



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Solicitada acreditación a la Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

Esta guía de Buena Práctica Clínica en Geriatria sobre Depresión en las personas mayores ofrece la posibilidad a los distintos especialistas que forman parte de la atención clínica de los pacientes, de obtener el certificado de acreditación como curso online de la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid - SNS respondiendo correctamente al 80% de las preguntas tipo test alojadas en el sitio web **www.segg.es/depresion**.

El curso online basado en la guía de Buena Práctica Clínica en Geriatria sobre Depresión en las personas mayores tiene una duración aproximada de 40 horas y se podrá realizar desde el 20 de abril al 20 de septiembre de 2017.



DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

ACREDITACIÓN

Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

COORDINADORES

Dr. Pedro Gil Gregorio
Dr. Cecilio Álamo González

AUTORES

Dr. José Antonio López Trigo
Especialista en Geriatria
Director del Servicio de Geriatria del Hospital Quirón de Málaga.
Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.

Dr. Pedro Gil Gregorio
Geriatra Jefe Servicio Geriatria Hospital Clinico San Carlos. Madrid

Dr. Cecilio Álamo González
Catedrático de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

Dr. Luís Caballero Martínez
Psiquiatra. Jefe de Hospitales del Sur de Madrid

Dra. Laura Espín Ortiz
Residente de Psiquiatria. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Dra. Pilar García García
Farmacéutica. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares.
Madrid

Dra. Natalia Mesa Rodas
Psiquiatra. Grupo HM Hospitales. Madrid

Dra. Isabel Ramos García
Psicogeriatra. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Cristina Zaragoza Arnáez
Farmacéutica. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá de Henares.
Madrid

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-617-7873-7
Depósito Legal: M-1141-2017

ÍNDICE

Prólogo	7
Dr. José Antonio López Trigo	
Fisiopatología de la depresión	9
Dr. Cecilio Álamo González	
Dra. Pilar García García	
Dra. Cristina Zaragoza Arnáez	
Depresión y comorbilidad	29
Dr. Pedro Gil Gregorio	
Diagnóstico de la depresión en el anciano	41
Dr. Luis Caballero Martínez	
Dra. Natalia Mesa Rodas	
Psicoterapia de la depresión	55
Dra. Isabel Ramos Gracia	
Dr. Laura Espín Ortiz.	
Abordaje farmacológico de la depresión	69
Dr. Cecilio Álamo González	
Dr. Pedro Gil Gregorio	
Dra. Cristina Zaragoza Arnáez	
Dra. Pilar García García	
Algoritmos del manejo de depresión en geriatría	93
Dr. Pedro Gil Gregorio	

PRÓLOGO

La depresión forma parte de los grandes síndromes geriátricos desde que Robert L. Kane, en “Essentials of Clinical Geriatrics”, propusiera considerarle entre ellos, e incluso nos enseñara a no olvidarnos de ella, al incluirla en la conocida regla nemotécnica de las «ies» (isolation”). La depresión es una de las más frecuentes y discapacitantes situaciones de enfermedad entre la población mayor y constituye un importante problema de salud por su impacto en todas las esferas de la persona mayor.

Los trastornos del estado de ánimo y, fundamentalmente, la depresión en los mayores, tienen una prevalencia elevada, que oscila entre el 5 y el 20% en población que vive en la comunidad, entre un 11 y un 45% de los ancianos hospitalizados y hasta un 30-75% de ancianos institucionalizados, de los cuales un 12-20% corresponderían a depresiones mayores.

El diagnóstico de la depresión en las personas mayores es un tema complejo que lleva a muchos errores pues los síntomas de la depresión con frecuencia son tomados como algo «normal» en el mayor no prestándole atención suficiente. Además, los pacientes con procesos depresivos suelen tener patologías crónicas y, a veces, puede interpretarse que el trastorno del ánimo

es consecuencia únicamente de su situación o que el resto de enfermedades que padece contraindica la toma de antidepresivos por temor a los efectos secundarios que pueden producir y a las interacciones con otros medicamentos que ya está tomando.

Esta Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría sobre la Depresión en las personas mayores elaborada por un grupo de expertos que han incorporado los últimos avances en el abordaje y manejo de la depresión con el objetivo de que sirva de herramienta práctica para los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes, geriatras, médicos de residencias, médicos de atención primaria, psiquiatras y neuropsicólogos en su trabajo clínico asistencial diario.

Los autores han logrado un abordaje integral, conciso y práctico, abarcando desde la fisiopatología, prevalencia e incidencia, asociación con otras patologías crónicas prevalente en los mayores, manifestaciones clínicas y sus repercusiones sobre aspectos funcionales y en el ámbito de la vida familiar y social.

En el abordaje terapéutico, se analizan y evalúan las comorbilidades así como el conocimiento de los fármacos, las interacciones, efectos adversos y la dosis a utilizar.

Nuestra felicitación a los autores por el esfuerzo multidisciplinar para que esta guía de práctica clínica en geriatría sobre depresión cumpla con la finalidad de ser una ayuda para todos los pro-

fesionales que atienden a los mayores y conseguir un diagnóstico lo más precoz posible de la depresión y poder aplicar el tratamiento más adecuado y efectivo.

Dr. Jose Antonio Lopez Trigo

Presidente de la SEGG

Fisiopatología de la depresión

Dr. Cecilio Álamo González
Dra. Pilar García García
Dra. Cristina Zaragoza Arnáez

■ INTRODUCCIÓN

Los trastornos depresivos son entidades frecuentes, especialmente en el anciano, pero sumamente complejas. Muchas veces las denominamos depresión pero en realidad deberíamos referirnos a «depresiones» o trastornos depresivos por su heterogeneidad. Los mecanismos fisiopatológicos de la depresión tienen todavía mucho que desvelar pese a los avances recientes en estudios de neuroimagen cerebral, que nos han permitido conocer algunas de las anomalías cerebrales estructurales y funcionales de los pacientes con depresión. Además, día a día se van divulgando nuevos estudios genéticos en depresión, aunque de momento los resultados son insuficientes. La introducción de antidepresivos a partir de la década de los años 50 del pasado siglo ha puesto de manifiesto la importancia de los sistemas de neurotransmisión en pacientes con depresión. Con estos datos, los autores tienen distintas tendencias para abordar la fisiopatología de la depresión: algunos a través de un mecanismo único, como por ejemplo la «hipótesis serotoninérgica» de la depresión, mientras que otros lo hacen a través de hipótesis integradoras de múltiples mecanismos fisiopatológicos. A nuestro entender las hipótesis integradoras, con predominio de alguna unitaria, dependiendo del tipo de depresión, explicaría mejor la compleja fisiopatología de la depresión.

Centrándonos en el trastorno depresivo mayor, la más frecuente de las depresiones, nos encontramos una patología compleja, con disregulación del afecto, estado de ánimo, asociada a una disfunción cognitiva, alteraciones del sueño y del apetito, fatiga, anergia y anhedonia a las que pueden acompañar alteraciones metabólicas, endocrinas o inflamatorias. En la base de esta sintomatología, subyacen los factores genéticos y epigenéticos, que condicionan alteraciones de neurotransmisores y mecanismos neurohumorales, de la conectividad y funciones neuronales, que se traducen por alteraciones en el funcionalismo cerebral¹.

La complejidad de las principales funciones alteradas en la depresión, emociones, cognición, funciones ejecutivas, sueño o el apetito, presentan una neurobiología difícil de delimitar. Además, el cerebro humano es especialmente esquivo para los investigadores por su coraza ósea y por razones prácticas y éticas que hacen que la neurobiología experimental se vea limitada a pruebas no invasivas y métodos indirectos de investigación. Por otra parte, la base genética es poco específica solapándose con distintas patologías mentales y somáticas. La carencia de marcadores biológicos objetivos con los que delimitar fenotipos precisos es otra importante dificultad. Por ello, podemos considerar que muchos de los datos que vamos a recoger en este trabajo solo suponen

las piezas de un «puzzle» (rompecabezas), aún no resuelto en su totalidad. Cada nueva investigación sobre las depresiones supone una nueva pieza que nos permite acercarnos a conocer la base de la sintomatología, del tratamiento y de futuras dianas terapéuticas del incompleto puzzle de las depresiones^{1,2,3}.

El conocimiento de la fisiopatología de las depresiones es complejo, pero en el anciano se enmaraña aún más. Así, existe la posibilidad de que existan diferencias entre la depresión de inicio temprano frente a la de inicio tardío, una frecuente asociación de patologías mentales, neurológicas y somáticas relacionadas con la edad, como las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer o la diabetes, que complican el cuadro fisiopatológico de las depresiones. Además, existe mucha controversia entre depresión de inicio temprano y de inicio tardío, parece que en la de inicio tardío hay una menor frecuencia de antecedentes familiares, el cuadro suele ser más grave, con mayor hipocondriasis, más delirios de tipo somático y mayor sintomatología gastrointestinal. Por el contrario, el pesimismo y las ideas suicidas fueron más frecuentes en los pacientes con depresión mayor de inicio precoz. Entre ambas parecen existir diferencias neurobiológicas, si bien estas no condicionan la respuesta al tratamiento antidepressivo⁴.

Otro problema fisiopatológico en la depresión en el anciano viene dado

por la participación, no excluyente, de mecanismos vasculares e inflamatorios, así como por la posibilidad de que la demencia sea precursora de la depresión⁵.

Comentaremos algunos de los mecanismos patogénicos subyacentes en la depresión en general y siempre que sea posible, en la depresión geriátrica en particular.

■ ASPECTOS GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS DE LA DEPRESIÓN

En líneas generales, todos poseemos una carga genética que nos hace más o menos vulnerables a diferentes factores del entorno y eventos vitales, lo que se denomina interacción genoma-ambiente. En estos casos los factores del ambiente, epigenética, entre los que destaca el estrés, pueden cambiar la expresión genética en sujetos vulnerables, modificando su fenotipo y llevando al individuo desde la salud a la enfermedad. Ante esta interacción algunos sujetos no vulnerables se adaptan, permaneciendo sanos, mientras que otros responden con patologías somáticas, asma, hipertensión, etc., o mentales. El entorno ambiental, la epigenética, hace que en los sujetos vulnerables se expresen diversos genes, que hasta el momento se encontraban silentes, que ponen en marcha la síntesis de nuevas proteínas (hormonas, factores neurotróficos, mediadores proinflamatorios, etc.) que actuando sobre sistemas celulares van a provocar respuestas

diferentes. Estas células, integradas en distintos circuitos neuronales, modifican su función, por ejemplo la plasticidad, la conectividad o la capacidad de comunicarse entre sí, lo que se va traducir por los signos clínicos característicos de la depresión (ánimos, cognitivos, conductuales, ritmos biológicos, vegetativos). La recopilación de varios de estos signos clínicos es lo que permite el diagnóstico de los diferentes trastornos psiquiátricos. Esto explica que algunos fármacos traten síntomas de forma inespecífica independientemente de cuál sea el diagnóstico. A modo de ejemplo, algunos antidepresivos pueden estar dotados de propiedades ansiolíticas y algunos

antipsicóticos de propiedades antidepresivas^{1,3} (Figura 1).

Afortunadamente, existe la «epigenética positiva», representada por la farmacoterapia, la psicoterapia o terapéuticas físicas, lo que nos permite modificar la expresión genética para sofocar o minimizar la sintomatología depresiva acercando al paciente a la normalidad. La epigenética terapéutica facilita la expresión de genes silentes protectores o enmudecería los genes despertados por el entorno ambiental patológico, como por ejemplo el estrés o las drogas. Por tanto, la genética de cada sujeto condiciona la vulnerabilidad, mientras que la epigenética am-

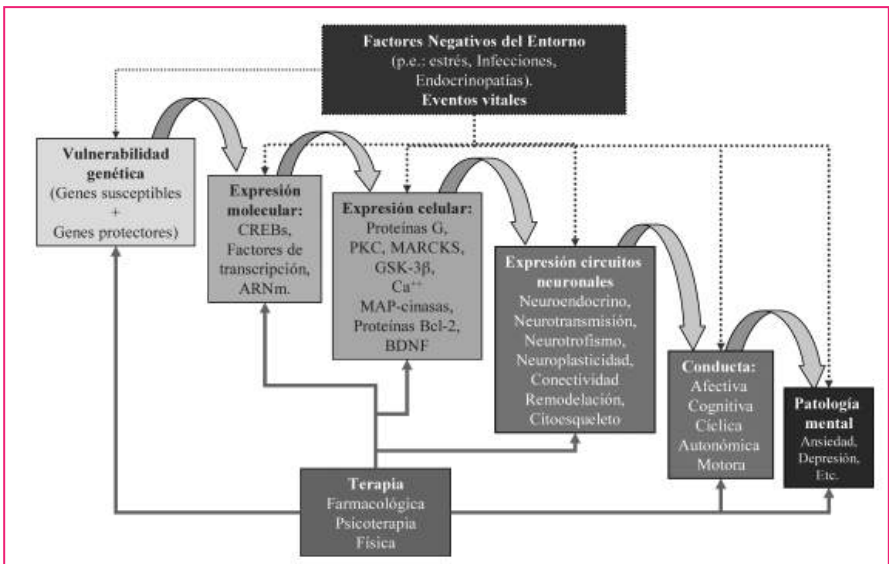


Figura 1. Secuencia de eventos que llevan a la patología mental. Los factores negativos del entorno pueden interactuar a lo largo de la cascada de eventos, mientras que los factores positivos serían terapéuticos¹.

biental la despierta y la epigenética terapéutica la mitiga, silencia o abole^{1,3,6}.

En la depresión, estudios gemelares muestran que la heredabilidad en la depresión oscila entre el 37% en estudios epidemiológicos y el 70% en estudios clínicos. Sin embargo, la carga genética de la depresión no se manifiesta con la contundencia con que lo hace en otras patologías mentales, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁷.

Pese a la impresionante cantidad de literatura existente, esta no se ha traducido por hallazgos genéticos de trascendencia. Inicialmente los estudios genéticos de la depresión se centraron en la búsqueda de genes «candidatos» (transcriptomas), en estudios de gemelos con depresión y en pacientes tratados con antidepresivos. Recientemente, la disponibilidad de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ha permitido la realización de un amplio análisis genético en más de 9.000 casos de depresión mayor, no aportan resultados suficientemente robustos y replicables para permitirnos relacionar un determinado gen con la depresión. La depresión parece estar relacionada con alteraciones de múltiples genes de efecto pequeño o expresan su heterogeneidad o la presencia de síntomas similares para diferentes enfermedades^{6,7}.

Con las reservas comentadas, los principales genes asociados con la

depresión, que han sido descubiertos a través de estos análisis, son los siguientes⁸:

Gen de la Tirosina hidroxilasa (TH), controla el paso limitante en la síntesis de catecolaminas, noradrenalina (NA) y dopamina (DA).

Genes del transportador de serotonina (SLC6A4). La menor expresión se relaciona con depresión grave y suicidio (individuos con abusos infantiles, epigenética).

El gen del CREB1 (cAMP response element binding 1) regula la expresión de factores de crecimiento como el BDNF (Brain derived neurotrophic factor) participa en la neurogénesis. Este gen es estimulado por los antidepresivos.

El gen PCLO regula una proteína implicada en la neurotransmisión monoaminérgica en el cerebro. Asociado con depresión y disregulación del eje Hipotálamo hipofiso adrenal (HHA).

El gen del receptor 5HT2A tiene funciones similares a los del transportador de 5HT y se ha detectado alterado en la depresión.

El gen del BDNF responsable de la neuroplasticidad neuronal. En heterocigotos aparece una mayor frecuencia de depresión en sujetos con abuso infantil.

Otros muchos componentes genéticos han sido estudiados pero los resultados han sido muy variables y

no siempre metodológicamente reproducibles, sobre diversos sistemas funcionales, como el del glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o sobre funciones biológicas (plasticidad, inflamación) lo que no ha permitido llegar a conclusiones claras al respecto^{6,8}.

En definitiva, pese a que la heredabilidad de la depresión no se cuestiona, los estudios genéticos sugieren que la depresión mayor tiene una genética compleja, que es poligénica, implicándose genes que codifican factores relacionados con el estrés, las monoaminas, neurotrofinas y con la señalización y función neuronal del GABA. Estos genes modifican su expresión por la interacción genoma-ambiente, motivada por diferentes eventos vitales, como por ejemplo los abusos en la infancia^{2,3,7,8}.

■ HIPOTESIS MONOAMINÉRGICA DE LA DEPRESIÓN

Durante la década de los 60 florecieron las teorías monoaminérgicas de la depresión, que postulaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión NA o 5HT y en menor medida DA, en determinadas áreas cerebrales, como causas primordiales de la sintomatología depresiva. Estas tres monoaminas están implicadas en diversos aspectos sintomatológicos de la depresión, como el humor, el estado de alerta, la motivación, la fatiga, la agitación o el retraso psicomotor. Además, todos

los antidepresivos clásicos, aumentan la tasa de monoaminas, ya sea inhibiendo la MAO (monoaminooxidasa) o su recaptación. Estos datos apoyan la hipótesis: «niveles bajos de monoaminas provocan depresión y los antidepresivos aumentan de los niveles de las mismas»^{3,9}.

Sin embargo, la depleción de monoaminas provoca depresión en sujetos con antecedentes familiares o personales tratados con antidepresivos, en forma de recaídas, pero no en sujetos sanos sin antecedentes. Además, los antidepresivos aumentan la tasa de monoaminas de forma relativamente rápida tras su administración pero la depresión no comienza a mejorar hasta pasadas 2 o más semanas y en algunas personas son ineficaces. Por otra parte, en la actualidad contamos con antidepresivos que tienen un mínimo papel sobre los mecanismos monoaminérgicos, como la agomelatina¹⁰ o la tianeptina¹¹. A nuestro entender, existen datos contrastados, que comentaremos, que indican que, si bien no se puede aplicar la exclusividad a la hipótesis monoaminérgica, sigue siendo trascendente tanto fisiopatológica como terapéuticamente en la depresión.

■ Hipótesis noradrenérgica de la depresión.

En 1965 Schildkraut, influenciado por el aumento de catecolaminas inducido por los antidepresivos clásicos postuló la «hipótesis catecolaminérgica» que

textualmente transcribimos: «*algunas depresiones, si no todas, están asociadas a un déficit absoluto o relativo de catecolaminas, particularmente noradrenalina, en receptores adrenérgicos importantes en el cerebro...*». En este sentido, en la depresión se han detectado cambios en la neurotransmisión NA que apoyan esta teoría (Fig 2). Así, la síntesis NA esta disminuida por hipofunción de la tirosina hidroxilasa. La menor tasa de NA en la sinapsis aumenta compensatoriamente (*Up-regulation*) el número y sensibilidad de receptores adrenérgicos-Beta postsinápticos (al menos en el 25% de depresivos) y alfa2 presinápticos. El aumento de R-alfa2 frena aún más la síntesis y liberación de NA. El déficit

cit noradrenérgico se pone de manifiesto por menos MOPEG (metabolito central de NA) en algunos pacientes deprimidos. Además, la inhibición de la tirosina hidroxilasa descompensa a los pacientes depresivos controlados. Coherentemente, los antidepresivos disminuyen esta hiperfunción alfa-2 y tanto la mianserina como la mirtazapina son antagonistas alfa-2¹².

Además, clínicamente se relaciona con las proyecciones noradrenérgicas del *locus coeruleus* a la corteza prefrontal la disfunción cognitiva, la atención, la memoria de trabajo, la capacidad ejecutiva y toma de decisiones, así como la adquisición de habilidades, mientras que el déficit noradrenérgico hipotalámico se relaciona con la sintomatolo-

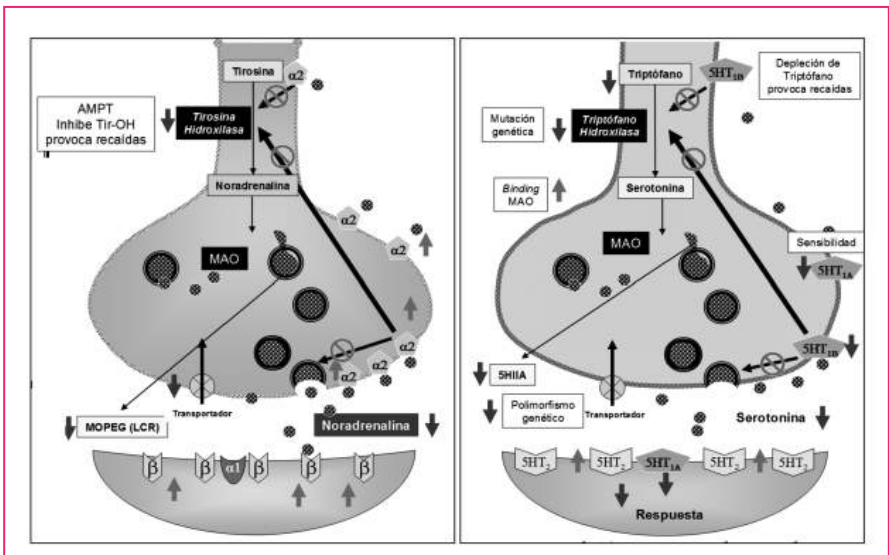


Figura 2.- Hipótesis monoaminérgica de la depresión. Principales cambios detectados en la sinapsis noradrenérgica y serotoninérgica en la depresión (ver texto)¹

gía vegetativa, con las modificaciones en el peso y apetito y en el ritmo del sueño. La fatiga física podría ser secundaria a una disfunción noradrenérgica a nivel del cerebelo, fundamental en la regulación motora del sujeto^{9,11}.

■ Hipótesis serotoninérgica de la depresión

En 1955 Bernard Brodie observó que la reserpina o la p-cloro-fenil-alanina (PCPA) disminuían los niveles de 5HT y favorecían la aparición de la depresión experimental. Este efecto era antagonizado por los antidepresivos que aumentaban la tasa de 5HT. Además, se han detectado cambios en la neurotransmisión 5HT, como una mutación genética de la triptófano hidroxilasa que disminuye la síntesis de 5HT y como consecuencia se produce una regulación al alza (*Up-regulation*) de Receptores 5HT2. Por el contrario, se produce un déficit de receptores 5HT1B presinápticos y de 5HT1A pre y postsinápticos. Otras mutaciones genéticas facilitan el déficit sináptico de 5HT, como un transportador hipofuncionante y una MAO hiperfuncionante. Además, la depleción de triptófano provoca recaídas^{11,13}(Fig.2).

Clínicamente, se relaciona la disfunción serotoninérgica de distintas zonas con síntomas depresivos. Así, la agitación o la inhibición de movimientos y pensamientos con el estriado; la anhedonia con el núcleo *accumbens*; el humor deprimido y las ideas suicidas con la disfunción de la corteza

prefrontal ventral y la amígdala; los síntomas vegetativos, las modificaciones de apetito, peso y sueño con el hipotálamo. Además, existen evidencias a favor de que la disminución de la actividad serotoninérgica cerebral aumente la vulnerabilidad para la depresión mayor^{9,11,13}.

■ Hipótesis dopaminérgica de la depresión

La dopamina está considerada como uno de los neurotransmisores implicados en la motivación y en la experiencia placentera, siendo la incapacidad de percibir el placer (anhedonia) uno de los signos más importantes de la depresión. Asimismo, los niveles de ácido homovanílico (AHV), principal metabolito de la dopamina, están disminuidos en pacientes deprimidos y en alguno de estos pacientes se ha detectado un incremento del número de receptores dopaminérgicos. Por otra parte, los IMAO o el bupropion, ambos aumentan los niveles de DA, se comportan como antidepresivos^{3,14}.

■ AMPLIFICACIÓN POSTSINÁPTICA (TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES) DE LA TEORÍA MONOAMINÉRGICA DE LA DEPRESIÓN.

La hipótesis monoaminérgica de la depresión es central pero claramente insuficiente si nos quedamos a nivel sináptico. Una hipótesis complementaria señala que la estimulación de receptores por las monoaminas pone en marcha una cadena de eventos in-

tracelulares, transducción de señales, relacionadas con la neurobiología de la depresión. Así, las monoaminas, consideradas como **primeros mensajeros**, actúan sobre los receptores, acoplados a proteínas G o a canales iónicos, que inician la transducción produciendo **segundos mensajeros** (AMPc, DAG, etc.). Estos activarían a las proteíncinasas (PK: PKA, PKC, PKCaM), los **terceros mensajeros**. Las PK fosforilizan factores de transcripción, **cuartos mensajeros**, modificándose la expresión genética celular. En pacientes deprimidos se ha detectado un déficit de respuesta del AMPc (2º mensajero) ante cantidades nor-

males de noradrenalina, lo que explica la posibilidad de un déficit funcional aminérgico con cantidades normales de aminas. Asimismo, la PKA (3º mensajero) puede estar disminuida en depresión, siendo activada por algunos antidepresivos. El CREB (*cyclic AMP response element binding*) es un factor de transcripción que tiene la capacidad de activar el complejo AP-1 (*activator protein-1*), que regula la transcripción de genes encargados de la síntesis de proteínas funcionales y estructurales fundamentales en la función neuronal. Se han detectado menores niveles de CREB en corteza cerebral de pacientes depresivos sin

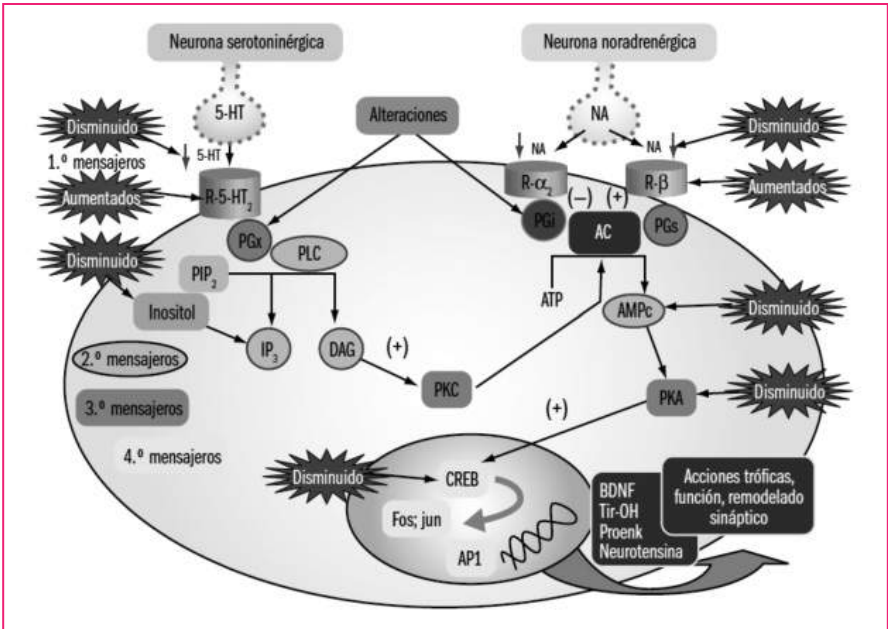


Fig. 3.-Cambios principales detectados en la transducción de señales en depresión.

tratamiento, mientras que el estrés inhibe la función del AP-1. Los antidepresivos elevan los niveles de CREB y del complejo AP-1. Esta hipótesis de la amplificación postsináptica de las monoaminas encaja con otras hipótesis de la depresión que comentaremos. Por tanto la hipótesis monoaminérgica más que situarse en el centro de su fisiopatología se puede considerar como un interruptor o iniciador de la misma^{9,11}(Fig. 3).

■ TEORÍA DE LA NEUROPLASTICIDAD VS NEURODEGENERACIÓN EN LA DEPRESIÓN

La depresión, especialmente la que cursa con estrés, se asocia con una disminución del volumen de regiones corticales y límbicas del cerebro, atrofia de neuronas y reducción del número de conexiones sinápticas, por lo que puede considerarse como un trastorno neurodegenerativo. En condiciones normales, el organismo responde con la neuroplasticidad que permite la adaptación ante las alteraciones internas y externas inducidas por el entorno. La neuroplasticidad implica desde la regulación genética a los cambios que se producen en la transducción de señales intraneuronales, modificación del número de sinapsis, variaciones en la liberación de neurotransmisores, generación, remodelado y arquitectura de neuronas y dendritas. La neuroplasticidad es necesaria para el aprendizaje y la memoria, y está relacionada con el humor, la

afectividad y las emociones^{11,13,15}.

En líneas generales, se considera que la neuroplasticidad es un equilibrio entre factores agresivos, entre los que destaca el cortisol, los aminoácidos excitatorios, especialmente el glutamato, la inflamación, entre otros, a los que se contraponen elementos protectores, como neurotrofinas. Un desequilibrio favorable a factores que disminuyen la neuroplasticidad pueden inducir a la neurodegeneración y a la depresión. Un modelo experimental y clínico fundamental para el estudio de la neuroplasticidad en contraposición con la neurodegeneración es el estrés crónico, ya que incrementa los corticosteroides, glutamato y otros factores agresivos, como la inflamación, a la vez que disminuye los factores neuroprotectores, como el BDNF. Destacamos las hipótesis que mejor engarzan con esta visión fisiopatológica de la depresión^{1,9,15}(Fig. 4).

■ Hipótesis glutamatérgica de la depresión y su relación con la neurotoxicidad

Una serie de trabajos apoyan el papel del funcionalismo glutamatérgico en la fisiopatología de la depresión. Además, este sistema podría ser una de las dianas del efecto terapéutico de algunos antidepresivos. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal en el cerebro, donde tiene una distribución amplia y ubicua, siendo fundamental para el funcionamiento cerebral. En la mayor parte de las neu-

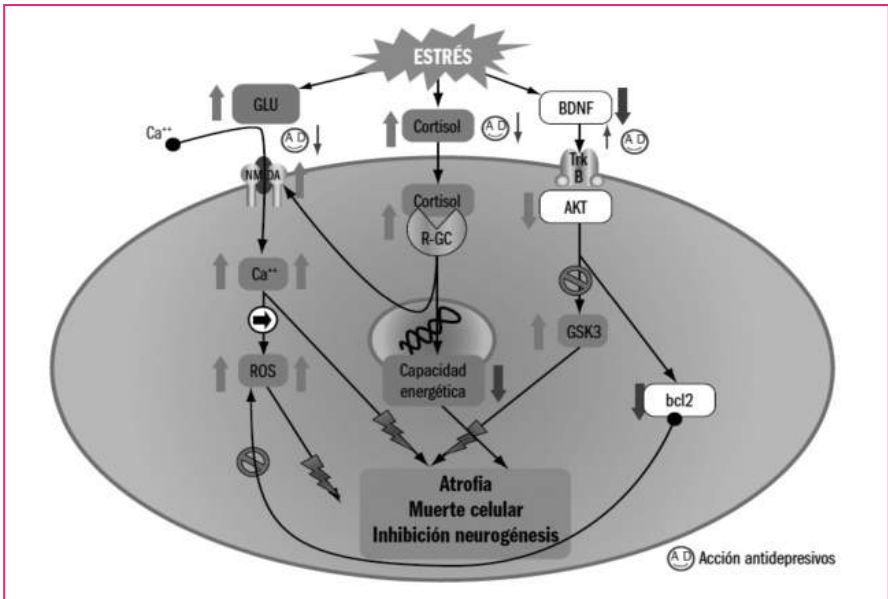


Fig. 4.- Modificaciones de factores agresivos y neuroprotectores inducidos por el estrés continuado. Efecto de los antidepresivos (ver texto).

ronas cerebrales se sintetiza glutamato y casi la totalidad de las sinapsis tienen receptores glutamatérgicos. Las neuronas glutamatérgicas proyectan sus axones desde la corteza a regiones subcorticales, tales como el *locus coeruleus*, núcleos del rafe, y sustancia *nigra*, donde modulan vías monoaminérgicas, por lo que participa en múltiples funciones que afectan a la memoria, emociones y cognición. Sin embargo, un exceso de glutamato se puede considerar un auténtico tóxico cerebral que produciría una maladaptación de la neuroplasticidad alterando la citoarquitectura y volumen cerebral, como se ha observado

por neuroimagen en pacientes deprimidos^{15,16}.

En la mayoría de modelos de estrés ambiental, en áreas límbicas y corticales, se produce un aumento de glutamato sináptico y extrasináptico, mediado por una liberación excesiva junto a una disminución de su recaptación. El exceso de glutamato, sobre todo fuera de la sinapsis, provoca una neurodegeneración de neuronas y células de glía, con un aumento desordenado de la remodelación dendrítica y disminución de las espinas sinápticas. Se produce una reducción volumétrica cerebral similar a las observadas en los pacientes deprimidos.

En estos pacientes se han encontrado niveles altos de glutamato y anomalías del R-NMDA en suicidas^{1,15,16,17}. La tianeptina, que recupera a los transportadores gliales de glutamato, único mecanismo responsable de la finalización de la actividad del glutamato en las sinapsis excitadoras, disminuye los niveles de glutamato y se comporta como antidepressivo¹⁸.

Asimismo, existen evidencias preclínicas y clínicas que implican a los receptores glutamatérgicos en la fisiopatología y tratamiento antidepressivo. Así, la activación de R-AMPA y el antagonismo de R-NMDA se traducen por un efecto antidepressivo. Diferentes antidepressivos monoaminérgicos, como los ADT, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la MAO, modifican a la baja el número de R-NMDA o los desensibilizan actuando sobre el locus de glicina de este receptor, imprescindible para su función, locus donde también actúa la tianeptina¹⁹. Por su parte, la ketamina, un anestésico que antagoniza de forma no competitiva los receptores NMDA, ha mostrado efectos ansiolíticos y antidepressivos, de rápido inicio de acción, y eficacia en depresiones resistentes²⁰.

Por otra parte, los R-AMPA se encuentran con alta densidad en estructuras relacionadas con la regulación del humor, como corteza prefrontal y el hipocampo. Además, los moduladores positivos de los receptores AMPA se comportan como antide-

presivos en modelos experimentales. Tanto la fluoxetina como la imipramina o la tianeptina aumentan la función del R-AMPA lo que puede contribuir a sus propiedades neuroprotectoras y antidepressivas^{16,17,21}. La estimulación de R-AMPA aumenta la síntesis de BDNF lo que favorece la neuroprotección^{17,19}.

Por otra parte, en la depresión se han podido detectar pérdida y reducción de la densidad de células de glía en corteza orbitofrontal y prefrontal dorsolateral, así como en amígdala. Estas alteraciones pueden influir de forma importante en la homeostasis de la energía sináptica cerebral, ya que la glía participa en el mantenimiento del equilibrio Glutamato/GABA²² y en la liberación de factores tróficos necesarios para el desarrollo y mantenimiento de redes sinápticas.

■ Hipótesis de la hiperfunción del eje HHA (Hipotálamo-hipofisoadrenal) o de la hipercortisolemia

El estrés continuado provoca una alteración del sistema HHA que también participa en la fisiopatología de la depresión. El estrés psicológico o físico percibido por la corteza cerebral y por la amígdala es transmitido, por vías monoaminérgicas y no aminérgicas, al hipotálamo que responde con la secreción de CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*). Esta hormona hipotalámica, actuando sobre receptores CRF1 hipofisarios, provoca la liberación de la ACTH (Corticotropina) la cual estimula a la glándula suprarrenal

y libera cortisol al torrente circulatorio. En condiciones normales, la liberación de cortisol sigue un ritmo circadiano (Picos matutinos y valles nocturnos) o se libera, junto con la adrenalina, como respuesta protectora ante situaciones de peligro. El control de la secreción del cortisol se realiza por un mecanismo de retroalimentación sobre receptores de glucocorticoides situados en hipotálamo e hipófisis^{1,11}.

En la depresión existe una disfunción del eje HHA que se manifiesta como un hipercortisolismo subclínico y una mala respuesta al estrés agudo. En humanos, la disfunción del eje HHA aumenta el riesgo de depresión en individuos sanos y en la mitad de pacientes deprimidos existe una pérdida del ritmo circadiano de cortisol, debido a la desensibilización de los receptores hipotalámicos que no frenan la liberación de CRH y ACTH. El aumento de corticosteroides es más manifiesto en sujetos con depresiones graves, mientras que las depresiones atípicas, que cursan con hiperfagia e hipersomnia, se asocian a unos niveles bajos de cortisol. El incremento sostenido de cortisol es un factor agresivo para el SNC y puede provocar atrofia cerebral, reducción de la neurogénesis, del tamaño del hipocampo y de zonas corticales frontales^{1,11,23}.

La teoría de la disfunción del eje HHA conecta con la hipótesis monoaminérgica de la depresión. La liberación de CRH es estimulada por la noradrenalina y ambos sistemas se refuerzan

entre sí. Por otra parte, los corticosteroides liberan glutamato, reducen sus transportadores, lo que aumenta el glutamato extrasináptico, y alteran las subunidades de los R-NMDA y R-AMPA, acelerando la destrucción neuronal y glial debido a su carácter neurotóxico¹⁷.

A favor de la teoría de la hipercortisolemia está la observación de que tanto la electroconvulsivoterapia, como la administración de algunos antidepresivos monoaminérgicos normalizan muchas de las anomalías del eje HHA, en los sujetos que responden al tratamiento. Además, la tianeptina, un antidepresivo no monoaminérgico, disminuye los niveles plasmáticos de ACTH y de corticosterona inducidos por el estrés al disminuir la actividad basal de las neuronas productoras del CRH²⁴.

Hay que destacar que la determinación de cortisol no es aceptada como práctica habitual para el diagnóstico de depresión por su comportamiento circadiano y porque su normalización no es generalizable a todos los antidepresivos¹¹.

■ Teoría del déficit de factores neurotróficos en la depresión.

Según esta teoría en la depresión existiría un déficit de neurotrofinas en hipocampo que sería corregido por los antidepresivos. Las neurotrofinas intentarían contrarrestar los efectos

neurotóxicos de cortisol, del glutamato, de los mediadores de la inflamación, entre otros. Se sabe que el estrés reduce la expresión de BDNF en el hipocampo, mientras que un aumento de BDNF, secundario al aumento de CREB, por la administración de antidepressivos, recuperaría la plasticidad sináptica y neuronal y protegería ante nuevas situaciones de estrés⁸.

El déficit de BDNF se ha detectado en muestras de hipocampo, sangre, suero y plaquetas, de pacientes depresivos, así como en el envejecimiento relacionándose con la depresión y con la disfunción cognitiva característica de esta edad²⁵. Además, el BDNF protege el crecimiento de neuronas NA y 5HT, a la vez que exhibe propiedades antidepressivas en modelos de depresión. La administración de BDNF en núcleos hipocámpales induce respuestas conductuales similares a las de los antidepressivos^{1,11}. En un reciente metaanálisis el BDNF fue un marcador de respuesta a la electroconvulsivoterapia²⁶, así como al efecto de los antidepressivos y de la ketamina²⁷

■ OTRAS HIPÓTESIS COMPLEMENTARIAS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN.

Existen varias teorías más que intentan explicar la fisiopatología de la depresión, algunas complementarias de las comentadas anteriormente. En este sentido, la **hipótesis inflamatoria** se basa en evidencias que sugieren que al menos algunos trastornos depre-

sivos están asociados con disfunciones del sistema inmune, implicando fundamentalmente a un desequilibrio de las citocinas (interferones, interleucina-1, interleucina-2 y el TNF- α (tumor necrosis factor- α)). De hecho, pacientes tratados con estas sustancias pueden presentar síntomas de depresión (disforia, anhedonia, ansiedad, cansancio, anorexia, retraso psicomotor, y alteraciones cognitivas) que, en algunos casos, obligan a suspender el tratamiento. Además, algunos procesos infecciosos e inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, lupus eritematoso, cáncer, enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple) suelen acompañarse de cuadros depresivos. Esta hipótesis tiene conexiones con la aminérgica y con la glutamatérgica. La inflamación puede desviar el metabolismo del triptófano hacia kinurena, disminuyendo por tanto los niveles de serotonina. Por otra parte, durante la inflamación, las células Th1 sintetizan ácido quinolínico, un agonista del receptor NMDA, que puede contribuir a la neurotoxicidad que acompaña a la depresión (Fig. 5). Recientemente, se ha observado en pacientes con depresión que un aumento de la inflamación se acompaña de un incremento de glutamato y de alteración de la función glial en los ganglios basales²⁸.

La teoría de la **hipofunción gabérgica** en la depresión se basa en una disminución del GABA en plasma, LCR, corteza prefrontal y occipital de deprimidos. Experimentalmente los

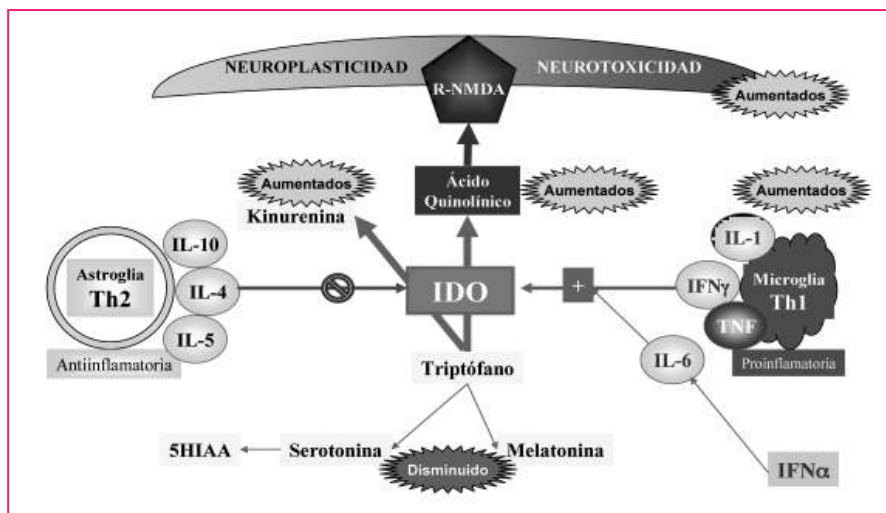


Figura 5.- Teoría inflamatoria de la depresión. IDO: *indolamina-2-3-dioxigenasa*

moduladores del R-GABA muestran efecto antidepresivo, pero este neurotransmisor es poco específico y está muy relacionado con la ansiedad, que coexiste en muchas ocasiones con la depresión^{1,22}.

Existen una serie de evidencias que hablan a favor de una alteración de ritmos circadianos en la depresión, sin que quede muy claro si son causa o consecuencia de la depresión. El hecho es que la agomelatina, un agonista melatoninérgico, la luminoterapia y la privación de sueño tienen efecto antidepresivo^{1,10}.

Otras hipótesis implican al déficit de hormonas tiroideas, de dehidroepianandrosterona, una disfunción opioidérgica o un desequilibrio colinérgico.

■ CONCLUSIONES

Según la **teoría monoaminérgica**, la alteración en los sistemas de neurotransmisión de monoaminas puede ser un factor de vulnerabilidad a la depresión al carecer algunas neuronas de los circuitos que regulan la emoción la capacidad de reconocer y usar el neurotransmisor o de poner en marcha toda la cadena de transducción postsináptica. Además, en la depresión podrían existir alteraciones en los diferentes eslabones de esta cadena de transducción que alterarían la expresión genética neuronal. Estos eslabones podrían ser «reparados» mediante el incremento de monoaminas por los antidepresivos. Asimismo, existen una serie de **factores agresivos**, como el cortisol, aminoácidos

excitatorios, los mediadores de la inflamación que se contraponen a otros protectores, como las **neurotrofinas**. El desequilibrio entre estos factores (incremento de factores agresivos o déficit de factores neurotróficos) va a afectar la regulación genética, las cascadas de señales intraneuronales, la modificación del número de sinapsis, las variaciones en la liberación de neurotransmisores, el remodelado y arquitectura de axones y dendritas y, en algunas áreas del SNC, la generación de neuronas nuevas. Estos cambios más o menos permanentes pueden inducir a la depresión^{1,3,9,11}.

Las hipótesis actuales de fisiopatología de la depresión, como el déficit de neurotrofinas, de monoaminas o de la neuroplasticidad, todas ellas relacionadas con el estrés y la inflamación, son más adecuadas para explicar la depresión senil ya que son más frecuentes durante el curso natural del envejecimiento. Otros cambios relacionados con el envejecimiento, vas-

culares, déficit inmunitario, pérdida de espinas dendríticas, y reducción de la plasticidad neuronal, puede también contribuir de forma importante en la fisiopatología de la depresión²⁵.

No obstante, el diagnóstico y tratamiento de la depresión unipolar debe ser el mismo en adultos de todas las edades. En general, ha habido una tendencia al pesimismo con respecto a los beneficios del tratamiento farmacológico de la depresión en el anciano. Sin embargo, las personas mayores con depresión, al menos en ausencia de comorbilidad importante, deben ser tratadas como adultos jóvenes, tan solo teniendo en consideración la relación beneficio riesgo de cada antidepressivo de acuerdo con la comorbilidad y tratamientos concomitantes de cada paciente. Con estas consideraciones el resultado es tan bueno como el obtenido en el adulto joven. Por otra parte, la depresión no tratada puede tener graves consecuencias para el paciente^{14,29}.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C, Guerra-Guirao JA, López-Muñoz F. Terapéutica de la depresión y de otros trastornos afectivos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; ISBN: 978-84-87276-75-0; 2012. 383-406.
2. Ding Y, Chang L, Wang X, Guilloux JP, et al. Molecular and Genetic Characterization of Depression: Overlap with other Psychiatric Disorders and Aging. *Mol Neuropsychiatry*. 2015; 1(1): 1–12.
3. López-Muñoz F, Álamo C. *Neurobiology of depression*. Frontiers in Neuroscience. CRC Press. Taylor and Francis Group. International Standard Book Number: 978-1-4398-3849-5. 2012.
4. Chen JD, Liu F, Xun GL, Chen HF, et al. Early and late onset, first-episode, treatment-naive depression: same clinical symptoms, different regional neural activities. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):56-63.
5. McKinney BC, Sibille E. The age-by-disease interaction hypothesis of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(5):418-32.
6. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J et al. Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 ; 23(1): 1–18.
7. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014;81(3):484-503.
8. Jeon SW, Kim Y. Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 381-398
9. López-Muñoz F, Álamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, 2009;15:1563-1586 1563
10. Álamo C, López-Muñoz F. Optimizando el tratamiento de los pacientes deprimidos. Depresión y ritmos circadianos: relación farmacológica. El papel de la agomelatina. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2010; 3(1):3-11.
11. López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiology of Monoaminergic Neurotransmission and Antidepressants. En *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice*. Pg 321-341. DOI 10.1007/978-81-322-0825-9_23, © Springer India 2014
12. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz F, Coullaut-Jauregui J. «Perfil preclínico de un nuevo antidepressivo: mirtazapina». *Psiquiatría Biológica. Avances en Psicofarmacología*, 1998;5(5):210-217.
- 13- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9820): 1045–1055.

14. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Treatment of Depression in Elderly: The Challenge to Success International Journal of Clinical Psychiatry and Mental Health, 2014; 2, 77-88.
15. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology* 2012;62:3-12.
16. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression. An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012; 62:63-77
17. Rosenblat C, McIntyre RS, Alves GS, Fountoulakis KN, Carvalho AF. Beyond Monoamines-Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review. *Current Neuropharmacology*. 2015;13(5):636-655.
18. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101:2179-2184.
19. Wlaź P, Kasperek R, Wlaź A, Szumiło M, Wróbel A, Nowak G, Poleszak E. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep*. 2011;63(6):1526-32.
20. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. It is Possible Find an Antidepressant with Faster Onset of Action? Ketamine: Promise or Reality? *Ann Depress Anxiety*. 2014; 1(5): 4.
21. Kole MH, Swan L, Fuchs E. The antidepressant tianeptine persistently modulates glutamate receptor currents of the hippocampal CA3 commissural associational synapse in chronically stressed rats. *Eur J Neurosci*. 2002; 16:807-816.
22. Wieróriska JM, Pałucha-Poniewiera A, Nowak G, Pilc A. Depression Viewed as a GABA/Glutamate Imbalance in the Central Nervous System. En *Clinical, Research and Treatment Approaches to Affective Disorders*. Ed Juruena MF. 2012. Cap 10.
23. Lloyd RB, Nemeroff CB: The role of corticotropin-releasing hormone in the pathophysiology of depression: therapeutic implications. *Curr Top Med Chem* 2011, 11:609-617.
24. Wilde MI y Benfield P: Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995;49:411-39.
25. Toda S, Iguchi Y, Lin Z, Nishikawa H, et al. Reconsidering Animal Models of Major Depressive Disorder in the Elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8:188.
26. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016;83:47-53.

27. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72-9.
28. Haroon E, Fleischer CC, Felger JC, Chen X, et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21: 1351-1357.
29. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics* 2014; 14: 261-268

Depresión y comorbilidad

Dr. Pedro Gil Gregorio

Según la Organización Mundial de la Salud tanto la incidencia como la carga sanitaria y social que representan las enfermedades depresivas están aumentando y advierte que una de cada cinco personas llegara a desarrollar un cuadro depresivo a lo largo de su vida. Los estudios epidemiológicos realizados en población mayor de 65 años residentes en la comunidad, muestran una prevalencia del 2%. Cuando los estudios analizan la presencia de sintomatología afectiva, la prevalencia llega hasta el 15%. En población ingresada en unidades de hospitalización aguda no psiquiátrica las cifras se sitúan entre 15-40%. Los datos obtenidos en población institucionalizada varían entre 10-50%. Las discrepancias en los datos pueden ser justificadas por las diferencias en el diseño, factores relacionados con la zona geográfica y con situaciones socioeconómicas. En relación a los datos de incidencia se ofrecen datos entre 1,3 a 1,8 por mil para población mayor de 65 años¹.

El riesgo de recurrencia, definido como un episodio clínico separado del previo por más de 6 meses, alcanza cifras del 61% en pacientes ancianos. Las condiciones como edad, género femenino y duración del primer episodio podrían ser factores de riesgo de recurrencia. Las tasas de cronicidad, en seguimiento a tres años, se sitúan en el 35%. Se deduce, en base a los datos expuestos, que las tasas de recurrencia y de cronicidad son mayores

en pacientes geriátricos, este hecho podría explicarse por la coexistencia de otras enfermedades, la incapacidad funcional y la situación social que podrían estar actuando como verdaderos factores de riesgo².

La depresión puede presentarse de forma aislada como enfermedad única. Sin embargo, en el paciente geriátrico suele aparecer asociada a otros problemas clínicos o siendo consecuencia directa de ellas. En estos casos, su diagnóstico es más difícil y tienen una menor respuesta al tratamiento farmacológico, condicionando un incremento en el riesgo de cronicidad. Una amplia evidencia indica que la depresión es más frecuente en pacientes con múltiples enfermedades orgánicas. En un estudio de prevalencia sobre más de 30.000 adultos encontró que los pacientes con enfermedades crónicas tenían tres veces más probabilidades de desarrollar depresión³. Se estima que cerca del 25% de pacientes con dos o más entidades clínicas presentan depresión. Además, los pacientes con depresión y enfermedades crónicas tienen 2,5 veces más probabilidades de desarrollar deterioro funcional que aquellos sin patología crónica asociada.

La identificación de pacientes vulnerables a través del conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar depresión en pacientes con enfermedades orgánicas es un elemento clave en el manejo de los mismo. Está bien

establecido que factores de vulnerabilidad genética en combinación con elementos ambientales y del entorno son los componentes que confieren mayor riesgo⁴. Aquellos pacientes con enfermedades orgánicas que tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión poseen alelo 5-HTTLPR, también se observa en aquellos con susceptibilidad genética a presentan una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas⁵. Entre los factores sociodemográficos se encuentran el género, el estado civil, el nivel educativo, el apoyo social y los antecedentes personales y familiares de depresión y enfermedades orgánicas.

Analizamos a continuación una serie de entidades con amplia representación en población anciano y que suelen asociarse a depresión.

■ DIABETES MELLITUS

La prevalencia de depresión es dos veces superior en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la ansiedad se presenta hasta en el 40% de estos pacientes. La presencia de depresión y ansiedad en pacientes diabéticos empeora el pronóstico, incrementa el riesgo de abandono de tratamientos, disminuye la calidad de vida e incrementa la mortalidad⁶. Por otro lado la depresión incrementa el riesgo de desarrollar diabetes en un 60%. En consecuencia, existe una relación bidireccional, una relación compleja que puede estar apoyada en mecanismos biológicos cuyo conoci-

miento puede mejorar el acercamiento terapéutico⁷.

No se ha descrito un factor genético que tenga una asociación positiva entre las dos entidades, sin embargo, factores ambientales o epigenéticos podrían activar vías comunes. Un bajo nivel socioeconómico, una escasa actividad física, las alteraciones del sueño y la dieta pueden ser elementos que tengan como común denominador un situación de estrés crónico⁸. Se genera una activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso simpático e incremento en la producción de cortisol, adrenalina y noradrenalina por la corteza y medula adrenal. Bajo esas circunstancias se promueve resistencia a insulina, obesidad visceral y, en otro aspecto, anorexia, hiperfagia y ansiedad. Unos niveles elevados de cortisol modifican los parámetros de neurogénesis a nivel de hipocampo como región involucrada tanto en depresión como en diabetes mellitus 2⁹. La activación esos sistemas incrementa también la producción de citoquinas inflamatorias, como IL-6 y TNF- α , involucradas directamente en la patogénesis de las dos entidades.

Los cuestionarios de «screening» para depresión pueden dar una sobreesitimación, pero son métodos simples y rápidos. El PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) es el método más utilizado en detección de depresión en pacientes diabéticos son alta sensibilidad y especificidad¹⁰.

En pacientes con diabetes el uso de múltiples subclases de antidepresivos incrementa de forma significativa el nivel de HbA1C, indicando un control subóptimo. Este efecto no se observa en personas no diabéticas con la excepción de antidepresivos noradrenérgicos que pueden alterar la sensibilidad a insulina en no diabéticos¹¹.

Cuando se diagnostica depresión en un paciente diabético el sentido común indica tratar las dos entidades de forma simultánea, sin embargo, algunos autores recomiendan iniciar el tratamiento de la depresión como prioridad. La razón es que la respuesta a los antidepresivos se observa en 2-4 semanas mientras que el control glucémico y la HbA1C necesita varios meses. Un buen estado de ánimo favorece un mejor control y tratamiento de la diabetes¹².

■ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes con depresión presentan un incremento entre 2 y 4 veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y mortalidad tras un evento cardiaco isquémico agudo¹³. Los pacientes con depresión tienen un mayor riesgo de desarrollar arritmias tanto en forma de extrasístole ventricular como de fibrilación ventricular. Los mecanismos propuestos para esta asociación incluyen: menor adherencia al tratamiento, incremento en el desarrollo de hipertensión y

cambios fisiológicos como disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, inflamación crónica, activación del sistema inmune, perfil lipídico aterogénico, disfunción endotelial, activación de plaquetas y una situación de hipercoagulabilidad/hemoconcentración¹⁴.

La hipertensión arterial (HTA) es más prevalente en pacientes con depresión y ansiedad que en población general¹⁵. En estos pacientes, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la receptación serotoninérgico y noradrenérgico pueden incrementar la presión arterial sistólica y, en consecuencia, deben ser evitados. La incidencia de HTA en pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con inhibidores selectivos de receptación de serotonina (ISRS) es variable y dosis dependiente, el desarrollo de crisis hipertensiva se observan en menos del 1% de pacientes tomando duloxetina o desvenlafaxina. Los ISRS a dosis bajas y con monitorización controlada de la presión arterial son los fármacos de primera elección¹⁶.

La prevalencia estimada de depresión en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) se estima entre 18-45% y su presencia empeora el pronóstico global. En base a estos datos la American Heart Association (AHA) clasifica la depresión como un factor de riesgo independiente para desarrollar eventos adversos en el tratamiento de pacientes con CI¹⁷. La AHA recomendó

sertralina y citalopram como tratamiento de primera línea, sin embargo, debemos tener presente la posibilidad de desarrollar prolongación del QT y la ganancia de peso con sertralina. Los ISRS, además, poseen efectos pleiotrópicos positivos que incluyen reducción en los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios, mejora en la función endotelial y reducción de la agregación plaquetaria¹⁸. El bupropion es una buena opción en pacientes que desarrollen disfunción sexual, pero deben ser utilizados con precaución en hipertensos. Mirtazapina y venlafaxina deben ser evitadas en obesos y en pacientes con HTA no bien controlada. Fluvoxamina se debe evitar en pacientes que estén en tratamiento con clopidogrel pues reduce la eficacia del mismo.

La presencia de depresión en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) es mayor que en población general y varía entre 10-70%, con una mayor prevalencia para los pacientes hospitalizados y con mayor grado de severidad de la IC, clase NYHA III-IV. La presencia de depresión se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad y la severidad de la depresión predice un peor pronóstico de la IC¹⁹. A pesar del gran impacto existe una marcada ausencia de consensos que aporten normas y guías para el manejo correcto de esta entidad en pacientes con IC. Existen varios mecanismos biológicos comunes a ambas entidades como son la activación

del sistema nervioso simpático y los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF α ²⁰. Desde el acercamiento terapéutico los ISRS tienen el mejor perfil y deben ser considerados como de primera línea y con el objetivo, además de conseguir una adecuada dosificación. Algunos estudios recientes indican que el ejercicio físico aeróbico y contra resistencia consigue disminuir los síntomas de depresión de pacientes con IC²¹.

Una revisión sobre la rehabilitación cardiaca demuestra que se obtiene una reducción en la presencia de depresión y de ansiedad. Los programas de rehabilitación incluyen ejercicio, educación sanitaria, técnicas de relajación y de adecuado manejo de las situaciones de estrés, sin embargo, no se ha establecido cuál de estos componentes presenta un mayor beneficio. Las técnicas de intervención psicológica en pacientes con insuficiencia cardiaca y depresión/ansiedad no han recibido mucha atención y son muy escasos los estudios en este sentido²².

■ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la cuarta causa de mortalidad y la séptima en el número de años con discapacidad. Los datos sobre prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC varía ampliamente dependiendo de la

población estudiada y la metodología utilizada. En pacientes con EPOC estable la prevalencia de depresión clínica se sitúa entre 10-42% y la ansiedad entre 10-19%. En el grupo de pacientes con enfermedad en estadio avanzado la depresión alcanza al 35-70% y la ansiedad entre 50-75%²³. La prevalencia de otras entidades como la ansiedad generalizada y los ataques de pánico alcanzan cifras del 10-33% y del 8-67% respectivamente²⁴. Los pacientes con EPOC y depresión o ansiedad tienen un incremento del 31% en el riesgo de desarrollar exacerbaciones y un incremento de la mortalidad de hasta el 83%.

La asociación EPOC/depresión predice una menor adherencia al programa de rehabilitación y a la medicación²⁵, una disminución en la capacidad al ejercicio, deterioro de la calidad de vida, una mayor discapacidad, un incremento en el uso de recursos y un mayor riesgo de exacerbaciones y mortalidad²⁶. En un reciente estudio realizado en España²⁷ se observó que el 25% de los pacientes con EPOC presentaban una depresión clínicamente significativa que se asociaba a una peor calidad de vida, reducción de la capacidad de ejercicio, mayor disnea y una puntuación mayor en el índice BODE (**B**ody Mass Index, **A**irflow **O**bstruction, **D**yspnea y **E**xercise)²⁸.

La depresión en pacientes con EPOC clínicamente se caracteriza por sentimientos de soledad y pesimismo,

anorexia, insomnio, letargia, dificultad en la capacidad de concentración, deterioro en la realización de las actividades de la vida diaria, baja autoestima y dificultad en el manejo de las reagudizaciones de su patología respiratorio²⁹. Dentro de la sintomatología del paciente con patología respiratoria crónica, la disnea es el síntoma más incapacitante y se asocia forma significativa a la pérdida de interés por el entorno. Las situaciones, extraordinariamente frecuente en población anciana, de repetidas "perdidas" incrementa la severidad de la EPOC.

La situación de hipoxemia se ha asociado con la existencia de lesiones en sustancia blanca periventricular, hallazgo que se encuentra ampliamente presente en pacientes con depresión y con deterioro cognitivo. La existencia de marcadores elevados de inflamación y de oxidación pone en peligro a la estructura e integridad de la microvasculatura cerebral. Los niveles de TNF α muestran una fuerte asociación con el grado de depresión en pacientes con EPOC³⁰.

Hay pocos estudios que valoren la eficacia de los diferentes fármacos antidepresivos en el tratamiento de la ansiedad y depresión en pacientes con EPOC. Un reciente estudio indica que menos de un tercio de pacientes EPOC con depresión mayor reciben tratamiento adecuado³¹. El acercamiento farmacológico depende del fenotipo del cuadro depresión, así las

formas de depresión de comienzo tardío que clínicamente presentan una mayor intensidad del síntoma apatía son más refractarias al tratamiento antidepressivo,

La mayoría de estudios usan ISRS como fármacos de primera línea en el manejo de la depresión. En los pocos estudios randomizados y a doble ciego tanto sertralina como citalopram y paroxetina mejoran la disnea, la fatiga y la calidad de vida³². Una vez instaurado el tratamiento se debe valorar la tolerancia entre 1-3 semanas y la eficacia a las 2-4 semanas.

Los fármacos más ampliamente utilizados en el manejo de la EPOC son agonistas β 2-adrenergicos y anticolinérgicos que pueden inducir prolongación del intervalo QT e hipopotasemia. La coadministración con antidepressivos tricíclicos /ISRS puede tener efecto adictivo e incrementar el riesgo de desarrollar arritmias³³.

Las benzodiacepinas pueden causar depresión respiratoria y deben ser evitadas sobre todo en pacientes con EPOC, sobre todo en aquellos que son retenedores de CO₂. Un reciente estudio prospectivo evaluó la seguridad de benzodiacepinas y opioides en pacientes con EPOC severa observando como el uso de ambos a dosis bajas no se asociaba a un incremento en los ingresos ni en la mortalidad³⁴.

Varios estudios han analizado la eficacia de fármacos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con EPOC, todos ellos aportan resultados contradictorios para buspirona y no concluyentes para ISRS. En revisión de la Cochrane no encontró suficiente evidencia de beneficio para ninguno de los fármacos analizados³⁵.

La rehabilitación pulmonar que incluye ejercicio, educación y apoyo social reducen de forma significativamente la depresión y ansiedad. El ejercicio es el “hall-mark” en el programa pues facilita la liberación de opiáceos endógenos e incrementa la producción de serotonina y dopamina que suelen estar disminuidas en pacientes con depresión/ansiedad³⁶. El impacto de la educación sanitaria en la rehabilitación pulmonar es menos claro de forma similar a como ocurre con el apoyo social, no obstante, pueden actuar sinérgicamente en beneficio de los resultados obtenidos con el ejercicio.

■ OTRAS ENTIDADES

Aproximadamente un tercio de los ancianos con procesos oncológicos experimentan una situación de alteración psicológica. En un reciente estudio³⁷ encontró que la anhedonia, alteraciones en el sueño, dificultades en la capacidad de concentración, retardo/agitación psicomotora y pérdida de energía eran los síntomas más relevantes en pacientes con cáncer y depresión.

La interacción depresión y enfermedad renal crónica es recíproca con una condición modificando la evolución e historia natural de la otra. Se estima que la depresión afecta al 20% de pacientes con insuficiencia renal³⁸. Se recomienda el tratamiento de la depresión con ISRS en pacientes en estadio 3-5 de insuficiencia renal, pero no está claramente establecido cuál es el fármaco de elección. Los que deben ser evitados debido a la reducción del aclaramiento son venlafaxina, desvenlafaxina, reboxetina y bupropion.

Los ancianos con enfermedad degenerativa osteoarticular y depresión eran menos activos físicamente, más discapacitados y con mayor grado de dolor que aquellos sin depresión asociada³⁹. La artritis reumatoide eleva la incidencia de depresión en 1,75 veces. Los síntomas de ansiedad y depresión se asocian a una reducción del 50% en la eficacia del tratamiento corticoide y en la remisión de la enfermedad articular. Un importante número de investigadores estudiaron los efectos de los antidepresivos en el control del dolor, en la mejoría del estado de ánimo y en función física en pacientes con depresión mayor y artritis reumatoide y observaron como el tratamiento con-

segua mejorar la función, el ánimo y, sobre todo, la calidad de vida⁴⁰.

La alteración de órganos de sentidos, sobre todo visión y audición, deteriora significativamente la capacidad de realizar de forma autónoma actividades de la vida diaria así como las relaciones interpersonales y con el entorno. Se ha observado como el número de consultas por depresión y/o ansiedad disminuye de forma significativa tras la intervención de cataratas⁴¹. Se debe incluir de forma sistemática la valoración psicológica-afectiva en todos aquellos pacientes con limitaciones en órganos de los sentidos.

Más del 35% de pacientes con enfermedades neurodegenerativas tienen alguna alteración psiquiátrica que deteriora la calidad de vida y favorece la institucionalización. Mención especial, por muchos motivos, tiene la relación entre deterioro cognitivo y los trastornos del estado de ánimo. La aportación de nuevos fármacos antidepresivos como la tianeptina con sus efectos positivos tanto a nivel afectivo como cognitivo abre nuevos caminos de intervención. No obstante, el estudio de dicha relación se escapa a la extensión de este capítulo y merece, cuanto menos, un capítulo o guía aparte⁴².

■ BIBLIOGRAFIA

1. Gutierrez J. Epidemiología de la depresión en el anciano. En Jiménez J. (ed) Depresión en el anciano. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología. Natural Ediciones. ISBN 978-84-612-4080-7. 2008 pag 12-27
2. Harris T., Cook D., Victor C., De Wilde S., Beighton C. Onset and persistence of depression in older people. *Age Ageing* 2006; 35: 25-32
3. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:409-16.
4. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007;62:423-8.
5. Kang H.J., Kim S., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., Yoon J.S., Kim J.M. Comorbidity of depression with physical disorders: research and clinical implications. *Chonnam Med J.* 2015; 51: 8-18
6. Roy T., Lloyd C.E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 142: Suppl S8-21
7. Moulton C.D., Pickup J.C., Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 461-471,
8. Agard E., Allebeck P., Hallqvist J., Moradi T., Sidorchuck A. Type 2 diabetes incidence and socio economic position: a systematic review and metaanalysis. *Int J Epidemiol* 2011; 40:804-818
9. Moulton C.D., Costafreda S.G., Horton P., Ismail K., Fu C.H. Meta-analysis of structural regional cerebral effects in type 1 and 2 diabetes. *Brain Imagin Behav* 2015; 9: 651-662.
10. Badescu S.V., Tatra C., Kpbylinska L., Georgescu E., Zahu M., Zagrean A., Zagrean L. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life*; 2016: 9:120-125
11. Kramer J.R., Osler A.S., Leckman-Westin E., DiRienzo G., Osborn C.Y. The association between antidepressant use and glycemic control in the Southern Community Cohort Study (SCCS). *J Diabetes Complications* 2015.
12. Petrak F., Baumeister H., Skinner T.C., Brown A., Holt R.I. Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 472-485.
13. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome systematic review and recommendations. *Circulation* 2014; 129: 1350-1369

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

14. Teply R.M., Packard K.A., White N.D., Hileman D.E., CiNicolantonio J.J. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2016; 58: 514-528.
15. Williams R.B. Blood pressure reactivity to psychological stress: a new risk factor for coronary disease? *Hypertension* 2006; 47: 329-330
16. Lich C.M., de Geus E.J., Seldenrijk A. Depression is associated with decreased blood pressure but antidepressant use increases risk for hypertension. *Hypertension* 2009; 52: 631-638
17. Dowlati Y., Herrman N., Swardfager W.L., Reim E.K., Lanctot K.L. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 91-98
18. Pizzi C., Rutjes A.W.S., Costa G.M. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 142: 972-979
19. Moraska A.R., Chamberlain A.M., Shah N.D. Depression, healthcare utilization and death in heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 387-394
20. Rutledge T., Reis V.A., Linke S.E., Greenberg B.H., Mills P.J. Depression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1527-1537.
21. Tu R.H., Zeng Z.Y., Zhong G., Wu W, Lu Y.L., Bo A.D., He Y.; Huang W.Q., Mao L.M. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 749-757
22. Yohannes A.M., Villgoss T.G., Baldwin R.C., Connolly M.J. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1209-1221.
23. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest*. 2008;134(4 Suppl):43S-56S.
24. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B., Smith S. Directional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD. *Chest* 2013; 144: 766-777
25. Khdour M.R., Hawwa A.F., Kidney J.C., Smyth B.M., McElnay J.C. Potential risk factors for medication non-adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1365-1373
26. Laurin C., Moullec G., Bacon S.L., Lavoie K.L. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations risk *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 918-923

27. Martinez Rivera C., Costan J., Alcazar B., Garcia-Polo C., Ruiz L.A., Herrejon A., Ros J.A. et al. Factors associated with depression in COPD: a multicenter study. *Lung*; 2016; 194:335-343.
28. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012
29. Tselebis A., Pachi A., Ilias I., Kosmas E., Bratis D., Moussas G., Tzanalis N. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective, *Neuropsych Dis Treatment* 2016; 12: 297-328
30. Eagan TM, Ueland T, Wagner PD, et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:540–548.
31. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. 2005; 127:1205–1211
32. Eiser N, Harte R, Spiros K. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD*. 2005;2: 233–241.
33. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, et al. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD*. 2015;10:95–109.
34. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*. 2014;348:g445.
35. Usmani ZA, Carson KV, Cheng J, et al. Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008483.
36. Emery C.F., Green M.R., Suh S. Neuropsychiatric function in chronic lung disease: the role of pulmonary rehabilitation. *Resp Care* 2008; 53: 1208-1216
37. Saracino R.M., Rosenfeld B., Nelson C.J. Towards a new conceptualization of depression in older adult cancer patients: a review of the literature. *Aging Ment Health* 2015; 27: 1-13
38. Loosman W.L., Rottier M.A., Honig A., Siegert C.E. Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2015; 16: 155
39. Joshi N., Khanna R., Shah R.M. Relationship between depression and physical activity, disability, burden and health-related quality of life among patients with arthritis. *Popul Health Manag* 2015; 18: 104-114
40. Lin M.C., Guo H.R., Lu M.C. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven year population based cohort study, *Clinics* 2015; 70:91-96

41. Meuleners L.B., Hendrie D., Fraser M.L., Ng J.Q., Morlet N. The impact of first eye cataract surgery on mental health contacts for depression and/or anxiety: a population-based study using linked data. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 440-13; 91: e445-449
42. Kennedy G.J., Castro J., Chang M., Chauhan-James J., Fishman M. Psychiatric and medical comorbidity in the primary care geriatric patient. An update. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 62-71

Diagnóstico de la depresión en el anciano

Dr. Luis Caballero Martínez
Dra. Natalia Mesa Rodas

■ INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las distintas formas de depresión en el anciano es esencialmente clínico y se rige por las categorías y los criterios de las vigentes clasificaciones psiquiátricas CIE-10 (ver Tablas I a V)^{1,2}.

Desde que en la octava edición de la CIE se abandonó el concepto kraepeliniano de «melancolía evolutiva»³, ninguna de las 2 clasificaciones referidas ha vuelto incluir criterios específicos para el diagnóstico de la depresión en las fases tardías de la vida.

No obstante lo anterior, a partir de los 60 años los pacientes depresivos son muy heterogéneos en términos de historia clínica y de circunstancias coexistentes y este hecho puede dificultar o enmascarar el diagnóstico de la depresión geriátrica. Es sabido que en las etapas tardías de la vida la depresión puede presentarse⁴⁻⁷ en forma de quejas físicas inespecíficas o preocupación por funciones corporales, ansiedad, irritabilidad, negativismo, dependencia o indefensión excesiva o, incluso, síntomas psicóticos, que puedan presidir el cuadro clínico, sin que el estado de ánimo bajo sea muy evidente. Cuando la depresión coincide con enfermedades que pueden producir insomnio, anergia o pérdida de apetito/peso la dificultad para diagnosticarla puede ser mucho mayor.

Las pérdidas afectivas y el aislamiento social que se acumulan en la anciani-

dad pueden desencadenar episodios depresivos. Aunque es necesario distinguir la enfermedad depresiva del duelo normal, el duelo puede asociarse a un episodio depresivo, incluso a un Trastorno Depresivo Mayor, como se ha terminado aceptando en el reciente DSM5 (en el que el duelo ya no se considera criterio de exclusión para diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor, a diferencia de versiones anteriores).

Pacientes con dolor crónico, cáncer, enfermedad cardio- o cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, artritis, enfermedades degenerativas del SNC, hipotiroidismo o déficits vitamínicos, no solo se asocian con frecuencia a la depresión, sino que mantienen con ella una relación patogénica bidireccional.

Muchos medicamentos (corticoides, antineoplásicos, antiparkinsonianos, interferón, etc.) con los que se tratan enfermedades frecuentes en ancianos también pueden inducir o desencadenar cuadros depresivos.

La negativa de muchos pacientes a ser diagnosticados de depresión para eludir el estigma que pudiera comportar el diagnóstico y la «normalización» o la atribución de los síntomas depresivos a circunstancias penosas de la vida entendidas como normales e inevitables, resultan también un obstáculo para el diagnóstico de la depresión en el anciano⁸.

Además, la depresión puede coexistir con un deterioro neurocognitivo mayor

o leve lo cual obliga a contemplar tanto la posible comorbilidad de ambas entidades como a descartar diagnóstico de pseudodemencia depresiva en edades de riesgo. En los pacientes que presentan un primer episodio depresivo tardío, hay mas probabilidad de que el cuadro depresivo represente el debut de una demencia primaria o vascular.

El suicidio en la depresión del anciano (mas frecuente en varones) tiene peculiaridades que merecen también una mención específica.

Aunque bastantes pacientes ancianos deprimidos cumplen criterios diagnósticos de Depresión Mayor, muchos mas resultan afectados de cuadros incluíbles en el epígrafe «Depresión Menor» (Tabla V) (Trastornos Adaptativos Depresivos, Distimia, Depresiones Sintomáticas de Otras Enfermedades, etc...) y su diagnóstico representa con frecuencia un reto clínico considerable.

■ DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN EN EL ANCIANO

El diagnóstico^{4,9,12} empieza con una buena anamnesis, exploración física y psicopatológica, análisis (hemograma, bioquímica, TSH, vitaminas,..), pruebas de neuroimagen (si se consideran necesarias) y otras en casos especiales (como el test de supresión con desametaxona).

Las **escalas** para evaluación de la depresión en el anciano son instrumentos fundamentales para el diagnóstico. La Tabla VI muestra la versión de 30

items del la GDS (Escala de Depresión Geriátrica)¹³ de la cual existen una versión breve (15 items) e incluso algoritmos para el cribado rápido (Tabla VII) en los que la puntuación en un solo ítem sugiere la necesidad de una exploración mas detallada del estado de animo¹⁴. Hay que tener en cuenta que en ciertos pacientes y contextos (por ejemplo, pacientes agudos de otras enfermedades graves, servicios de cuidados intensivos) algunas de las preguntas de la GDS puede ser inapropiadas.

Otras escalas utilizadas en ancianos⁸ son la Brief Assessment Schedule (BASDEC), la Evans Liverpool Depression Rating Scales (ELDRS), y la Beck Depression Inventory (BDI)

No hay hallazgos específicos en las pruebas de neuroimagen en los ancianos¹⁰. La TAC puede mostrar un ensanchamiento de los ventrículos laterales y la RMN hiperintensidades en sustancia blanca y atrofia cortico-subcortical en las depresiones de inicio tardío. La TEP puede mostrar hipometabolismo en el lóbulo frontal y el hemisferio derecho de los pacientes depresivos (en la enfermedad de Alzheimer suele tener un predominio parieto-temporal).

Los pacientes depresivos no supresores en el test con dexametasona pueden suponerse afectados de alteraciones en el eje pituitario-hipofisario-adrenal.

■ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEPRESIÓN EN EL ANCIANO

Las siguientes características de la depresión en la población anciana ayudan al diagnóstico^{4,7,8,10}:

- El ánimo depresivo no es un requerimiento para el diagnóstico de Episodio Depresivo CIE 10 ni de Trastorno Depresivo Mayor DSM5.
- La tristeza y el ánimo depresivo pueden no estar presentes y el paciente puede negar estos síntomas al ser preguntado.
- Los pacientes pueden quejarse más bien de trastorno del apetito o del sueño, pero suelen reconocer la pérdida de interés o del placer cuando se les interroga al respecto.
- La CIE 10 contempla una categoría que denomina «Depresión Enmascarada» con síntomas somáticos y dolor persistente.
- El llanto es raro en varones y debe hacer sospechar labilidad asociada a isquemia cerebral.
- El nerviosismo, la irritabilidad y las conductas inadecuadas son muy frecuentes en las depresiones de los ancianos y se asocian con frecuencia con insomnio y disminución de la autoestima.
- Las quejas de cansancio son frecuentes, pero se suelen atribuir por los pacientes al insomnio o a enfermedades físicas.
- El retardo psicomotor grave puede conducir a restricciones de la actividad que impidan la vida diaria (incluida la alimentación y los autocuidados básicos).
- Los problemas de memoria debidos a la depresión en los ancianos son más derivados de la limitación de acceso a la información que de pérdida de la misma; por ese motivo, suelen mejorar cuando se trata exitosamente la depresión (no obstante, no siempre es así).
- La depresión asociada a la Enfermedad de Alzheimer es con frecuencia resistente al tratamiento.
- Los síntomas somáticos de tipo funcional son muy frecuentes en la depresión del anciano.
- La quejas físicas más frecuentes en la depresión del anciano son astenia, cefalea, dolores de otras localizaciones, palpitaciones, mareos o molestias digestivas.
- Un error común de los clínicos es establecer una sola línea patogénica (psico-somática o somato-psíquica) entre los síntomas somáticos y la depresión. Las 2 líneas patogénicas suelen estar activas en pacientes depresivos que padecen otras enfermedades.
- La hipocondría o ansiedad por la salud es muy frecuente y da lugar a demandas inapropiadas y desadaptativas.

- La depresión psicótica puede cursar con alucinaciones auditivas.
- La depresión de inicio tardío cursa con mas alteraciones neuropsicológicas que las de inicio anterior, tiene mas alteraciones en neuroimagen y evoluciona con mayor frecuencia hacia la demencia

■ FORMAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS EN LA DEPRESIÓN EN EL ANCIANO

Existen formas clínicas de la depresión en el anciano con diagnósticos específicos^{4-7,9,10,12}.

Aunque se discute la existencia propiamente dicha de una *Depresión Vascular*, es innegable que algunas depresiones de comienzo tardío tienen en su base patogénica un componente vascular¹⁴. La denominada Depresión Vascular suele presentarse en pacientes de la tercera edad con enfermedad vascular o con riesgo de padecerla, en los que se aprecian lesiones isquémicas en la neuroimagen. Suele cursar con deterioro cognitivo, enlentecimiento psicomotor, menor ideación depresiva y menor conciencia de trastorno. En la enfermedad vascular cerebral, la clínica depresiva depende de la localización de la lesión. Las lesiones graves de hemisferio izquierdo con afasia no fluente (afasia de Broca) cursan con mas frecuencia con depresión.

La *Distimia o Depresión Menor* está muy frecuentemente asociada a las

enfermedades médicas y los tratamientos que listan en la Tabla VIII.

Las **Depresiones con Síntomas Psicóticos** se presentan con mas frecuencia en la población anciana y suele cursar con enlentecimiento psicomotor y delirios de culpa, ruina o hipocondría (en la mujer mas frecuentemente de persecución).

La asociación entre **Depresión y Demencia** (Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, Demencia frontotemporal, Enfermedad de Parkinson y Otras) es muy habitual en distintos momentos evolutivos de la demencia y la depresión, en este caso, puede no reunir todos los criterios CIE-10 o DSM5 exigidos, solaparse con la apatía (en función del tipo de demencia) y acompañarse de diversos síntomas neuropsicológicos. El diagnóstico de la depresión en estos casos ha de hacerse mediante la objetivación de síntomas nucleares y somáticos de la depresión. Muchos de estos pacientes comórbidos presentan una llamativa vulnerabilidad y dependencia emocional ambiental¹⁵.

Cuando el nivel cognoscitivo está claramente comprometido (por ejemplo, con un minimental de 18 o menos), la GDS no es válida y se aconseja el uso de la Escala de Cornell (Tabla IX).

Cuando coinciden en un paciente síntomas cognitivos y afectivos evidentes es obligado el diagnóstico diferencial de la denominada **Pseudodemencia Depresiva**, una depresión que cursa

con una afectación cognitiva reversible derivada de la depresión. Las quejas depresivas o de ansiedad, los contenidos depresivos en el pensamiento , las quejas cognitivas y las variaciones circadianas de los síntomas y el síndrome somático de depresión son las características mas importantes de la seudodemencia depresiva. La Tabla X muestra otras diferencias para el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la demencia.

Otros diagnósticos diferenciales que han de hacerse en la depresión del anciano son los **Trastornos Primarios del Sueño** (hipersomnias diurnas, insomnio como queja predominante sin otros síntomas depresivos, necesidad de siestas frecuentes) y la **Hipocondría** (ansiedad por la salud en primer término del cuadro clínico sin síntomas depresivos nucleares)

■ DIAGNÓSTICO DEL RIESGO SUICIDA EN LA DEPRESIÓN DEL ANCIANO

El riesgo suicida en la población anciana deprimida se asocia a los siguientes factores que ayudan a identificarlos^{4,10,12}: varones solos con acceso a armas de fuego, con enfermedades penosas terminales, aislamiento del medio, descuido personal, abuso de alcohol o drogas, cambios inexplicados de hábitos de alimentación o sueño, abandono actividades placenteras, quejas físicas frecuentes, ánimo arreactivo , comentarios frecuentes sobre el suicidio, el sentido vida o la muerte, inactivos, que acaban de poner en orden cuestiones legales como testamentos, etc. La presencia de varios de estos factores asociado a una depresión geriátrica obliga a una exploración específica y adecuada del riesgo suicida.

Tabla I. Criterios para el diagnóstico CIE 10 de Episodio Depresivo Leve, Moderado y Grave (resumidos)

- A) Duración de 2 ó mas semanas
 - B) 2 ó mas de los síntomas siguientes:
 - 1. Humor depresivo persistente
 - 2. Pérdida de interés o anhedonia
 - 3. Pérdida de vitalidad o fatigabilidad
 - C) Uno o mas de los siguientes (hasta sumar 4 –leve- , 6 –moderado- , u 8 grave)
 - 1. Pérdida de confianza y autoestima
 - 2. Auto-reproches o ideas de culpa desproporcionadas
 - 3. Ideas recurrentes de muerte o conductas suicidas
 - 4. Dificultades de concentración o de pensamiento
 - 5. Agitación o retardo psicomotor
 - 6. Alteraciones del sueño
-

Tabla II. Criterios para el diagnóstico CIE 10 para Síndrome Depresivo Somático CIE 10 (resumidos)

4 ó mas de los síntomas siguientes:

- 1. Anhedonia o pérdida de interés
 - 2. Hipo- o anestesia emocional
 - 3. Despertar precoz
 - 4. Empeoramiento matutino
 - 5. Enlentecimiento o agitación
 - 6. Pérdida de apetito
 - 7. Pérdida de peso (mas del 5%)
 - 8. Pérdida deseo sexual
-

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Tabla III. Criterios para el diagnóstico DSM5 del Trastorno Depresivo Mayor Leve, Moderado y Grave (resumidos)

- A) En las últimas 2 semanas, presencia persistente de 5 ó mas de los síntomas siguientes (1 ó 2 han de estar incluidos):
 - 1. Ánimo depresivo
 - 2. Anhedonia o pérdida de interés
 - 3. Pérdida (o ganancia) significativa de apetito y/o peso
 - 4. Insomnio (o hipersomnía)
 - 5. Agitación o retardo psicomotor
 - 6. Fatigabilidad o pérdida de energía
 - 7. Desesperanza o culpa inapropiadas
 - 8. Dificultades de concentración o indecisión
 - 9. Pensamientos recurrentes de suicidio o intentos

- B) Los síntomas ocasionan distrés o deterioro funcional clínicamente significativo.

- C) Los síntomas no se deben a drogas u otra enfermedad.

La gravedad viene determinada por el número de síntomas y la importancia del deterioro funcional .

Tabla IV Criterios para el diagnóstico DSM5 de Trastorno Depresivo Persistente (antigua Distimia)

- A) Ánimo depresivo persistente durante al menos 2 años

 - B) Presencia de al menos 2 de los síntomas siguientes:
 - 1. Pérdida o aumento de apetito
 - 2. Insomnio o hipersomnía
 - 3. Anergia o fatiga
 - 4. Pérdida de autoestima
 - 5. Dificultades concentración o indecisión
 - 6. Desesperanza
-

Tabla V Clasificación de Estados Depresivos CIE 10 y DSM5 mas relevantes

	CIE 10	DSM 5
Depresión mayor	Episodio Depresivo Leve (F32.0), Moderado (F 32.1 ó Grave (F32.2) Trastorno Depresivo Recurrente Leve (F 33.0), Moderado (F33.1 o grave F33.2)	Trastorno Depresivo Mayor, Episodio Simple Trastorno Depresivo Mayor, Episodio Recurrente
Depresión menor o sub-umbral	Episodio Depresivo Leve (F32.0) ó Trastorno Depresivo Recurrente (F33.0) con < de 4 síntomas Trastorno Mixto Ansioso-Depresivo (F41.2) Distimia (F34.1) Trastorno Adaptativo Depresivo (F43.2) Otros Trastornos Afectivos (F48)	Trastorno Depresivo no Especificado Trastorno Depresivo Persistente Trastorno Adaptativo Depresivo Otros

Tabla VI. Escala de Depresión¹³

1. ¿Está satisfecho con su vida? NO
2. ¿Ha renunciado a muchas de sus actividades e intereses? SI
3. ¿Siente que su vida está vacía? SI
4. ¿Se encuentra aburrido con frecuencia? SI
5. ¿Tiene confianza en el futuro? NO
6. ¿Tiene malestar o mareo por pensamientos que no se puede quitar de la cabeza?
SI
7. ¿Tiene buen ánimo habitualmente? NO
8. ¿Tiene miedo de que le este pasando algo? SI
9. ¿Se siente feliz con frecuencia? NO
10. ¿Se siente abandonado? SI
11. ¿Está intranquilo o inquieto? SI
12. ¿Prefiere quedarse en casa a salir y hacer algo nuevo? SI
13. ¿Se preocupa por el futuro con frecuencia? SI
14. ¿Se encuentra con mas problemas de memoria que la mayoría? SI
15. ¿Piensa que vivir es maravilloso? NO
16. ¿Se siente desanimado y melancólico a menudo? SI
17. ¿Se siente bastante inútil en su entorno? SI
18. Está muy preocupado por el pasado? SI
19. ¿Encuentra la vida muy estimulante? NO
20. ¿Le resulta difícil poner en marcha proyectos nuevos? SI
21. ¿Se siente lleno de energía? NO
22. ¿Siente que su situación es desesperada? SI
23. ¿Cree que hay mucha gente que está mejor que usted? SI
24. ¿Se preocupa frecuentemente por cosas pequeñas? SI
25. ¿Siente ganas de llorar con frecuencia? SI
26. ¿Tiene problemas para concentrarse? SI
27. ¿Se siente mejor por la mañana al levantarse? NO
28. ¿Prefiere evitar reuniones sociales? SI
29. ¿Le resulta fácil tomar decisiones? NO
30. ¿Tiene la mente tan clara como solía tenerla?

Puntuación:

0-10: normal

11-14: depresión (84% de sensibilidad y 95% de especificidad)

Mas de 15: depresión (80% de sensibilidad y 100% de especificidad)

Tabla VII. Algoritmo de criba para la depresión en ancianos⁹

Items depresivos:

1. ¿Está satisfecho con su vida? NO
2. ¿Siente que su vida esta vacía? SI
3. ¿Teme que le vaya a pasar algo malo? SI
4. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo? NO

Items vulnerabilidad:

1. Antecedentes de depresión SI
2. Aislamiento social SI
3. Enfermedades crónicas SI
4. Situación de duelo SI

Tabla VIII. Enfermedades y medicamentos mas frecuentemente asociados a enfermedad depresiva en el anciano¹²

1. Enfermedades
 - Alcoholismo
 - Hipotiroidismo e hipertiroidismo
 - Cánceres (sobre todo carcinomas de páncreas y pulmón)
 - Enfermedad de Cushing
 - Anemia perniciosa
 - Hipercalcemia
 - Infecciones crónicas
2. Medicamentos
 - Antihipertensivos (reserpina, metildopa, propranolol, clonidina,..)
 - AINEs (ibuprofeno, naproxeno, indometacina,..)
 - Analgésicos opiáceos (morfina, codeína, meperidina,..)
 - Ansiolíticos e hipnóticos (benzodiacepinas, alcohol, barbitúricos,..)
 - Antipsicóticos (sobre todo los de primera generación)
 - Antineoplásicos(vincristina, cisplatino, tamoxifeno, .)
 - Otros (esteroides , diuréticos, ranitidina,..)

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Tabla IX Escala de Cornell para la valoración de depresión en pacientes con demencia

A. Signos del estado de ánimo: ansiedad, tristeza, arreactividad ante situaciones agradables, irritabilidad.

B. Alteraciones del comportamiento: agitación, enlentecimiento, quejas físicas múltiples (excepto G.I.), pérdida de interés de menos de 1 mes.

C. Signos físicos: pérdida de apetito, pérdida de peso (2 puntos si > 2kg en 1 mes) pérdida de energía.

D. Funciones circadianas: empeoramiento matutino, insomnio de conciliación, sueño fragmentado, despertar precoz.

E. Alteraciones del contenido del pensamiento: suicidio, baja autoestima, pesimismo, ideación delirante congruente con el estado de ánimo.

Puntuación:

- 0: ausencia, 1 : moderado, 2: grave
- 0-8: no hay depresión; 9-11 depresión leve; 12 o mas: depresión moderada o grave

Tabla X. Diagnostico diferencial entre Demencia y Seudodemencia Depresiva

	Demencia	Seudodemencia Depresiva
Debut	Impreciso, lento	Preciso, rápido
Antecedentes depresivos	No	Si
Queja subjetiva pérdida memoria	No	Si
Variación circadiana	No	Si
Ideas de culpa	Frecuentes	Infrecuentes
Respuesta tipo «no sé»	Peor	Mejor
Memoria reciente	Si	No
Síntomas neurológicos		

■ BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA

1. OMS. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. Madrid: Panamericana , 2000
2. American Psychiatric Association. DSM5. Arlington: APA, 2013
3. Menchón JM. ¿Existen diferencias clínicas entre la depresión del anciano y la del adulto joven?. En: Calcedo A, ed. La depresión en el anciano. 12 cuestiones fundamentales. Madrid: Archivos de Neurobiología, 1996
4. Gil P, Martín M. (coordinadores). Guía de buena práctica clínica en geriatría. Depresión y ansiedad. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Madrid: Scientific Communication Management, 2004
5. Small, GW. Differential diagnosis and assessment of depression in elderly patients. DC 70(12):e47 doi:10.4088/JCP 8001x20c
6. Taylor WD. Depression in the elderly. N Engl J Med 2014; 371:1228-36
7. Casey, DA. Management of the patient in geriatric psychiatry. En: Tasman A, Kay J Lieberman JA y otros. Psychiatry 2nd ed (pgs. 2439-2462). Chichester, West Sussex, UK: Wiley Blackwell, 2015
8. Evans M, Mottram P Diagnosis of depression in elderly patients. Advances in Psychiatry Treatment, 2000; 6: 49-56
9. Lovestone S, Howard R. Depression in the elderly people. New York: Martin Duniz, 1996
10. Moriñigo A, González S, Labrador J. Depresión geriátrica. En: Gilaberte I. Nuevas perspectivas en depresión (pgs. 125-155). Madrid: Aula Médica, 2004
11. Guías de práctica clínica en el SNS. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto. Madrid. Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad, 2014
12. Sánchez M, Agüera L, Martín M y otros. Guía Esencial de Psicogeriatría (pgs 182-226) Madrid: Panamericana , 2014
13. Yesavage, JA, Brink TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale. A preliminary report. J Psychiatr Res 1983; 17:37-49
14. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet 2005; 365:1961-70
15. Olin JT. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer Disease. Am J Geriatric Psychiat 2002; 10:125-131

Psicoterapia de la depresión

Dra. María Isabel Ramos García

Dra. Laura Espín Ortiz

La psicoterapia es un tratamiento psicológico específicamente dirigido a resolver las dificultades que tiene una persona en sus relaciones con los demás, en la percepción que tiene de las actitudes del entorno para con él, o de sus actitudes para consigo mismo.

El tratamiento habitual para la depresión en ancianos incluye el tratamiento farmacológico con antidepresivos, la psicoterapia o la combinación de ambos. En la depresión del anciano es de vital importancia aplicar todo el arsenal terapéutico necesario de forma contundente y precoz en el tiempo. La depresión geriátrica se asocia con una mayor resistencia terapéutica y alto riesgo de recurrencias, mayor riesgo de suicidio, mayor evolución hacia la cronicidad y pérdida de la calidad de vida. La depresión en la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de discapacidad, de morbi-mortalidad y un incremento de los costes sanitarios¹⁻³.

Aunque los antidepresivos constituyen el pilar fundamental en el tratamiento de la depresión en general, son múltiples las ocasiones en las que solo se consiguen efectos terapéuticos modestos⁴. El uso de psicofármacos puede verse dificultado por la aparición de efectos secundarios, incompatibilidades con las enfermedades médicas comórbidas, y/o interacciones farmacológicas debidas a la polifarmacia características de esta etapa vital⁵. Además, hay que tener en cuenta que los ancianos son el grupo de población que menos tiempo tienen

para invertir en los periodos de latencia necesarios para conseguir el efecto antidepresivo de los fármacos (Agüera, 2006). Por otro lado la existencia de deterioro cognitivo asociado a la depresión en la ancianidad influye negativamente sobre los efectos farmacológicos, determinando peores resultados y peor tolerancia de los tratamientos antidepresivos⁶.

Las intervenciones psicoterapéuticas pueden ser una alternativa al tratamiento farmacológico cuando existen contraindicaciones para su uso, o bien pueden aplicarse como tratamiento coadyuvante de los antidepresivos cuando la respuesta que se consigue es parcial. En ocasiones los pacientes prefieren la psicoterapia a los psicofármacos^{7,8}.

Se sabe que el beneficio potencial de la psicoterapia no se ve disminuida por la edad; además los mayores a menudo tienen un mejor cumplimiento del tratamiento, con menos tasas de abandono, y respuestas más positivas que en los pacientes más jóvenes⁹.

Múltiples estudios¹⁰⁻¹³ han evidenciado la utilidad de la psicoterapia en la depresión geriátrica, así como su efecto positivo moderado a largo plazo. Sin embargo, tradicionalmente la psicoterapia ha sido infrutilizada e infravalorada en el grupo de población geriátrica, persistiendo hasta el momento una visión nihilista sobre su eficacia o aplicabilidad en la depresión del anciano. Estas creencias

suelen generarse en base a factores intrínsecos de este grupo poblacional que pueden comportarse como una barrera para la comunicación o consecución de objetivos de una psicoterapia estándar como son la existencia de deterioro cognitivo, la comorbilidad con enfermedades físicas, la falta de apoyo social, la movilidad reducida y las dificultades de accesibilidad a los centros. El entretimiento de los procesos cognitivos y la disfunción ejecutiva que ocurre de manera natural en el envejecimiento y aparece de forma patológica en el contexto de la depresión geriátrica, junto con la propia gravedad de la enfermedad depresiva en el ancianos con alta frecuencia de manifestaciones psicóticas, catatoniformes o pseudodemenciales, dificultan en gran medida el proceso de comunicación entre el terapeuta y el paciente. Por otro lado la aplicación de técnicas psicoterapéuticas diseñadas para población joven sin adaptarlas a este grupo de edad y la necesidad de invertir mucho tiempo para conseguir objetivos terapéuticos, ha contribuido a mantener la falta de conciencia de eficacia clínica de la psicoterapia en los profesionales que atienden a población geriátrica .

La aplicación de psicoterapia en ancianos precisa de la inclusión de ciertas modificaciones técnicas en la estructura (sesiones más breves, modulación del tono de voz, asistencia a domicilio, aplicación sistemática de técnicas de relajación para disminuir la ansiedad de

ser evaluado, etc) con el fin de conseguir unos resultados adecuados. En general es escasa la oferta de profesionales psicoterapeutas entrenados en la atención a pacientes psicogeriátricos que adecuen su actividad terapéutica al contexto socio-cultural y medico del paciente anciano deprimido.

Además de los factores biológicos implicados en la etiopatogenia de la depresión, en el anciano deprimido con frecuencia existe un contexto vital y emocional absolutamente desfavorable mediado por pérdidas funcionales, pérdidas de rol social, enfermedad propia o del cónyuge, déficits sensoriales, pérdidas de seres queridos, a veces sin ritmo generacional, pérdidas económicas, institucionalización, etc.... que requieren una readaptación psicológica por parte del individuo. Los pacientes ancianos disponen de mecanismos de afrontamiento diferentes a la población más joven, constituyendo a veces verdaderos «supervivientes emocionales». Por el contrario, factores estresantes con escasa relevancia en otros grupos poblacionales pueden constituir verdaderos desencadenantes de la patología afectiva en la vejez. Es por esto que siempre ha de hacerse un adecuado diagnóstico diferencial factores biológicos implicados así como realizar una adecuada evaluación del individuo y sus circunstancias antes de elegir la intervención psicoterapéutica más adecuada y aplicar las técnicas psicoterapéuticas con las adaptaciones necesarias.

Existen múltiples modelos psicoterapéuticos aplicables al paciente anciano (TABLA 1). La mayoría de las psicoterapias van dirigidas a ayudar al paciente a identificar sus problemas y que este realice cambios en su funcionamiento personal tanto cognitivo, como afectivo, adquiriendo nuevos hábitos en estas áreas o eliminando los que provocan malestar, y consiguiendo capacidades y habilidades de afrontamiento ante diferentes circunstancias vitales. La psicoterapia también ofrece un sistema de apoyo ante situaciones críticas, periodos difíciles y mejora la cooperación de la familia en el tratamiento. La temática específica de la depresión en los ancianos puede ser muy variada pero en la mayoría de ocasiones está centrada en las pérdidas, tanto de seres queridos como de capacidades, estatus o autoimagen¹⁴.

Para aplicar una psicoterapia de forma efectiva en el anciano es necesaria la existencia de una serie de requisitos comunes para todas las psicoterapias, que dependen tanto del terapeuta como del propio paciente.

El terapeuta ha de mantener siempre una actitud comprensiva y de apoyo, fomentando la esperanza, estimulando al paciente para expresar emociones y desarrollar una fuerte alianza terapéutica. Por otro es necesario que el paciente presente una mínima capacidad de introspección o insight, es decir, que entienda que hay cosas que van mal o que hay que cambiar dentro de uno mismo, que quiera cambiar

estas cosas y se muestre motivado para ello. El paciente ha de expresar unas expectativas reales de cambio y aceptar el cumplimiento de un contrato terapéutico¹⁵.

A pesar de la evidencia empírica sustancial que apoya la eficacia de la psicoterapia para la depresión en los adultos mayores, sólo una minoría de los ancianos con depresión reciben psicoterapia. Los ancianos más jóvenes, con alto nivel sociocultural y educativo, que viven con su cónyuge y en áreas metropolitanas son los que reciben una psicoterapia con mayor frecuencia¹⁶. Apenas existen datos de la aplicación de psicoterapia en los ancianos más mayores, «old-old», o nonagenarios sin demencia.

En los últimos años ha existido un desarrollo importante en la investigación de la psicoterapia en la depresión geriátrica. Son múltiples los estudios que sustentan el beneficio de la psicoterapia en este grupo de población y son también múltiples los tipos de terapias estudiados específicamente en depresión geriátrica. Sin embargo es escasa aun la bibliografía que avale la mayor eficacia de unas terapias sobre otras o los que patrones de uso de las mismas (duración de las sesiones, frecuencia de sesiones, tiempo global, etc) en mayores deprimidos. Además, la mayoría de los estudios que comparan psicoterapias específicas presenta multitud de dificultades metodológicas destacando la ausencia de grupos controles homogeneizados y la dificultad

tad para valorar la influencia psicológica de apoyo que el propio estudio sobre los individuos.

No existe un consenso en cuanto al patrón de aplicación de las psicoterapias en la depresión geriátrica, por lo que suele utilizarse un patrón similar a población más joven. La selección de la modalidad de tratamiento debe estar influenciada por las preferencias del paciente, la capacitación del profesional en un tipo concreto de terapia, así como consideraciones clínicas como la gravedad de los síntomas, la presencia de dificultades interpersonales, o un trastorno comórbidos de personalidad, iniciando con una frecuencia variable de sesiones en función de las circunstancias y llegando a las necesarias hasta la mejora de los síntomas¹⁷. Aclarar el estado cognitivo de los pacientes desde el inicio es fundamental previo a la indicación del tipo de psicoterapia para que las recomendaciones del mismo sean adecuadas⁶. La psicoterapia en anciano puede ser aplicada en formato grupal o individual. El formato grupal puede ser un tratamiento muy adecuado para problemas de aislamiento social, sentimientos de desplazamiento e inadecuación respecto al entorno. El grupo puede ser en estos casos una oportunidad para favorecer y ejercitar las relaciones interpersonales que a veces son muy difíciles en estas franjas de edad. Permite un espacio para una retroalimentación entre los conflictos personales y los de otros pacientes. Es habitual en la práctica

clínica iniciar con una o dos sesiones semanales siendo flexible sobretodo en situaciones críticas por la severidad clínica, la existencia de riesgo de suicidio o deterioro cognitivo. Algunas guías americanas recomiendan mantener la terapia tras el episodio agudo durante al menos 4-9 meses para evitar las recaídas depresivas¹⁶.

Actualmente la psicoterapia combinada con el tratamiento antidepressivo es la opción terapéutica más aceptada y recomendada por los expertos y se ha asociado con periodos de remisión más largos tras el episodio agudo¹⁸, y para algunos autores estaría especialmente indicada en casos graves o con tendencia suicida¹⁹. La psicoterapia ha demostrado buenos resultados en las depresiones menores, formas subsindrómicas y duelos²⁰; y cada día hay más evidencia de la utilidad de la psicoterapia en la depresión de inicio tardío^{6,5,21,22}.

En cuanto a los tipos de psicoterapia, la terapia cognitivo conductual (TCC), la terapia interpersonal (TIP), la psicoterapia de apoyo (TA) y la terapia de resolución de problemas (TRP), son las que han recibido mayor soporte empírico en el tratamiento de depresión geriátrica^{23,25}. Otras técnicas psicoterapéuticas han sido menos valoradas y son menos utilizadas en población geriátrica. Recientemente han sido publicado casos que han mostrado efectos beneficiosos de las técnicas de Mindfulness en depresión de inicio tardío²⁶. Las modelos y/o terapias psicológicas

más aplicadas en la población anciana son los siguientes: (TABLA 2)

- **Terapia cognitivo-conductual:**

Este tipo de terapia es ampliamente utilizada para abordar las discapacidades tanto físicas como psíquicas que se presentan en los ancianos así como en depresiones menores y depresiones crónicas²⁷. Esta técnica se basa en rebatir las auto percepciones negativas del paciente, las percepciones o interpretaciones individuales de las situaciones vitales para conseguir la obtención de habilidades y capacidad de afrontamiento de su situación y de sus síntomas. El paciente ha de poseer cierta capacidad de insight para poder llevar a cabo las modificaciones cognitivas necesarias para favorecer la aceptación y adaptación al problema. Múltiples estudios avalan su eficacia y su efectividad en la depresión del anciano, bien en monoterapia o en combinación con el tratamiento farmacológico²⁸.

- **Terapia Interpersonal:** Se trata de una terapia limitada en el tiempo y centrada en el momento vital del paciente. Se basa en la noción de que los síndromes psiquiátricos y en este caso la depresión, a pesar de lo multifactorial de sus causas, ocurren en un contexto social e interpersonal, donde las relaciones interpersonales y los síntomas se afectan mutuamente de manera recíproca^{29,30}. La terapia se centra en la modificación y mejora de de las relaciones interpersonales problemáticas en cuatro áreas: el dolor por las

pérdidas, los conflictos interpersonales, las transiciones de roles y los déficits de habilidades interpersonales. La mejora del funcionamiento interpersonal reduce los síntomas y el paciente aprende a entender esta interrelación de manera que se encuentra vías de resolución de sus problemas interpersonales y de sus síntomas depresivos. Al igual que otras psicoterapias puede ser una herramienta efectiva en el tratamiento de la depresión en ancianos, siendo su máxima eficacia en tratamiento combinado con psicofármacos^{31,32}. Ha sido utilizada con buenos resultados para la depresión de inicio tardío en el ámbito de la atención primaria^{2,29}.

- **Terapia de resolución de problemas:**

La depresión geriátrica con frecuencia asocia sintomatología cognitiva en diferentes dominios: déficits de memoria, disminución en la velocidad de procesamiento, y disfunción ejecutiva. La existencia de disfunción ejecutiva en la depresión geriátrica se ha asociado con una pérdida funcional desproporcionada en relación a la gravedad de la depresión, así como con menor respuesta clínica tanto a psicofármacos como a la psicoterapia^{21,24,33,34}. La psicoterapia de resolución de problemas se ha desarrollado para hacer frente a los déficits de comportamiento ejecutivos (dificultad para planificar, organizar y ejecutar tareas) presentes en algunos tipos de depresión, como la depresión de inicio tardío, la depresión vascular, la depre-

sión post ictus y la depresión en pacientes con demencia⁶.

La terapia de resolución de problemas se basa en dos premisas: 1) la búsqueda de soluciones para los problemas cotidianos con el fin de reducir el estrés que generan y mejorara la calidad de vida y 2) entrenamiento en habilidades para resolver problemas futuros. La terapia consiste en definir el problema ejecutivo con el paciente e inducirle a la elaboración de posibles soluciones y seleccionar las mejores para aplicarlas. La TRP ha demostrado ser eficaz para mejorar tanto los síntomas depresivos como la funcionalidad en paciente anciano con depresión^{6,35}.

• **Las Terapias psicodinámicas:** constituyen un grupo de psicoterapias que comparten las teorías psicoanalíticas como modelo teórico común: conciben que las experiencias infantiles y los conflictos no resueltos del pasado influyen significativamente en la situación actual de un individuo. Se diferencian entre ellas según en el grado de profundidad con el que abordan los conflictos psíquicos y entre ellas la terapia de apoyo es la más utilizada en ancianos. El objetivo general de estas terapias consiste en que el paciente comprenda y elabore su conflictiva psíquica de manera que disminuya su sufrimiento y logre dar a su existencia un sentido más completo. Para que sea eficaz hay que tener en cuenta además de la psicopatología propia del paciente, los rasgos de personalidad y del funcionamiento psíquico del

paciente, teniendo en cuenta precisan de un sistema cognitivo muy preservado que permita tener capacidad de insight y abstracción³⁶. Este hecho, junto con que suelen ser terapias prolongadas podría ser la base de un menor uso en la depresión geriátrica.

Psicoterapia de la depresión en demencia: La depresión forma parte de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) y puede aparecer en cualquiera de los estadios clínicos del deterioro. Hasta un 80% de paciente con demencia puede tener síntomas depresivos, y de ellos entre un 20% y 50% pueden cumplir criterios para un trastorno depresivo mayor²⁰. En la mayoría de ocasiones, la depresión, aparece de forma conjunta con otros SPCD y su existencia se asocia con mayor deterioro funcional, a una mayor carga y sobreesfuerzo en los cuidadores y un incremento de la mortalidad³⁷.

Aunque los medicamentos psicotrópicos a veces se prescriben para el control de los SPCD en general ,incluido la depresión, pero su eficacia suele ser limitada. Este hecho, junto el riesgo potencial de efectos adversos y el costo relativamente alto hacen preferibles en muchos casos el uso de terapias no farmacológicas (TNFs)^{38,39} Ante la aparición de síntoma depresivos en la demencia es primordial descartar factores orgánicos susceptibles de ser corregidos, así como identificar posibles desencadenantes ambientales, como puede ser el reciente ingreso en un centro residencial o cambio de

ubicación dentro del mismo, viudedad reciente, dificultades en las terapias ocupacionales, etc. y modificarlo en la medida de lo posible (p. ej., cambio de planta o módulo, ampliación de espacios o tiempos de ocio, adaptación de tareas, etc). Aunque las personas con una demencia ligera son las que más pueden beneficiarse de la psicoterapias clásicas, en la demencia severa, aun cuando pueden no entender ni órdenes o recomendaciones, los pacientes pueden responder perfectamente a los paradigmas de condicionamiento clásico y operante permitiendo aplicar cualquier tipo de terapias de corte conductual. Son múltiples las terapias que se han aplicado con resultados positivos para el control de los SPCD, incluido la depresión, en pacientes con demencia. (TABLA 3). Existe el inconveniente de que los resultados de los estudios son muy variables, no exentos de errores metodológico, y no miden resultados a largo plazo, ni estudian qué tipo de síntomas son los más susceptibles de mejorar, o si hay diferencias en el perfil de mejora clínica según el estadio de la enfermedad⁴⁰. Metaanálisis recientes han concluido que las intervenciones psicológicas en pacientes con SPCD afectivos tienen un potencial de mejora sobre el bienestar del paciente⁴¹. Un estudio reciente⁴² concluye que las Terapias Multicomponente son las técnicas más eficaces para mejorar el estado de ánimo en pacientes con demencia. Las terapias que incluyen ejercicio físico con técnicas conductuales,

o la estimulación cognitiva grupal enriquecida con alguna otra técnica (reminiscencia, relajación, apoyo etc....) producen beneficios a nivel cognitivo, funcional y anímico. Las técnicas de psicomotricidad, musicoterapia, la terapia con mascotas y las técnicas de estimulación multisensorial también ha mostrado efectos beneficiosos sobre la depresión y otros SPCD (agresividad, ansiedad y apatía)^{43,44,45,46}. Aunque la psicoterapia debería ser planteada en primer lugar, dejando los fármacos antidepresivos para depresiones moderadas severas o cuando existe incapacidad para aplicar las TNFs, la realidad es que su aplicación suele ser a modo de tratamiento complementario del tratamiento farmacológico. Esto es debido en parte a la falta de criterios de elección y selección para cada una de las terapias y a la necesidad de mayor evidencia científica que la sustente.

Conclusión: Las intervenciones psicoterapéuticas constituyen una opción terapéutica eficaz pero infrutilizada en la depresión del anciano con o sin deterioro cognitivo. La gran cantidad de técnicas terapéuticas y la heterogeneidad de las mismas, hace que aunque cada día sea más amplia la evidencia científica que avala su uso, sea aun insuficiente la información acerca de patrones de uso, criterios de aplicación y selección de la técnica más adecuada, así como los efectos a largo plazo en este grupo de población.

Tabla 1.: Tipos de psicoterapia en la edad avanzada

- Psicoterapia individual
- Psicoterapia grupal
- Psicoterapia cognitivo conductual
- Psicoterapia cognitiva
- Psicoterapia conductual
- Psicoterapia dinámica
- Psicoanálisis
- Psicoterapia sistémica
- Psicoterapia de apoyo
- Psicomotricidad
- Terapia de reminiscencia
- Terapia de resolución de problemas
- Terapia Interpersonal
- Psicoterapia breve
- Mindfulness
- Otras: terapia psicosocial, terapia con animales, con robots....

(Modificada¹⁴)

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Tabla 2: Características diferenciales de las terapias más aplicadas en la depresión geriátrica

TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL	<ul style="list-style-type: none">- Directiva (Papel activo del terapeuta)- Terapia reglada y sistematizada- Limitada en el tiempo- Basada en síntomas presentes.- Identifica dificultades y selecciona objetivos-metas terapéuticas realistas
TERAPIA INTERPERSONAL	<ul style="list-style-type: none">- Explicativa (actitud del terapeuta inactiva pero favorecedora)- Limitada en el tiempo- Centrada en problemas (conflicto interpersonal) presentes- Promueve el cambio por parte del paciente
TERAPIA DE RESOLUCION DE PROBLEMAS	<ul style="list-style-type: none">- Breve- Centrada en soluciones definidas por el paciente.

(Modificada⁴⁷)

Tabla 3. Psicoterapias mas aplicadas para el control de los spcd .

<ul style="list-style-type: none">- Terapia conductual- Terapia psicosocial- Apoyo a cuidador- Musicoterapia- Terapia de soporte- Terapia psicomotriz- Terapia con mascotas y/o robots	<ul style="list-style-type: none">- Terapias interpersonal- Terapia de relajación- Terapia de reminiscencia- Terapias multicomponente- Terapias de estimulación cognitiva- Terapias cognitivo-conductual- Estimulación Multisensorial «snoezelen»,
--	--

■ BIBLIOGRAFIA

1. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, et al. Depression treatment in a sample of 1,801 depressed older adults in primary care. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Apr;51(4):505-14.
2. Van Schaik A, Van Marwijk H, Adèr H, et al. Interpersonal psychotherapy for elderly patients in primary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:777-86.
3. Snowdon J. Almeida OP: The diagnosis and treatment of unipolar depression in late-life, in *Late-life Mood Disorders*. Edited by Lavretsky H, Sajatovic M, Reynolds III CF. Oxford, Oxford University Press, 2013, pp79-103.
4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163:28-40.
5. Huang AX, Delucchi K, Dunn LB, et als.. systematic review and meta-analysis of psychotherapy for late-life depresión. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 Mar;23(3):261-73.
6. Alexopoulos GS, Morimoto SS, Kanellopoulos D, et als. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late-life. *Ann N Y Acad Sci.*2015 May; 1345(1):36-46.
7. Areán PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biol Psychiatry.* 2002 Aug 1; 52(3):293-303.
8. Gum AM,Arean PA, Hunkeler E, et al: Depression treatment preferences in older primary care patients. *Gerontologist* 2006;46(1):14-22.
9. Birrer RB, Vemuri SP. Depression In Later Life: A Diagnostic And Therapeutic Challenge. *American Family Physician* 2004 ; 69 (10) :2375-82.
10. Pincuart M, Sorensen S: How effective are psychotherapeutic and other psychosocial interventions in older adults? A meta-analysis. *J Ment Health Aging* 2001; 7:207e243 4.
11. Mackin RS, Areán PA: Evidence-based psychotherapeutic interventions for geriatric depression. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28: 805-20.
12. Cuijpers P, Karyotaki E, Por AM et als: Managig depression in older age: Psychological interventions. *Maturitas* 79 (2014) 160-169
13. Cuijpers P, van Straten A, Smit F: Psychological treatment of latelife depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:1139e1149
14. Agüera Ortiz L. Tratamiento. *Guía de Buena Practica Clínica en Geriátria Depresión y Ansiedad En Gil P, Martin Carrasco M., Sociedad Española de Geriátria y Gerontología.* 2004 pp 49-65.
15. Reneses Prieto B, Agüera Ortiz L. Principios generales en psicoterapia gerátrica. En Agüera Ortiz LF. *Psiquiatría geriátrica.* 2006 ,Masson Barcelona, cap 37-38 pp 837-887.

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

16. Wei W, Sambamoorthi U, Olfson M, et al. Use of Psychotherapy for Depression in Older Adults *Am J Psychiatry*. 2005 April ; 162(4): 711–717.
17. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder (Revision) *Am J Psychiatry*. 2000;157(April suppl)
18. Andreescu C, Reynolds CF. Late-life Depression: Evidence-based treatment and promising new directions for research and clinical practice. *Psychiatr Clin N Am*.2011;34:335-355
19. Hanson AE, Scogin F. Older adults' acceptance of psychological, pharmacological and combination treatments for geriatric depression. *J Gerontol B Psychol Sci Soc*. 2008;63(4): 245–248.
20. Kennedy GJ. Depresión y otros trastornos del ánimo: Geriatrics Review Syllabus. Barcelona: Medical Trends;2007.p71-91.
21. Kiosses DN, Alexopoulos GS. Problem-Solving Therapy in the Elderly. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2014 Mar;1(1):15-26
22. Notzon S, Alferink J, Arolt V. Late-onset depression : Pathophysiology, diagnostics and treatment]. *Nervenarzt*. 2016 Sep;87(9):1017-29.
23. Krishna M, Jauhari A, Lepping P, et al. Is group psychotherapy effective in older adults with depression? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 ;26(4):331-40.
24. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, et al Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Aug 1;58(3):204-10.
25. Alexopoulos, GS. Pharmacotherapy for Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry* 2011;72(01):e04.
26. Mathur S, Sharma MP, Bharath S. Mindfulness-based cognitive therapy in patients with late-life depression: A case series. *Int J Yoga*. 2016 Jul-Dec;9(2):168-72.
27. Renee M. Marquett, Larry W. Thompson, Robert P. Reiser et al: Psychosocial predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for late-life depression: an exploratory study. NIH Public Access. Author Manuscript, *Aging Ment Health*.2013 September; 17(7): 830-838.
28. Holland JM, Chong G, O'Hara R et al. Does Cognitive Behavioural Therapy Promote Meaning-making? A preliminary test in the context of Geriatric Depression. *Psychol Psychother*.2015; 88(1):120-4
29. Van Schaik DJ, van Marwijk HW, Beekman AT, et al: Interpersonal psychotherapy (IPT) for late-life depression in general practice: uptake and satisfaction by patients, therapists and physicians. *BMC Family Practice* 2007, 8:52 .
30. Markowitz, JC, Weissman, MM. Applications of individual interpersonal psychotherapy to specific disorders: Efficacy and indications. In: *Textbook of Psychotherapeutic*

Treatments, Gabbard, GO (Eds), American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC 2009. p.339

31. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Martire LM, et al. Treating depression to remission in older adults: a controlled evaluation of combined escitalopram with interpersonal psychotherapy versus escitalopram with depression care management. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:1134.
32. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354:1130.
33. Morimoto SS, Gunning FM, Murphy CF, et al. Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2):115-22.
34. Pimontel MA, Culang-Reinlieb ME, Morimoto SS, et al. Executive dysfunction and treatment response in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Sep;27(9):893-9.
35. Kirkham JG, Choi N, Seitz DP. Meta-analysis of problem solving therapy for the treatment of major depressive disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 May;31(5):526-35.
36. Gabbard, GO. Techniques of psychodynamic psychotherapy. In: *Textbook of Psychotherapeutic Treatments*, Gabbard, GO (Eds), American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2009. p.43.
37. Lopez OL, Mackell JA, Sun Y, et al. Effectiveness and safety of donepezil in Hispanic patients with Alzheimer's disease: a 12-week open-label study. *J Natl Med Assoc*. 2008 Nov;100(11):1350-8.
38. Salzman C., Jeste D.V., Meyer R.E., et al: Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 2008;6(69). 889-898.
39. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:161-78.
40. Seitz DP, Brisbin S, Herrmann N, et al. Efficacy and feasibility of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia in long term care: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:503—6
41. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 22;(1) CD009125.
42. Olazarán- J, Agüera- LF, Muniz R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;55: 598-608.

43. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al: Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2015–2022.
44. Bernabei V, De Ronchi D., La Ferla T et al. Animal-assisted interventions for elderly patients affected by dementia or psychiatric disorders: a review. *J. Psychiatr. Res.* 2013 (47):762–773.
45. Valenti Soler M , Agüera-Ortiz L , Olazarán Rodríguez J , et al .Social robots in advanced dementia. *Front Aging Neurosci.* 2015 Sep 3;7:133.
46. Sánchez A, Maseda A , Marante-Moar MP , de Labra C , Lorenzo-López L1, Millán-Calenti JC1 Comparing the Effects of Multisensory Stimulation and Individualized Music Sessions on Elderly People with Severe Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016 Mar 8;52(1):303-15.
47. Gayoso MJ; La Depresion en: Tratado de Neuropsicogeriatría P Gil. Sociedad Española de Geriatría Y Gerontología, 2010. pp: 399-426.

Abordaje farmacológico de la depresión

Dr. Cecilio Álamo González

Dr. Pedro Gil Gregorio

Dra. Cristina Zaragoza Arnáez

Dra. Pilar García-García.

■ INTRODUCCIÓN

En capítulos anteriores de esta guía se han recogido, desde una perspectiva clínica, las características principales de la depresión en el anciano. La depresión afecta desproporcionadamente a los adultos mayores, y suele asociarse con una alta comorbilidad, tanto física como cognitivamente, lo que retrasa su recuperación, aumenta el internamiento hospitalario o residencial a largo plazo y la mortalidad por suicidio y otras causas médicas. Por todo ello es necesario tener en cuenta las características propias que presenta la enfermedad en esta etapa de la vida para poder instaurar el tratamiento más adecuado, incluyendo el farmacológico¹.

La farmacoterapia es la piedra angular, aunque no la única, del tratamiento de la depresión. Clásicamente, el abordaje farmacológico de la depresión se ha realizado con antidepresivos capaces de modificar las tasas de monoaminas, lo que ha apoyado la comentada, en el capítulo de fisiopatología de esta guía, «hipótesis monoaminérgica de la depresión». En la actualidad, el mejor conocimiento, si bien parcial, de la fisiopatología de la depresión ha dado lugar a la aparición de nuevas hipótesis y a considerar dianas antidepresivas no monoaminérgicas. Así, algunos antidepresivos como la agomelatina, con acción agonista sobre los receptores de melatonina MT1 y MT2, la tianeptina, como modulador glutama-

térgico, o la vortioxetina con su acción multimodal sobre diferentes receptores serotoninérgicos, han entrado en nuestro arsenal farmacológico^{2,3}. El perfil farmacodinámico de los antidepresivos, especialmente su capacidad para modificar la recaptación de monoaminas y su afinidad por diferentes receptores de neurotransmisores, va a determinar su eficacia, pero también su seguridad y tolerabilidad, de forma muy particular en el anciano por sus frecuentes comorbilidades².

Hasta hace algunos años, la edad superior a los 65 años era un criterio de exclusión para muchos ensayos clínicos, entre ellos los realizados con antidepresivos. Pese a que en la actualidad se pueden incluir personas mayores de 65 años, la generalización de los resultados puede ser incierta y no garantiza que un antidepresivo tenga un comportamiento idéntico al del adulto joven en el anciano. De hecho, los cambios relacionados con la edad que afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos pueden afectar a la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos en personas mayores^{2,4}. Es de destacar que prácticamente todos los antidepresivos presentan una eficacia similar, incluso en personas de edad avanzada, por lo que la elección del fármaco más adecuado se basa fundamentalmente en el perfil de sus efectos adversos e interacciones. Esta consideración es de trascendencia en el anciano polimedicado⁵.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS DE ACUERDO CON SU PERFIL DE ACCIÓN SINÁPTICA

En la actualidad disponemos de un gran número de antidepresivos que podemos clasificar a tenor de su perfil bioquímico (Tabla 1). Los mayoría de los antidepresivos (AD) ejercen su acción a través de diferentes mecanismos farmacológicos que actúan sobre los sistemas de neurotransmisión de la serotonina (5HT), la noradrenalina (NA) y la dopamina lo que ha contribuido a la teoría monoaminérgica de la depresión (ver en el capítulo de fisiopatología de esta guía)^{4,6}.

Los antidepresivos tricíclicos (ADT), denominados así por su estructura química, que se comportan como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), con acción antagonista sobre diversos receptores (adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histaminérgicos H1. Su prototipo es la imipramina. Estos agentes, por bloquear múltiples receptores (muscarínicos, histamina H1, α -adrenérgicos) tienen un perfil mala tolerabilidad, en especial en el anciano, por lo que se han denominado «fármacos sucios»^{2,4,8}.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) que, debido a sus problemas de interacciones con algunos alimentos que contienen tiramina y con fármacos serotoninérgicos y adrenérgicos, pueden provocar crisis hipertensivas. Entre los IMAO reversibles,

que a dosis habituales no presentan la interacción con tiramina, está comercializada en España la moclobemida, de uso limitado por una eficacia no totalmente refrendada en la práctica clínica diaria^{2,4}.

Dentro del grupo de *antidepresivos «atípicos» o de segunda generación* se incluye una serie de fármacos de estructuras químicas diversas entre los que permanecen comercializados en nuestro país, la mianserina, la maprotilina y la trazodona. Estos agentes, aunque no aportaron una eficacia antidepresiva superior a la de los clásicos tricíclicos, presentan, en general, una menor acción anticolinérgica. Por este motivo, se utilizaron especialmente en pacientes geriátricos y en aquellos pacientes que presentaban otras patologías concomitantes, sobre todo cardiopatías –a la mianserina se la denominó el antidepresivo de los cardiólogos–, si bien, en este sentido, fueron posteriormente superados por los ISRS. Por su parte, la maprotilina se ha relacionado con un aumento del riesgo de convulsiones, hecho a tener en cuenta en pacientes predispuestos. La trazodona es empleado con frecuencia en el anciano como hipnótico por su efecto antihistamínico⁴.

El bupropion es un *inhibidor de la recaptación de DA y NA*, siendo el único representante de este grupo. En España, está comercializado como antidepresivo, como agente para la deshabituación tabáquica y asociado a naltrexona como anorexígeno.

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Tabla 1. Clasificación de los principales agentes antidepresivos según mecanismo de acción

GRUPO (Acrónimo)	MECANISMO de acción	Agentes antidepresivos
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina y bloqueantes de receptores aminérgicos	Amitriptilina Clomipramina, Doxepina, Imipramina, Nortriptilina Trimipramina.
IMAO	Inhibidor irreversible de la MAO	Tranilcipromina
RIMA	Inhibidor reversible de la MAO	Moclobemida
Antidepresivos de segunda generación	Heterogéneo. Inhibidores de recaptación de monoaminas Bloqueantes receptores alfa-2 y 5HT.	Maprotilina, Mianserina, Trazodona.
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Escasa capacidad de bloqueo de receptores aminérgicos, con excepciones.	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina.
ISRN	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Noradrenalina	Reboxetina
IRND	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina	Bupropion
IRSN	Inhibidores de La recaptación de serotonina y noradrenalina.	Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina
NaSSA	Antagonista de auto y heterorreceptores presinápticos alfa-2 adrenérgicos y antagonista de receptores 5HT ₂ .	Mirtazapina
Melatoninérgico	Agonista receptores melatonina y antagonista 5HT _{2c} .	Agomelatina
Modulador glutamatérgico	Restaurador relación funcional R-AMPA/R-NMDA	Tianeptina
Modulador serotoninérgico multimodal	Inhibidor transportador de 5HT.Antagonista de R-5HT ₃ , R-5HT ₇ y R-5HT _{1D} ;Agonista parcial de R-5HT _{1B} ; Agonista R-5HT _{1A} ;	Vortioxetina
2,4,7		

Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)* carecen en general de la capacidad de bloqueo de receptores de neurotransmisores por lo que se les considera bioquímicamente más limpios que a los tricíclicos⁹. En la actualidad, disponemos de varios representantes de este grupo como fluvoxamina, fluoxetine, paroxetina, sertralina, citalopram, así como del escitalopram (isómero S de la forma racémica R-S-citalopram). Todos los ISRS comparten la acción específica de producir el bloqueo de la recaptación de 5-HT en la neurona presináptica, pero en la actualidad sabemos que su selectividad no es absoluta para algunos de ellos. Así, la paroxetina puede inhibir además la recaptación de noradrenalina con una potencia similar a la de la imipramina, mientras que la sertralina inhibe la recaptación de dopamina, de forma más intensa que el bupropion, y con una potencia similar a la del metilfenidato. Aunque los distintos ISRS en general carecen de actividad anticolinérgica, α 1-adrenérgica e histaminérgica, la paroxetina es tan anticolinérgica como la imipramina y la sertralina tiene propiedades antagonistas de receptores adrenérgicos alfa-1 similar a la de la imipramina. El antagonismo de estos receptores puede tener repercusión clínica sobre todo en ancianos².

Los *Inhibidores de la recaptación de NA y 5-HT (IRNS)* están representados por la venlafaxina, la duloxetina y la desvenlafaxina. La venlafaxina

es fundamentalmente un ISRS y solo llega a inhibir la recaptación de NA a dosis elevadas. Sin embargo, tanto duloxetina como desvenlafaxina, son auténticos duales ya que poseen una actividad más equilibrada sobre la recaptación de ambas monoaminas. Estos fármacos presentan una baja afinidad por otros receptores, como los histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos o adrenérgicos².

La mirtazapina es un *antagonista de los receptores presinápticos α 2 adrenérgicos* (auto- y heterorreceptores) y de los receptores 5-HT₂, por lo que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica central. El bloqueo de los autorreceptores α 2-adrenérgicos potencia la transmisión de NA, mientras que el antagonismo de los heterorreceptores α 2, situados en la neurona serotoninérgica, potencia la neurotransmisión 5HT. La mirtazapina bloquea además los receptores 5HT₂ y 5HT₃, cuyo estímulo provocan efectos secundarios sexuales y gastrointestinales, mientras que estimula receptores 5HT₁, que contribuyen a su acción antidepresiva y ansiolítica. La mirtazapina es un potentísimo antagonista de receptores histaminérgicos H₁ lo que provoca sedación, sueño y aumento de apetito hidrogenocarbonado, efectos todos ellos a considerar en el anciano².

La reboxetina es el único *Inhibidor selectivo de la recaptación de NA (IRNA)* comercializado en España, aunque la maprotilina tiene también esta pro-

piedad. La reboxetina, es altamente selectivo, careciendo, a diferencia de los ADT, de actividad por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o α -adrenérgicos¹⁰.

La agomelatina es el único representante de los *Agonistas de los receptores melatoninérgicos y antagonistas 5-HT_{2C}*. Se puede considerar que presenta un perfil farmacológico bastante «limpio», al carecer de afinidad por receptores adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos o histaminérgicos, responsables de los efectos adversos de otros antidepresivos. La agomelatina produce una resincronización de la actividad circadiana en los modelos animales en los cuales el ritmo sueño-vigilia se han interrumpido, postulándose estos efectos como mecanismo de acción antidepresivo^{2,4,11}.

La tianeptina es un antidepresivo *modulador del sistema glutamatérgico*, a través del locus de glicina. La tianeptina es un fármaco atípico que se caracteriza por su limpieza receptoral, ya que no bloquea ningún receptor de neurotransmisores ni la recaptación de las principales monoaminas (serotonina, noradrenalina, dopamina)^{6,12}. En este sentido, se puede considerar un «fármaco limpio», con un buen perfil de tolerabilidad que facilita su manejo terapéutico en el paciente mayor.

Por su parte, la vortioxetina presenta una *acción serotoninérgica multimodal*, al ser un ISRS que además presenta un efecto antagonista sobre los

receptores 5HT₃ y 5HT₇ y un efecto agonista sobre los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}. Esto conllevaría un incremento de los niveles de serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina e histamina. El conjunto de estas acciones podría estar en la base de mecanismo de acción que no está completamente dilucidado⁷.

■ INTERACCIONES DE LOS PRINCIPALES ANTIDEPRESIVOS CON LOS TRASPORTADORES Y RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES. TRASCENDENCIA CLÍNICA.

Las acciones bioquímicas más conocidas de los antidepresivos se centran fundamentalmente en su capacidad de inhibir la recaptación de monoaminas y en su capacidad de bloquear receptores de neurotransmisores. Ambas acciones se relacionan a la larga con la puesta en marcha y mantenimiento de mecanismos de neuroadaptación responsables del efecto antidepresivo y de sus efectos adversos.

■ Inhibición de los sistemas de recaptación de monoaminas

La inhibición de la recaptación de monoaminas parece la responsable del inicio del efecto terapéutico antidepresivo y con probabilidad del efecto ansiolítico que poseen la mayoría de estos agentes. No obstante, la inhibición de la recaptación también puede provocar efectos adversos^{10,11}.

Los ADT clásicos, inhiben de forma inespecífica la recaptación de NA y 5HT, siendo las aminas terciarias (imipramina, clomipramina, amitriptilina) inhibidores más potentes de la captación de 5-HT, mientras que las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina) resultan más activas inhibiendo la captación de NA.

Algo similar sucede con la venlafaxina, que a bajas concentraciones inhibe la recaptación de 5-HT y a dosis más elevadas la de NA. Por su parte, tanto la duloxetina como la desvenlafaxina son inhibidores de la recaptación de ambas monoaminas NA y 5HT, de forma más equilibrada, a las dosis empleadas en clínica.

Los ISRS se caracterizan por su capacidad de bloquear la recaptación de 5-HT, existiendo diferencias en su potencia. No obstante, la selectividad no afecta a todos los ISRS ya que la paroxetina y en menor medida la fluoxetina inhiben la recaptación de NA, incluso más potentemente que la venlafaxina. Por su parte, la sertralina inhibe la recaptación de dopamina con una potencia similar a la del metilfenidato.

La reboxetina es, en la actualidad, el inhibidor más potente y más selectivo de la captación de NA, por lo que se considera a este antidepresivo como el prototipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de NA.

Como consecuencia de la inhibición de la recaptación de monoaminas, se produce un incremento de la tasa de

estos neurotransmisores en la hendidura sináptica. Este fenómeno también es producido por la mirtazapina, pese a carecer de actividad inhibitoria de los sistemas de recaptación, por bloquear los receptores α_2 presinápticos de las neuronas noradrenérgicas (autorreceptores) y serotoninérgicas (heterorreceptores)^{10,11,13}.

■ Afinidad receptorial de los antidepresivos. Implicaciones clínicas.

Los ADT clásicos se caracterizan por su falta de «limpieza bioquímica» al ser capaces de bloquear diferentes receptores de neurotransmisores, lo que se traduce en muchos casos por efectos indeseables.

Así, los ADT son capaces de bloquear receptores α -adrenérgicos, tanto α_1 como la amitriptilina, la clomipramina y la doxepina, incluso a dosis inferiores a las necesarias para inhibir la recaptación de NA, como α_2 , en especial la amitriptilina, aunque a concentraciones elevadas.

La capacidad de bloquear los receptores histaminérgicos H1 por parte de los ADT es la más potente de las descritas, destacando, en este aspecto, la amitriptilina, la clomipramina y la imipramina.

El bloqueo de receptores muscarínicos también es patente en la mayoría de los ADT, ocasionando este evento los efectos secundarios más típicos y llamativos de este grupo de fármacos.

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

Tabla: Inhibición de recaptación de monoaminas por antidepresivos comercializados en España y principales consecuencias clínicas (terapéuticas y adversas) 9,14.

	MECANISMO	INHIBICIÓN RECAPTACIÓN		
		IRNA	IR5HT	IRDA
	Efecto terapéuticos; Efectos adversos	Antidepresivo; Taquicardia, Hipertensión Temblores, Disfunción sexual	Antidepresivo; ansiolítico Náuseas, Nerviosismo, Insomnio, Disfunción sexual	Antidepresivo; Náuseas, nerviosismo, Extrapiramidalismos, Disfunción sexual
ADT	IMIPRAMINA	+++	+++++	—
	CLOMIPRAMINA	+++	+++++	0
	AMITRIPTILINA	+++	++++	—
	NORTRIPTILINA	+++	+	0
	TRIMIPRAMINA	++	+	+
	DOXEPINA	+++	+++	0
	DOSULEPINA	+++	++	
AD —ATÍPICOS* 2ª GENERACIÓN	MIANSERINA			
	MAPROTILINA	+++		
	TRAZODONA		++	
ISRS	FLUVOXAMINA	+	+++++	—
	FLUOXETINA	++	+++++	—
	PAROXETINA	+++	+++++	+
	SERTRALINA	+	+++++	+++
	CITALOPRAM	—	++++	0
	ESCITALOPRAM	—	+++++	0
ISRN	REBOXETINA	++++	0	0
ISRD	BUPROPION	0	—	+
DUALES	VENLAFAXINA	+	++++	—
	DULOXETINA	++++	+++++	+
	DESVENLAFAXINA			
	MIRTAZAPINA	—	0	0
AG MT1.2	AGOMELATINA	0	0	0
GLUTAMATÉR- GICO	TIANEPTINA	0	0	0
MULTIMODAL	VORTIOXETINA	0	+++	0

La fijación de los ADT a otros receptores es más débil, aunque también son capaces de bloquear receptores β -adrenérgicos, dopaminérgicos (especialmente la amoxapina y la maprotilina) y 5-HT₁. La afinidad sobre el receptor 5-HT₂ es mayor, destacando la amoxapina, la amitriptilina, la clomipramina, la doxepina y la trimipramina y la agomelatina².

La afinidad que exhiben los ISRS por distintos tipos de receptores es prácticamente muy baja en comparación con los ADT, aunque la paroxetina es tan anticolinérgica como la imipramina, el citalopram muestra una elevada afinidad por receptores histaminérgicos y la sertralina bloquea los receptores alfa-1 adrenérgicos. Estos hechos van a condicionar parte del perfil de seguridad de estos fármacos, explicando, ciertas diferencias entre los mismos, algunas de ellas clínicamente relevantes, como por ejemplo, los típicos efectos adversos anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, etc.) observados en clínica tras la administración de paroxetina, o la somnolencia y fatiga propias del uso del citalopram².

La mirtazapina, además de su capacidad de bloquear los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos, hecho que se relaciona con su mecanismo de acción, está dotada de una importante afinidad por receptores serotoninérgicos e histaminérgicos. En efecto, este antidepresivo muestra una afinidad elevada sobre los receptores sero-

toninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃, que se relaciona, respectivamente, con una menor frecuencia de disfunción sexual y de efectos adversos gastrointestinales. Por el contrario, muestra también una elevada afinidad, incluso superior a la exhibida por los ADT y los antihistamínicos clásicos, por los receptores histaminérgicos H₁, lo que condiciona su efecto hipnótico y sedante y el incremento del apetito y el peso relacionado con este agente.

Los antidepresivos duales, como la venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina muestran una débil afinidad sobre los receptores comentados al igual que la reboxetina, la tianeptina y la agomelatina. Por dicho motivo, presentan menos efectos indeseables consecuentes al bloqueo de estos receptores que los ADT².

■ ANTIDEPRESIVOS: EFICACIA Y SEGURIDAD

El arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento farmacológico de la depresión con mecanismos de acción y perfil de tolerabilidad diferenciales permite un mejor abordaje de la sintomatología depresiva. A continuación se describirán aspectos de eficacia clínica seguridad de los antidepresivos.

Antidepresivos Tricíclicos (ADT):

Los ADT son fármacos que se absorben muy bien por vía oral, siendo ésta la vía de administración habitual. Estos

agentes presentan una vida media larga que permite su administración en dosis única diaria¹⁵. Se metabolizan a través del complejo enzimático del citocromo P450, y en concreto del CYP2D6, por lo que el uso concomitante de otros fármacos que inhiben este citocromo obliga a reducir las dosis de ADT o del otro compuesto interactuante¹⁵⁻¹⁷. Otras posibles interacciones de tipo farmacodinámico se producen con los depresores centrales (alcohol, benzodiazepinas) y agentes simpaticomiméticos causando un efecto aditivo^{4,18}. Sus efectos anticolinérgicos son frecuentes y, aunque puede desarrollarse tolerancia, constituyen la principal fuente de efectos adversos. Puede aparecer sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa o retención urinaria. Estos efectos contraindican su administración en caso de glaucoma de ángulo estrecho, prostatismo, así como en situaciones de riesgo para íleo paralítico¹⁹. Sobre el sistema cardiovascular pueden inducir taquicardia, prolongación del intervalo QT y efecto quinidínico prolongando el período de conducción cardíaco. Por su bloqueo sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos pueden producir hipotensión ortostática^{4,19}. A nivel del sistema nervioso central (SNC) inducen sedación, así como una disminución del umbral convulsivo, sobre todo la maprotilina. Una complicación psiquiátrica potencial es la inducción de manía en pacientes con depresión bipolar. Los ADT pueden ser letales en sobredosis^{4,15,19}.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS):

Los ISRS carecen, en general, de actividad anticolinérgica (excepto paroxetina), α -1-adrenérgica (excepto sertralina) e histaminérgica (excepto citalopram) de repercusión clínica. La vida media varía entre ellos, de tal forma que la fluoxetina alcanza las 72 horas, y su metabolito activo tiene hasta 10 días de vida media. Los restantes ISRS presentan una vida media en torno a las 20 horas, permitiendo su administración en dosis única diaria^{4,20}.

Se metabolizan en el hígado a través del CYP450. La paroxetina presenta mayor riesgo de interacciones ya que se metaboliza a través del CYP2D6, por lo que habrá que tenerse en cuenta en los casos de administración de otros compuestos que se metabolicen por esta vía. También presentan esta posibilidad de interacción la fluoxetina y fluvoxamina, siendo escasa en el caso de la sertralina o citalopram,^{4,21}. Aunque los ISRS no modifican los niveles plasmáticos de los anticoagulantes, existe la posibilidad de elevar el riesgo de sangrado en pacientes tratados con estos fármacos sin que se altere el tiempo de protrombina. Tampoco deben administrarse con I-triptófano⁴ por la posibilidad de inducir un síndrome serotoninérgico. Su administración junto a depresores del SNC no parece aumentar su efecto sedante²². Los efectos adversos también son similares para todos ellos, siendo los más frecuentes de tipo

gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dispepsias), apareciendo en los primeros días y con tendencia a remitir en las primeras semanas¹⁹. A nivel del SNC los más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio, somnolencia y aumento de la ansiedad, que aparece sobre todo al inicio del tratamiento^{4,23,24}. En el tratamiento de mantenimiento los efectos adversos derivados de la disfunción sexual son seguramente los más inconvenientes, pudiendo alcanzar al 70% de los tratados con paroxetina. Se han detectado también algunos casos de hiponatremia, sobre todo con fluoxetina y paroxetina. Sin embargo, los ISRS son muy seguros en sobredosis^{2,23,24}.

El escitalopram es el isómero S de la forma racémica R-S-citalopram, el cual es 100 veces más potente en la inhibición de la recaptación de serotonina que el isómero R²⁵ ya que este reduce la unión del isómero activo (S) al transportador de serotonina. Por ello, escitalopram es más potente y selectivo que citalopram lo que se traduce desde el punto de vista clínico en una mayor eficacia^{2,25}.

IMAO y RIMA:

Los IMAO prácticamente no se emplean en España y mucho menos en ancianos. La moclobemida presenta una vida media muy corta, de tan sólo 4 horas²⁶, por lo que la inhibición de la MAO es reversible y no provoca las temidas interacciones con la tiramina, responsable de las crisis hipertensivas

producidas con los IMAO²⁷. Sin embargo, su empleo es limitado, existiendo la percepción, en la clínica práctica diaria, que es poco eficaz en depresiones graves^{2,28}.

Antidepresivos Noradrenérgicos y Serotoninérgicos Específicos (NaSSA):

El *único* representante de este grupo es la mirtazapina. Presenta una vida media de 20-40 horas, por lo que se puede administrar en dosis única diaria, recomendándose por la noche por su efecto sedante. No presenta riesgo de interacciones al no metabolizarse a través del complejo P450 ni presentar una gran unión a proteínas. La administración junto a sedantes puede potenciar este efecto^{2,29}. Los efectos secundarios más frecuentes son sedación, somnolencia, sequedad de boca, aumento de apetito y de peso. Carece por el contrario de efectos serotoninérgicos, y respeta la función sexual³⁰.

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina (ISNR):

La reboxetina es actualmente el *único* antidepresivo de este grupo terapéutico habiendo mostrado eficacia antidepressiva, con un impacto mínimo en la función psicomotora y cognitiva¹⁰. A diferencia de los ISRS, no presenta un perfil de efectos adversos gastrointestinales ni de disfunción sexual^{10,31}. Presenta una vida media corta, por lo que se debe administrar en dos tomas diarias. Se metaboliza a través del

CYP3A, por lo que habrá que tener en cuenta este hecho en su coadministración con fármacos que se metabolizan a este nivel³². Puede producir insomnio, por lo que se aconseja que la última toma se realice con la comida del mediodía. Se recomiendan dosis de 4 a 10 mg/día, que deben reducirse a la mitad en el caso de ancianos².

Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN):

Desde el punto de vista clínico, la venlafaxina a dosis bajas, menos de 150 mg al día, tiene un perfil de acción similar a los ISRS y solo a dosis superiores provoca también la inhibición de recaptación de noradrenalina. Esta característica hace que su mayor eficacia se alcance a dosis altas. Actualmente está disponible una forma de liberación sostenida, venlafaxina XR, que permite una única toma diaria, lo que facilita el cumplimiento y minimiza los efectos secundarios. La dosis de inicio habitual es de 75 mg. Las dosis habituales se encuentran entre 150 y 300 mg al día, pudiendo utilizarse en dos tomas para dosis superiores a 150 mg². Su vida media es de 5 horas, y la de su metabolito activo de 11 horas, por lo que la supresión del tratamiento ha de hacerse de forma gradual para evitar el síndrome de discontinuación, un problema relativamente frecuente^{2,33}. Por su parte, la desvenlafaxina es un metabolito activo de la venlafaxina con un mejor perfil de efectos adversos, menos interacciones farmacológicas y

además la inhibición de la recaptación de noradrenalina está más equilibrada con la de serotonina. La duloxetina es más eficaz que el placebo en el tratamiento de síntomas afectivos y físicos, en especial sintomatología dolorosa, de la depresión mayor, con un perfil de efectos adversos, sobre todo náuseas y mareos como causa más frecuente de abandonos, muy similar al observado con los ISRS. Su papel en el tratamiento del dolor (neuropatía diabética, fibromialgia) parece destacable². Las vías principales de biotransformación para la duloxetina implican tanto al CYP1A2 como al CYP2D6, produciéndose diversos metabolitos, algunos de los cuales son también glucuronoconjugados o sulfoconjugados².

■ **Otros antidepresivos de reciente introducción en España**

Tianeptina:

Los estudios clínicos de la tianeptina han demostrado que su eficacia es comparable a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina) pero con un perfil de seguridad y tolerabilidad diferencial^{34,35}. Tianeptina presenta propiedades antidepresivas y ansiolíticas³⁶⁻³⁸. Además presenta acción sobre síntomas somáticos, especialmente, sobre los trastornos digestivos, por otra parte, muy frecuente en el paciente mayor. Así mismo, debido a sus características farmacológicas, no afecta ni al estado de alerta, ni al sistema

colinérgico, sin efectos sobre el peso corporal³⁸, ni la libido³⁹, y con un perfil cardiovascular favorable^{40,41}.

La tianeptina se metaboliza en el hígado por beta-oxidación y N-desmetilación, por lo que carece de interacciones a nivel del CYP450, muy favorable en pacientes polimedicados. La pauta de administración de tianeptina es 3 veces al día (desayuno, comida y cena) y en mayores de 70 años se administra 2 veces al día. La eficacia clínica de tianeptina ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años^{38,42}, en mayores de 70 años⁴³, con trastornos ansioso-depresivo combinado con trastorno cognitivo moderado⁴⁴, en pacientes con enfermedad de Parkinson⁴⁵, mostrando además efectos beneficiosos sobre la cognición^{12,46} y en pacientes con epilepsia⁴⁷.

Este medicamento presenta un perfil de efectos secundarios muy bajo y se muestra eficaz en el control de la «sintomatología» lo que se traduce en que haya poco riesgo de persistencia de sintomatología y de cronificación» de la patología. Todo ello comporta que tianeptina pueda y deba ser considerado hoy en día como un fármaco de primera línea en el tratamiento de un episodio depresivo o sintomatología depresiva en un paciente anciano.

Vortioxetina:

La vortioxetina se absorbe lentamente tras la administración oral, alcanzando concentraciones máximas (Cmax)

7-11 horas de su administración. Los alimentos no interfieren con su absorción, pudiendo administrarse con o sin comida. Se une un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Su semivida de eliminación se ha estimado en unas 66 horas y alcanza el estado estacionario en 2 semanas aproximadamente. La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9, y posterior conjugación con ácido glucurónico. Los metabolizadores lentos del CYP2D6 (o la administración conjunta con un inhibidor potente de este citocromo, como bupropión, fluoxetina, paroxetina, pimozida, quinidina, terbinafina, levomepromazina) doblan aproximadamente la concentración de vortioxetina, por lo que no deben tomarse dosis superiores a 10 mg/ día⁴⁸. Este antidepresivo ha demostrado una mejoría en el componente cognitivo de la depresión, tanto de forma directa como indirecta, superior al placebo y a la duloxetina⁴⁹.

■ RELACION BENEFICIOS RIESGOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL ANCIANO

Esta ampliamente aceptado que dentro de la valoración geriátrica integral se incluye de forma sistemática los instrumentos necesarios para descartar la presencia de depresión. Y esto es así porque la depresión no diagnóstica, y en consecuencia no tratada o

inadecuadamente tratada es más peligrosa y puede llevar a una cascada de efectos nocivos para la salud, como desnutrición, deshidratación, debilidad por inactividad física, deterioro funcional, disminución de la calidad de vida y en última instancia, al suicidio y la muerte.

En general, el tratamiento con antidepresivos en pacientes mayores tiene una eficacia comparable a la observada en la depresión del adulto, pero las tasas de recurrencia son mayores y el mantenimiento de la remisión es más difícil. En relación con la respuesta al tratamiento no existen diferencias entre las diferentes clases de antidepresivos, pero los ADT pueden estar asociados a una mayor tasa de discontinuación debido a presentar más efectos secundarios⁵⁰.

La selección del antidepresivo está condicionada más que por la eficacia, por otros factores como el perfil de efectos adversos, las comorbilidades y el uso concomitante de otros fármacos que pueden producir interacciones medicamentosas^{2,11}. Se recomienda que la elección del antidepresivo debe guiarse por la consideración de los efectos secundarios y las preferencias del paciente⁵¹.

Los riesgos particulares de los antidepresivos en ancianos condicionan la selección de un agente en particular. En general, los ISRS se consideran el tratamiento de primera línea para la depresión en los ancianos. Así, la

paroxetina y fluoxetina son eficaces, pero debido a la larga vida media de fluoxetina y el potente efecto anticolinérgico de la paroxetina, no parecen los más adecuados como tratamiento de primera línea para la depresión en el anciano^{2,11}.

Los ADT son efectivos en el anciano, pero sólo deben utilizarse en pacientes con buena respuesta previa, teniendo en cuenta sus efectos adversos y su toxicidad cardíaca en caso de sobredosis. El ADT está contraindicado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, trastornos de conducción cardíaca, glaucoma, hipotensión ortostática, retención urinaria, hipertrofia de próstata o deterioro cognitivo^{2,52}.

Los IMAO tienen un margen terapéutico muy estrecho, no pueden administrarse con nutrientes que contengan tiramina ya que pueden provocar una grave crisis hipertensiva. Este grupo de antidepresivos no se recomienda en los ancianos, incluso si la administración la realiza personal con experiencia en estos agentes⁵³.

El perfil de tolerabilidad de los nuevos antidepresivos, vortioxetina y tianeptina, parece favorable para el paciente mayor por sus efectos sobre la cognición y su perfil de tolerabilidad demostrada en los estudios clínicos en el anciano^{12,49}.

Hay algunos efectos secundarios de los antidepresivos que son predecibles de acuerdo con su perfil farmacológico.

lógico por lo que pueden buscarse alternativas terapéuticas. Así, el bloqueo de diversos receptores de neurotransmisores y la inhibición de la recaptación de monoaminas produce una serie de eventos adversos secundarios predecibles que pueden soslayarse con antidepresivos con otro mecanismo de acción^{2,11,54}.

La comorbilidad, ya tratada en otra parte de esta guía, va a condicionar ampliamente el momento de tomar la decisión sobre el fármaco/s a utilizar. Se han desarrollado sistemas de prescripción inadecuada/apropiada para población anciana que se han introducido en la práctica habitual como los criterios Beers, STOPP/START, PRISCUS y NORGEP. En estos instrumentos se incluyen apartados específicos para fármacos antidepresivos y ansiolíticos.

La patología cardiovascular en forma de hipertensión, cardiopatía isquémica y trastornos del ritmo son más la norma que la excepción. En este sentido sería aconsejable la realización de un electrocardiograma a todo paciente que va a iniciar tratamiento. En este sentido, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina y trazodona alargan QT y son potencialmente arritmogénicos. Inductores de hipotensión ortostática con alto riesgo de caídas se encuentran paroxetina, fluvoxamina, trazodona, reboxetina y bupropion mientras que pueden tener efectos hipertensivos venlafaxina y duloxetina.

Vamos hacer especial mención en dos énfasis que, en un caso por desconocimiento y en otro por su alta frecuencia, merecen especial atención:

1.- Hiponatremia: esta situación es altamente frecuente entre población anciana. Se estima que el 22% de pacientes ingresados en salas de Geriátría o institucionalizados presentan hiponatremia. La causa más frecuente sería la secreción inadecuada de ADH inducida por fármacos. Las tiazidas, la edad avanzada, la baja ingesta proteica/sal son todos factores de riesgo⁵⁵.

En un estudio⁵⁶ se observó que el 22% de pacientes en tratamiento son ISRS desarrollan hiponatremia en un periodo de 4 semanas, otro estudio⁵⁷ indica que el riesgo de hiponatremia (Odds Ratio) era de 3,9. Datos similares se han obtenido para venlafaxina⁵⁸.

La susceptibilidad a desarrollar hiponatremia se incrementa en pacientes en tratamiento con diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones, beta bloqueantes o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁵⁹

Un incremento en las señales serotoninérgicas y, probablemente, noradrenérgicas estimulan la secreción de hormona antidiurética. Sin embargo, en el momento actual podemos concluir el mecanismo definitivo no está claramente establecido⁶⁰.

Debemos concluir que pacientes ancianos que por sus características clí-

nicas y farmacológicas se encuentren en riesgo de desarrollar hiponatremia debemos elegir fármacos carentes de ese efecto secundarios.

2.- Deterioro Cognitivo: la relación entre depresión y disfunción cognitiva tiene carácter bidireccional y extraordinariamente compleja. En un reciente metanálisis se establece que la depresión se asocia a un riesgo incrementado por dos de desarrollar demencia⁶¹. Por otro lado, la incidencia de depresión alcanza el 30% en la demencia vascular y el 40% en enfermedad de Alzheimer. Esta situación obliga a una valoración clínica específica con instrumento como la escala de Cornell.

La neurodegeneración juega un papel importante en la patogénesis de la depresión asociada a quejas cognitivas. Se ha observado un aumento de muerte neuronal y glial en áreas específicas como amígdala, hipocampo y corteza frontal. Este hallazgo puede ser atribuido a niveles disminuidos de BDNF, excitotoxicidad por disregulación glutamatérgica y niveles disminuidos de GABA⁶². El tratamiento de la depresión en pacientes con disfunción cognitiva sigue siendo un reto importante. Todos aquellos con acción anticolinérgica tienen una contraindicación formal para este tipo de situaciones. En este sentido, tianeptina ha demostrado un foco de actuación en la disfunción glutamatérgica y en los problemas de neuroplasticidad y deterioro cognitivo, siendo un fármaco de primera línea en el tratamiento de la

depresión asociada a disfunción cognitiva^{6,12,46}.

■ Interacciones farmacológicas en el anciano

Los antidepresivos pueden producir interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con fármacos de uso habitual en el anciano como digoxina, teofilina, AINEs, antidiabéticos orales, insulina o anticoagulantes, alcohol y otros psicofármacos^{4,10}, por lo que la precaución con estos medicamentos debe ser la norma. Por este motivo, es muy importante desbrozar la información recibida para separar las interacciones clínicamente trascendentales de las que tienen un mero interés teórico, académico y, por qué no señalarlo, de las que, en ocasiones, sólo tiene un claro fin promocional negativo para un determinado medicamento.

En este sentido, se deben considerar el metabolismo de los fármacos como una de las posibles vías de interacción, teniendo en cuenta que más del 90% de los fármacos se metabolizan por la vía del citocromo P-450⁹.

El criterio de precaución y la valoración del coeficiente beneficio/riesgo del empleo conjunto de dos o más medicamentos, que en líneas generales es positivo, debe estar presente en la mente del clínico para no prescribir medicamentos innecesarios y administrar siempre el fármaco indispensable para el paciente.

Tabla. Antidepresivos y cyp450 2

		CYP2D6	CYP3A4	CY1A2	CYP2C9	CYP2C19
ADT	Amitriptilina	Ⓞv	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ
	Clomipramina	Ⓞv	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ
	Desipramina	Ⓞv	N	N	N	N
	Imipramina	Ⓞv	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ
	Nortriptilina	Ⓞv	N	N	N	N
	Trimipramina	Ⓞv	N	N	N	N
2ª Generación	Trazodona	Ⓞv	Ⓞ	Ⓞ	N	N
RIMA	Moclobemida	v	v	Ⓞv	N	N
ISRS	Fluvoxamina	Ⓞv	vv	Ⓞvvv	vv	v
	Fluoxetina	Ⓞvvv	Ⓞv	v	Ⓞv	Ⓞvvv
	Paroxetina	Ⓞvvv	Ⓞv	v	Ⓞv	v
	Sertralina	Ⓞvv	Ⓞv	v	Ⓞv	Ⓞ
	Citalopram	Ⓞv	Ⓞv	N	N	Ⓞ
	Escitalopram	Ⓞv	Ⓞ	N	N	Ⓞ
Otros	Venlafaxina	Ⓞv	Ⓞ	N	Ⓞ	N
	Nefazodona	Ⓞv	Ⓞvvv	v	N	N
	Mirtazapina	Ⓞ	Ⓞ	Ⓞ	N	N
	Reboxetina	v	Ⓞ	N	N	N
	Bupropion	vv	N	N	N	N
	Duloxetina	Ⓞv	N	Ⓞ	N	N
	Agomelatina	N	N	Ⓞ	N	N
	Desvenlafaxina	v	v	N	N	N
	Tianeptina	N	N	N	N	N
Vortioxetina	vv	Ⓞ	N	Ⓞ	N	

Antidepresivos como sustrato (Ⓞ), inhibición (vdebil; vv Moderado; vvv potente), N (no metabolismo por el este citocromo).

CONCLUSIONES

La depresión en el anciano es un problema de salud importante y afecta seriamente su bienestar físico y emocional, por lo que su tratamiento es necesario. El tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión mayor en el anciano es eficaz, aunque no se puede demostrar la existencia de diferencias en la eficacia entre diferentes grupos de antidepresivos.

Sin embargo, en ancianos, el perfil de tolerabilidad de los antidepresivos muestra diferencias patentes. Con el envejecimiento se producen una serie de cambios que va a modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los antidepresivos lo que puede influir en la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento. La frecuente comorbilidad que obliga a la utilización de otros fármacos, aumenta la posibili-

dad de interacciones farmacológicas. Teniendo en cuenta estos aspectos es necesario individualizar la terapia para lograr una relación riesgo vs beneficio aceptable. El tratamiento eficaz de la depresión en los ancianos suele re-

querir la combinación de medidas psicosociales con las farmacológicas, lo que disminuye la morbimortalidad, a la vez que reduce las demandas sanitarias, familiares y sociales.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 9;9:CD006727. [Epub ahead of print].
2. Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics* 2014; 14: 261-268.
3. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016;85:270-88.
4. Álamo C, Guerra JA, López-Muñoz F. Psicofármacos antidepresivos. En *Tratado de terapéutica psiquiátrica*. Ed. Nature Publishing Group. Ed A. Chinchilla 2010;3: 41-87.
5. Lôo H, Saiz Ruiz J, Costa E Silva JA. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Human Psychopharmacology* 2001; 16:S31.
6. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 237-249.
7. Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, Adli M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol* 2016;30:13-22.
8. Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog. Neurobiol* 2009;88:17-31.
9. Álamo C, Lopez-Muñoz F, García-García P. Influencia de los antidepresivos en la salud física del paciente deprimido. En: *Salud Física en el paciente con depresión*. (Bobes et al, ed). Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. ISBN: 978-84-695-3121-1. 2012.
10. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P, Rubio G. Modulación noradrenérgica en la fisiopatología y terapéutica de la depresión. Una visión actual. Ed. McGraw Hill. 2007.
11. Alamo C, López-Muñoz F, García-García P. Treatment of depression in elderly: the challenge to success. *Int J Clin Psychiatr Mental health* 2014; 2: 77-88.
12. Jeon HJ, Woo JM, Lee SH, Kim EJ, Chung S, Ha JH, Fava M, Mischoulon D, Kim JH, Heo JY, Yu BH. Improvement in subjective and objective neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:218-25.YOO
13. Álamo C, López-Muñoz F, Guerra JA. Psicofarmacología en Neuropsicogeriatría. En *Tratado de Neuropsicogeriatría*. Ed Pedro Gil Gregorio.2010; 3: 27-59.

DEPRESIÓN EN LAS PERSONAS MAYORES

14. Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 13:5-12.
15. Kripke C. Optimal dosage of tricyclic antidepressants. *Am Fam Physician* 2004;70:1270.
16. Gram LF. Pharmacokinetics and clinical response to tricyclic antidepressants: *Acta Psychiatr Scand* 1980; 280: S169-180.
17. Nelson JC, Mazure C, Jatlow PI. Clinical implications of the pharmacokinetics of tricyclic antidepressants: *Psychopharmacol Ser* 1989; 7: 219-227.
18. Shin JG, Park JY, Kim MJ, Shon JH, Yoon YR, Cha IJ, et al. Inhibitory Effects of Tricyclic Antidepressants (TCAs) on Human Cytochrome P450 Enzymes in Vitro: Mechanism of Drug Interaction between TCAs and Phenytoin: *Drug Metabolism Disposition* 2002;30: 1102-1107.
19. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors: *Acta Psychiatr Scand*, 2000; 403:S17-S25.
20. Gury C, Cousin F. [Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability]: *Encephale* 1999; 25: 470-476.
21. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update: *Curr Drug Metab* 2002;3:13-37.
22. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications: *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 281-302.
23. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics: *Journal Psychopharmacology* 1998; 12: S55-S87.
24. Giner J L, Salzman G, Golberg P. [Safety of selective serotonin reuptake inhibitors]: *Med Clin (Barc.)* 2005; 124: 719.
25. Jacquot CD, David J, Gardier AM, Sanchez C. Escitalopram and citalopram: the unexpected role of the R-enantiomer: *Encephale* 2007; 33:179-187.
26. Mallinger AG, Smith E. Pharmacokinetics of monoamine oxidase inhibitors: *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 493-502.
27. Livingston M G, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on Drug interactions. *Drug Saf* 1996; 14: 219-227.
28. Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies: *CNS Drug Rev* 2003; 9: 97-140.
29. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009;23:427-52.

30. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:631-41.
31. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;11: S33-7.
32. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinetics* 2000;39:413-27
33. Carrasco JL, Díaz-Marsá M, López-Ibor JJ. Effects of venlafaxine extended release formulation on the clinical management of patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33:147-53.
34. Lépine JP, Altamura C, Ansseau M, et al. Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16: 219-227.
35. Olié JP, Baylé F, Kasper S. [A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression]. [Article in French]. *Encephale* 2003;29:322-8.
36. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001;15:231-59.
37. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995;49:411-39.
38. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Álvarez E, Cervera S, Gine J, Guerrero J, Seva A, Dordiel F, López-Ibor JJ., Lé Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 1998;22: 319-329
39. Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;19(2):114-24.
40. Lasnier C, Marey C, Lapeyre G, Delalleau B, Garry H. [Cardiovascular tolerance to tianeptine]. *Presse Med* 1991; 14;20:1858-63. [Article in French]
41. Ladea M, Sinca MC, Prelipeanu D. Efficacy and tolerability of tianeptine in depressed patients with cardio-vascular diseases. *Farmacia* 2013;61:170-81.
42. Saiz Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, Cervera S, Giner J, Guerrero J, Dourdil F, Seva A. Treatment with tianeptine for depressive disorders in the elderly. *Actas Luso-espanolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* [1997, 25(2):79-83]
43. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin. *Presse Medicale* 1996 ; 25:461-468.

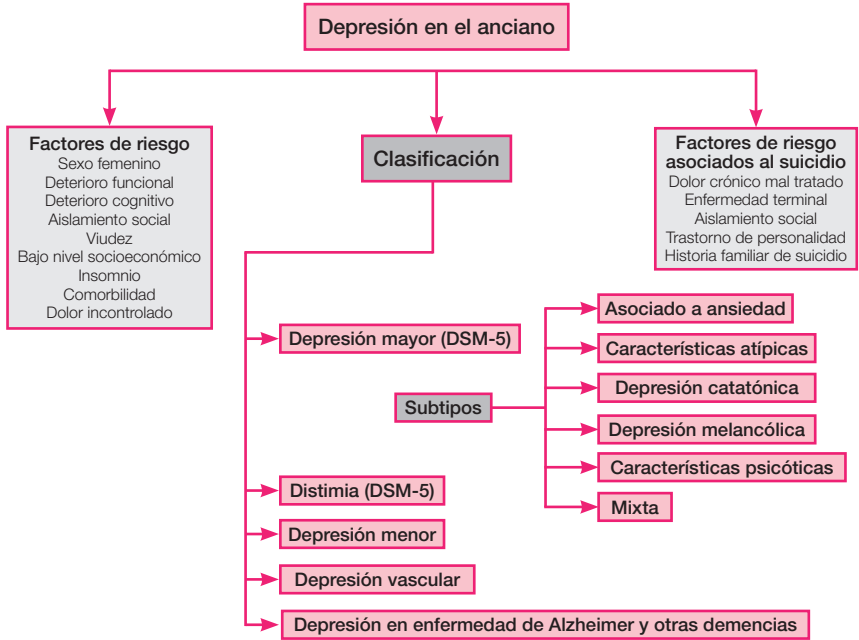
44. Karpukhin IB. Use of Coaxil (tianeptine) in elderly patients with combined mild cognitive and depressive-anxiety disorders. *Neurosci Behav Physiol* 2009;39:53-6.
45. Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol* 2007;37:419-24.
46. Yoo I, Woo JM, Lee SH, Fava M, Mischoulon D, Papakostas GI, Kim EJ, Chung S, Ha JH, Jeon HJ. Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: A 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Affect Disord* 2015;185:24-30.
47. Moon J, Jung KH, Shin JW, Lim JA, Byun JI, Lee ST, Chu K, Lee SK. Safety of tianeptine use in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;34:116-9.
48. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014 ;28:855-74.
49. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 doi: 10.1093/ijnp/pyw055.
50. Shultz E, Malone DA Jr. A practical approach to prescribing antidepressants. *Cleve Clin J Med* 2013;80:625-31.
51. Mayor S. NICE guideline aims to tackle depression in people with chronic physical health. *BMJ* 2009 28;339:b4456.
52. Tan RS. Dose of tricyclic antidepressants in elderly patients. *JAMA*. 1999 26;281:1891-2
53. Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging* 1998;13:341-55.
54. Schatzberg AF. Safety and tolerability of antidepressants: weighing the impact on treatment decisions. *J Clin Psychiatry* 2007;68:26-34.
55. Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum J, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, Egberts TC. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas* 2013;76:357-63.
56. Jung Y.E., Jun T.Y., Kim K.S. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 437-443
57. Movig K.L., Leufkens H.G., Lenderick A.W. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 363-369.

58. Kirby D., Harrigan S., Ames D. Hyponatremia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 231-237
59. De Picker L., Van Den EddeF., Dumont G. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by class review of literature. *Psychosomatics* 2014; 55: 536-547.
60. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Antidepressant-associated hyponatremia in the elderly *J clin Psychopharmacol* 2016; 36: 545-549
61. Cherbuin N., Kim S., Anstey K.J. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e008853.
62. Kim H.K., Nunes P.V., Oliveira K.C., Young L.T., Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia: A hypothetical model and review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 67: 51-57

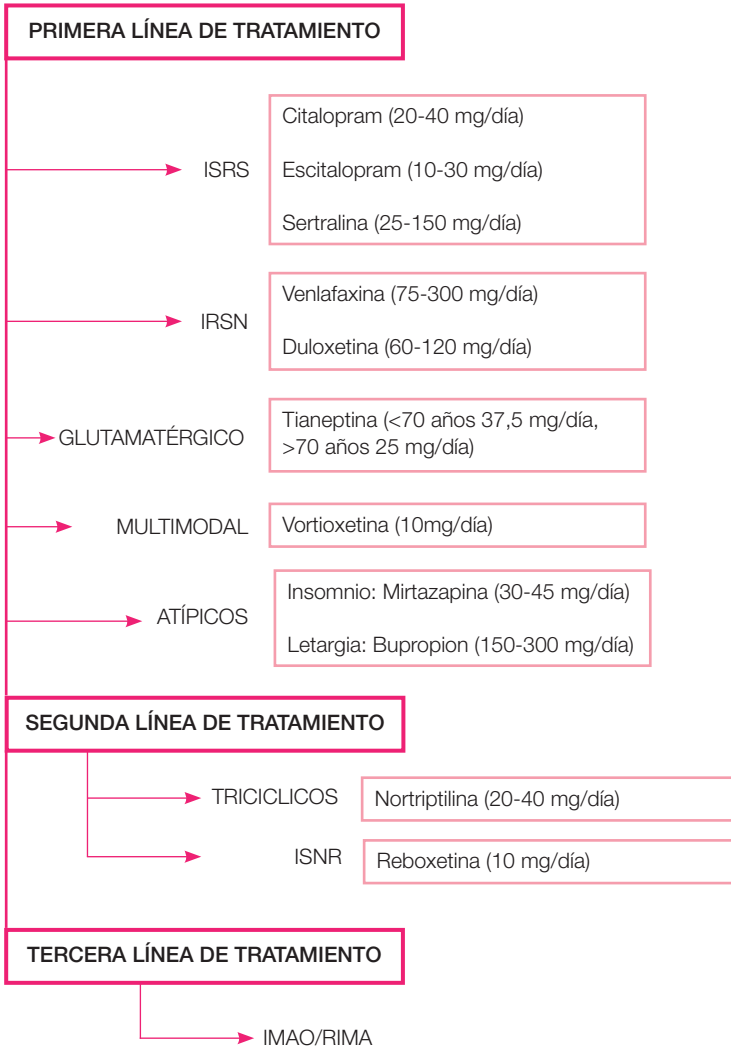
Algoritmos del manejo de depresión en geriátría

Dr. Pedro Gil Gregorio

ALGORITMO DEL MANEJO DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DEL MANEJO TERAPÉUTICO



ISRS: Inhibidores selectivos recaptación serotonina

IRSN: Inhibidores recaptación serotonina y noadrenalina

ISNR: Inhibidores selectivos recaptación noradrenalina

Patrocinado por



Exeltis
Rethinking healthcare