De-la-Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52 (6): 497-506.
15. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord*. 1995; 24; 36 (1-2): 65-75.
16. Chen R, Hu Z, Qin X, Xu X, Copeland JR. A community-based study of depression in older people in Hefei, China—the GMS-AGECAT prevalence, case validation and socio-economic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19 (5): 407-413.
17. Copeland JR, Gurland BJ, Dewey ME, Kelleher MJ, Smith AM, Davidson IA. Is there more dementia, depression and neurosis in New York? A comparative study of the elderly in New York and London using the computer diagnosis AGE-CAT. *Br J Psychiatry*. 1987; 151:466-473.
18. Schulberg HC, Madonia MJ, Block MR, Coulehan JL, Scott CP, Rodriguez E, Black A. Major depression in primary care practice. Clinical characteristics and treatment implications. *Psychosomatics*. 1995; 36 (2): 129-137.
19. Rapp SR, Parisi SA, Walsh DA. Psychological dysfunction and physical health among elderly medical inpatients. *J Consult Clin Psychol*. 1988; 56: 851-855.
20. Katz IR, Lecher ER, Kleban M. Clinical features of depression in a nursing home. *Int Psychogeriatr*. 1989; 1: 5-15.
21. Barry KL, Fleming MF, Manwell LB, Copeland LA, Appel S. Prevalence of factors associated with current and lifetime depression in older adult primary care patients. *Fam Med*. 1998; 30 (5): 366-371.
22. Baron M, Klotz J, Mendlewicz J, Rainer J. Multiple-threshold transmission of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Jan; 38 (1): 79-84.
23. Kim JM, Sten P, Kim YH, Yoon JS. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*. Sep, 2007; 62 (5): 423-428.

24. Christiansen L, Tan Q, Lachina M, Bathum L, Kruse L, McGue M, Christensen K. Candidate Gene Polymorphisms in the Serotonergic Pathway: Influence on Depression Symptomatology in an Elderly Population. *Biological Psychiatry*. 2007; 61, 2: 223-230.
25. Jacoby RJ, Levy R. Computed tomography in the elderly. 3. Affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1980; 136: 270-275.
26. Krishnan KRR, McDonald WM, Escolana PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry*; 1992; 49: 553-337.
27. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RJ, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, II: Postmortem pathological correlations. *Stroke*. 1986; 17: 1090-1097.
28. Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: Their incidence and functional correlates. *Eur Neurol*. 1989; 29: 164-168.
29. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry*. 2001; 8 (49): 803-806.
30. Bearden CE, Hoffman KM, Canon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001; 3: 106-150.
31. Ballmaier M, Kumar A, Elderkin-Thompson V, Narr KL, Luders E, Thompson P, et al. Mapping Callosal Morphology in Early- and Late-Onset Elderly Depression: An Index of Distinct Changes in Cortical Connectivity. *Neuropsychopharmacology* a 22 August 2007; <http://www.nature.com/npp/journal/vaop/ncurrent/abs/1301538a.html> - aff2,
32. Gottfries CG, Karlsson I. Depression in later life. *Lundbeck*, 1997.
33. Lovestone S, Howard R. *Depression in elderly people*. London, Martin Dunitz, 1997.
34. Arranz B, Blennow K, Ekman R, Eriksson A, Mansson JE, Marcusson J. Brain monoaminergic and neuropeptidergic variations in human aging. *J Neural Transm*. 1996; 103: 101-115.
35. Mimura M. Depression and apathy in Parkinson disease. *Brain Nerve*. 2007; 59 (9): 935-942.
36. Cummings JL. Depression and Parkinson Disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992; 49 (4): 443-454.
37. Zubenko GS, Moossey J. Major depression in primary dementia. Clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol*. 1988; 45 (11): 1182-1826.
38. Burns A. Affective symptoms in Alzheimer Disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1991; 6: 371-376.
39. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. , 2003 Aug 1; 54 (3): 248-251.
40. Herbst S, Pietrzak RH, Wagner J, White WB, Petry NM. Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2007; 69 (8): 729-734.

41. Sørensen C, Brandes A, Hendricks O, Thrane J, Friis-Hasché E, Haghfelt T, Bech P. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113 (4): 627-636.
42. Clayton PJ. Bereavement and depression. *J Clin Psychiatry.* Jul, 1990; 51 (suppl): 34-38.
43. Turvey CL, Carney C, Arndt S, Wallace RB, Herzog R. Conjugal loss and syndromal depression in a sample of elders aged 70 years or older. *Am J Psychiatry.* 1999; 156 (10): 1596-1601.
44. Post F. Functional disorders. En *The psychiatry of late life.* (Editores R Levy y R Post).
45. Rabins PV. The prevalence of reversible dementia in a psychiatric hospital. *Hosp Community Psychiatry.* 1981; 32: 490-492.
46. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry.* 1993 Nov; 150 (11): 1693-1699.
47. Tobias CR, Pary R, Lippmann S. Preventing suicide in older people. *Am Fam Physician.* 1992 Apr; 45 (4): 1707-1713.
48. Katona CLE. *Depression in old age.* Chichester, Wiley, 1994.
49. Prichard C. Changes in elderly suicides in the USA and in the developed world 1947-1987. *Int J Geriatric Psychiatry;* 1992; 7: 125-134.
50. Cattell H. Suicidal behavior. En *Principles and practice of geriatric psychiatry.* Copeland, Abou-Saleh, Blazer (eds.). Chichester, Wiley & Sons, 2002.
51. Halloran E, Prentice N, Murray CL, et al. Follow-up study of depression in the elderly. *Br J Psychiatry.* 1999; 175: 252-258.
52. Saz P, Launer LJ, JL Diqm, De La C, Marcos G, Lobo A. Mortality and mental disorders in a Spanish elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999; 14 (12): 1031-1038.
53. NIH consensus conference. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA.* 1992; 268 (8): 1018-1024.
54. Cohn JB, Varga L, Lyford A. A two-center double-blind study of nomifensine, imipramine, and placebo in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1984 Apr; 45 (4 Pt 2): 68-72.
55. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Rosenthal S. Treating the depressed elderly patient: the comparative behavioral pharmacology of mianserin and amitriptyline. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1982; 32: 195-212.
56. Nair NP, Amin M, Holm P, Katona C, Klitgaard N, Ng Ying Kin NM, Kragh-Sørensen P, et al. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord.* 1995; 11; 33 (1): 1-9.
57. Kanba S, Matsumoto K, Nibuya M, Suzuki E, Kinoshita N, Shintani F, Yagi G. Nortriptyline response in elderly depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1992; 16 (3): 301-309.

-
58. Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, Friedman E, Kim OM, Welkowitz J, Chang I, *et al.* Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. *Biol Psychiatry*. 1986 Oct; 21 (12): 1155-1166.
 59. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctôt KL, Liu BA, Shulman KI, *et al.* The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 1997; 46 (3): 191-217.
 60. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 234-241.
 61. Mazeh D, Shahal B, Aviv A, Zemishlani H, Barak Y. A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22 (6): 371-375.
 62. Halikas JA. Mirtazapine versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Human Psychopharmacology*. 1995; 10: S125-S133.
 63. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 900-909.
 64. Mulsant BH, Rosen J, Thornton JE, Zubenko GS. A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Jan-Mar, 1991; 4 (1): 3-13.
 65. Koder DA, Brodaty H, Anstey KJ. Cognitive therapy for depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1996; 11: 57-61.