

A. J. Mitchel¹
A. Izquierdo de Santiago²

Pronóstico de la depresión en la tercera edad en comparación con la edad adulta. ¿Existe una diferencia clínica significativa?

¹MRCPsych
Department of Liaison Psychiatry
Brandon Unit
Leicester General Hospital
Leicester (Reino Unido)

²MRCPsych
Departamento de Psiquiatría Forense
Newsam Centre Seacroft Hospital
Leeds (Reino Unido)

La depresión mayor es típicamente un trastorno crónico en el cual la probabilidad de sufrir un solo episodio no recurrente es muy baja. Hasta el momento ha permanecido incierto cómo el factor «edad» modera el pronóstico. Especialmente ha sido difícil separar el efecto de la edad de comienzo de la enfermedad del efecto global de la edad en el momento de inclusión o reclutamiento para los estudios. Desde un punto de vista metodológico esta cuestión se estudia mejor mediante estudios incidentes (*inception cohort studies*) que mediante estudios naturalísticos (*naturalistic studies*). En los estudios incidentes todos los pacientes reciben tratamiento bajo condiciones controladas y, por tanto, los efectos del factor edad (si existe alguno) pueden ser más aparentes. También la mejor evidencia se consigue a través de estudios comparativos que examinen pacientes de la tercera edad y de la edad adulta más joven en el mismo estudio.

Tras haber llevado a cabo una exhaustiva revisión de la literatura hemos encontrado tres estudios de episodios de remisión en pacientes en la tercera edad en comparación con la edad adulta más joven, comparativos y de incidencia. Sólo hemos encontrado uno, comparativo y de incidencia, de recaída y recurrencia en pacientes de tercera edad en comparación con edad adulta más joven. Éstos sugieren que la depresión en la tercera edad (refiriéndonos a la edad cronológica) responde igualmente al tratamiento inicial, si bien, presenta una trayectoria longitudinal más adversa que la depresión en la edad adulta más joven. La presencia de una edad más temprana de comienzo de la enfermedad también parece afectar de manera adversa al pronóstico en comparación con el comienzo en edad más avanzada, esto es, en aquellos pacientes que no presentan comorbilidad médica. El efecto de la edad en el pronóstico podría explicarse fundamentalmente por factores como la presencia de episodios previos y la comorbilidad médica.

Correspondencia:
Alex J. Mitchell
Leicester General Hospital
Leicester, UK LE5 4PW
Correo electrónico: Alex.Mitchell@leicspart.nhs.uk

Palabras clave:
Depresión. Pronóstico. Edad de comienzo. Tercera edad.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(5):289-296

Prognosis of depression in the elderly in comparison with adult age. Is there a significant clinical difference?

Major depressive disorder is typically a chronic disorder in which the chances of suffering a single non-recurring episode are low. To date it has been uncertain how «age» moderates prognosis. It has been especially difficult to separate the effect of age of first episode onset from the overall effect of age at the time of recruitment. From a methodological perspective, this question is best studied in inception cohort studies rather than naturalistic studies. In inception cohort studies, all patients receive treatment under controlled conditions and therefore the effect of age (if any) may be more apparent. In addition, the best evidence comes from comparative studies which have examined older and middle aged patients within the same study.

After conducting a thorough review of the literature, we have found three comparative inception cohort studies of episode remission in older versus middle aged patients. We found only one comparative inception cohort study of relapse and recurrence in older versus middle aged patients. This evidence suggests that depression in the elderly (those of older chronological age) responds equally to the initial treatment but has a more adverse longitudinal trajectory than depression in middle age. An early age of illness onset also seems to adversely affect prognosis in comparison to those with a first onset in later life who do not have medical comorbidity. The effect of age on prognosis may be largely explained by factors such as previous episodes and medical comorbidity.

Key words:
Depression. Prognosis. Age of onset. Late onset.

INTRODUCCIÓN

Existe un consenso generalizado entre los especialistas clínicos de que la probabilidad de que un individuo que haya padecido un episodio de depresión mayor tenga otro episodio es elevada. Un conjunto amplio de trabajos independientes en las décadas de 1950 y 1960 presentaron gráficamente datos sobre la remisión, incluyendo recaídas y recurrencias (tabla 1)¹. Según estudios basados en muestras de pacientes con depresión en la tercera edad, durante los 2 años postratamiento, el riesgo de recurrencia es de al menos el 50%². En un trabajo reciente que examina el concepto moderno de la «historia natural» de la depresión en la tercera edad (esto es, pacientes en tratamiento o seguimiento en condiciones habituales fuera del contexto de estudios de investigación) se reproducen hallazgos parecidos. Un estudio longitudinal de 6 años, el Aging Study Amsterdam, muestra que el 44% de los pacientes deprimidos presentó un curso fluctuante, el 32% experimentó un curso crónico más severo, y sólo un 23% consiguió un buen resultado después de alcanzar la remisión³. ¿Es esta evolución adversa específica de la tercera edad (o, quizás, «cuarta edad»)⁴, o bien comparten los pacientes de edad adulta más temprana un riesgo similar?

Una comprensión quizás más clara del pronóstico de las depresiones en la edad adulta temprana se consiguió con el surgimiento de estudios de gran dimensión en la década de 1990⁵⁻⁹. En el repetido y ampliamente citado National Institute of Mental Health Collaborative Depression Study, 431 participantes con depresión mayor fueron sometidos a un seguimiento de 5 años. El 12% no consiguió recuperarse antes del fin del estudio, y aunque un 50% de los pacientes consiguieron la remisión en el plazo de 6 a 12 meses, cerca de la mitad de ellos recayeron durante el año siguiente¹⁰. Otros estudios naturalistas de segui-

miento longitudinal han comunicado niveles de recaída/recurrencia para pacientes en situación de remisión clínica por encima del 30% en el año siguiente¹¹, y una tasa acumulativa de recurrencia del 85%, o más, al transcurrir 15 años¹². Por supuesto, estas tasas medias están influenciadas por diversos factores. En este contexto, las influencias encontradas con más consistencia son duración de la enfermedad, duración del episodio, y número de episodios en el momento de la valoración clínica inicial¹³⁻¹⁵. Dicho de otra forma, cuanto más persistente sea la depresión en el momento de inicio del seguimiento clínico (*at baseline*), más alta resulta la probabilidad de que también sea persistente en el futuro. Esto puede suponer un incremento de la posibilidad de recaída del 16% por cada nuevo episodio¹⁶, aunque en realidad el efecto de esta influencia es bastante improbable que siga una sencilla función lineal. Otros factores de riesgo para la cronicidad han sido clarificados recientemente por el estudio STAR-D (tabla 2)¹⁷. Un grupo de investigación trató de combinar factores de riesgo que implicados en el curso de la depresión afectan su resultado, creando un «índice pronóstico de la depresión» en el contexto de atención primaria¹⁸.

Hasta ahora, la información presentada deja una cuestión sin resolver. Si la evolución tras la remisión de la depresión tanto en la tercera edad, como en la edad adulta presentan resultados poco favorables, uno puede preguntarse si existen diferencias de importancia en cuanto al pronóstico en estudios que han sido dicotomizados o estratificados por la edad. Lo primero que debemos decidir es cómo definimos la variable «edad» en relación al curso de la enfermedad. Por ejemplo, está la edad cronológica del paciente cuando es incorporado al estudio, también la edad de comienzo (*onset*) de la enfermedad depresiva y, por último, la edad de aparición del primer síntoma. Esta última es ciertamente de interés, pero no ha sido nunca examinada en rela-

Tabla 1	Definición de resultados (<i>outcomes</i>) en la depresión
	Respuesta El paciente ya no presenta la sintomatología en su totalidad pero hay evidencia de síntomas más que mínimos.
	Remisión El paciente no cumple el criterio sindrómico y no presenta síntomas o sólo mínimos.
	Recaída Retorno al cuadro sintomático en su totalidad que ocurre durante la remisión; reemergencia del episodio presente.
	Recuperación Período extendido de remisión, típicamente durante más de 4 meses, que indica el final del episodio presente.
	Recurrencia Aparición de un nuevo episodio de depresión mayor; sucede sólo durante la recuperación.

Tabla 2	Factores de riesgo para la depresión crónica según el estudio STAR-D
	Edad avanzada
	Bajo nivel educativo
	Bajo poder adquisitivo
	Desempleo
	Enfermedades físicas concomitantes
	Calidad de vida física inferior
	Trastorno generalizado de la ansiedad concurrente
	Historia clínica de intentos de suicidio
	Minorías étnicas
	Tratamiento en atención primaria
	<i>Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, Yohanna D, Khan A, Alpert J. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. Acta Psychiatrica Scandinavica 112 (6): 425-433 DEC 2005.</i>

ción al pronóstico, incluso si se tiene en cuenta que la espera desde que aparece el primer síntoma hasta que se recibe ayuda profesional es típicamente de 8 años¹⁹. Sin embargo, la duración de este período de demora está relacionada con el inicio de la enfermedad a una edad más temprana, y una edad mayor en el momento de la entrevista²⁰. Los estudios difieren respecto a la utilización de «edad cronológica», o bien «edad de comienzo de la enfermedad» como factores de predicción, puesto que hay muy pocos trabajos que utilicen ambos conceptos (y datos)²¹. Algunos estudios han mostrado que a mayor edad cronológica hay una probabilidad menor de remisión en pacientes con depresión de edad avanzada en tratamiento con farmacoterapia o técnica electroconvulsiva (TEC)²²⁻²⁴. Otros grupos de trabajo informan que una mayor edad cronológica afecta de manera inversa la respuesta en pacientes deprimidos de edad adulta al tratamiento farmacológico²⁵⁻²⁷. ¿Puede interpretarse esto como que el pronóstico es peor en pacientes mayores, comparados con pacientes adultos más jóvenes? Quizás, pero también nos encontramos con resultados que no lo confirman^{28,29}. Lo que es necesario son estudios que comparen directamente cohortes de pacientes con depresión en la tercera edad con pacientes en edad adulta, habiendo recibido todos un tratamiento similar. Dos revisiones recientes presentan la evidencia mixta encontrada sobre el efecto que la edad mayor tiene en relación a los resultados de la enfermedad depresiva^{30,31}. Aquí revisaremos los estudios que presentan la evidencia más robusta, es decir, concentrándonos en estudios incidentes (*inception cohort studies*) en vez de en estudios naturalísticos (*naturalistic studies*), metodológicamente más débiles.

RESULTADOS A CORTO PLAZO: REMISIÓN DEL EPISODIO DEPRESIVO EN PACIENTES DE LA TERCERA EDAD COMPARADOS CON PACIENTES EN EDAD ADULTA MÁS JÓVENES

Tres estudios incidentes (*inception cohort studies*) han sido publicados. O'Connor et al. (2001) estudiaron 253 pacientes tratados con TEC aplicada bilateralmente³². Los pacientes fueron estratificados en tres grupos: de 45 años o menos, de 46 a 64 años, y de 65 años en adelante, usando la edad cronológica que tenían en el momento de su reclutamiento para el estudio, sin considerar la edad de comienzo de la enfermedad. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos mayor e intermedio, este último tuvo una respuesta inferior al tratamiento. Katon et al. (2002) estudiaron a 282 pacientes (105 con edad entre los 18 y los 59 años, y 177 de 60 años o más en el momento del reclutamiento) en un estudio controlado aleatorio y multicéntrico, metodológicamente minucioso de paroxetina, terapia de resolución de problemas y placebo, con un seguimiento de 11 semanas³³. Ser mujer con edad inferior a 60 años en el momento del reclutamiento, estaba asociado a una mejor respuesta a la paroxetina pero no a la terapia de resolución de problemas. Reynolds et al. (1998), del grupo para el Pittsburgh Study of

Maintenance Therapies in Late Life Depression, examinaron el tiempo hasta la remisión así como el tiempo hasta la recaída en 187 pacientes mayores (edad media = 67,6, desviación estándar = 5,8) con enfermedad depresiva recurrente, inicialmente durante 1 año, y posteriormente durante 3 años^{34,35}. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, aquellos en los que su enfermedad depresiva comenzó con menos de 60 años, y en los que comenzó con 60 años o más. Los autores llevaron a cabo un análisis controlando el número de episodios depresivos previos encontrando que los pacientes en los que el inicio de la enfermedad fue antes de los 60 años tardaron una media de hasta 5-6 semanas más en alcanzar la remisión que aquellos en los que su enfermedad comenzó en la vejez.

RESULTADOS A LARGO PLAZO: RECIDIVA Y RECURRENCIA EN PACIENTES DE LA TERCERA EDAD EN COMPARACIÓN CON PACIENTES EN EDAD ADULTA MÁS JÓVENES

Hemos encontrado sólo un estudio de cohorte de inception. En este ambicioso estudio de tratamiento agudo abierto y aleatorio de mantenimiento, Reynolds y sus colaboradores (1999)³³ en una prolongación del Estudio Pittsburg antes citado, distribuyeron de forma aleatoria a 107 pacientes, a una de cuatro combinaciones de tratamiento de mantenimiento con nortriptilina, psicoterapia interpersonal o placebo. Para el análisis de los resultados los pacientes fueron divididos en dos grupos, los de 60 a 69 años de edad (n = 69) y los de 70 años o más (n = 38), y su seguimiento fue de 3 años. Los autores también dividieron a los pacientes en función de la edad de comienzo de la enfermedad en dos grupos: 129 participantes con inicio de la enfermedad antes de los 59 años, y 58 participantes con inicio de la enfermedad a los 60 años o más. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que remitió, se recuperó o recayó en el primer año, si bien en el grupo de 70 años o más, sólo el tratamiento conjunto con nortriptilina y psicoterapia interpersonal previno su recaída. Encontraron que presentar una edad mayor a la entrada al estudio estaba asociado a una probabilidad mayor de sufrir una recaída a los 3 años.

LA INFLUENCIA DE FACTORES DE CONFUSIÓN EN LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS

Historia psiquiátrica y tratamiento previo

Los estudios naturalísticos que incluyen la TEC como tratamiento deben ser revisados con precaución porque parecen existir diversas razones por las cuales los clínicos derivan pacientes a TEC en función de su edad. Cuando la historia psiquiátrica previa es tomada en consideración, su efecto suele tener mayor peso que otros factores de

riesgo asociados. De esta forma, la depresión de comienzo en la edad adulta está ligada a un mayor número de episodios pasados, y esto la predispone a resultados más desfavorables.

Comorbilidad médica

Numerosos estudios demuestran que existe una alta morbilidad médicosomática (y discapacidad física) en los pacientes de la tercera edad con depresión, comparado con pacientes más jóvenes deprimidos (o incluso con pacientes mayores no deprimidos)³⁶⁻³⁸. La evidencia aquí parece indicar que cuanto mayor es el paciente al comienzo de su enfermedad depresiva, más alta es la posibilidad de padecer procesos somáticos comórbidos. Parece que la misma relación existe en correspondencia a la edad actual del paciente independientemente de la edad de comienzo de la enfermedad depresiva^{39,40}. Cabe preguntarse si esta morbilidad concomitante influye en la respuesta al tratamiento o en la selección de dicho tratamiento. Encontramos extensa documentación que relaciona cambios estructurales del cerebro con resultados negativos para la depresión⁴¹⁻⁴⁶. Además algunos⁴⁷, pero no todos⁴⁸⁻⁵⁰ los estudios, sugieren que la comorbilidad médica afecta la respuesta al tratamiento de ésta. Sin embargo, es posible que la respuesta de la depresión al tratamiento se vea influenciada por condiciones médicas específicas⁵¹. Un metaanálisis de estudios de pacientes médicos hospitalizados de la tercera edad sugiere que la depresión en este grupo tiene peor respuesta al tratamiento⁵². Condiciones específicas como trastornos del lenguaje, la artritis y los problemas de la piel, así como la presencia de déficit cognitivos pueden estar relacionadas con un peor resultado de la depresión^{53,54}. Sin embargo esta afirmación requiere más trabajo de investigación corroborativo.

Subtipo de depresión

La depresión mayor se presenta en el 1% de la población de la tercera edad, en tanto que un 3% sufre distimia, y entre el 8% y el 15% tienen síntomas significativos de depresión. Por ello, la importancia de la depresión «menor», o la depresión por debajo del umbral diagnóstico es indiscutible. La evidencia actual apunta a resultados terapéuticos negativos incluso en aquellas depresiones que no cumplen el criterio diagnóstico de depresión mayor. En este sentido, varios estudios demuestran que el pronóstico se asemeja más al de la depresión mayor que al de los controles asintomáticos^{3,56}. Del colectivo de pacientes sintomáticos que no llegan a cumplir todos los criterios (depresión menor), en torno a un 50% su episodio persiste hasta entre 6 meses y 1 año de seguimiento, si bien tienden a remitir durante un período de seguimiento más largo⁵⁷. Desafortunadamente, factores de predicción de pronóstico en este grupo no han sido examinados debidamente.

DISCUSIÓN

El trastorno de depresión mayor es típicamente una enfermedad recurrente que raramente cursa con un único episodio aislado. Incluso las depresiones tratadas en los Centros de atención primaria tienden a ser recurrentes, crónicas y asociadas a comorbilidad^{11,17,58}. El 8% de quienes presentan un episodio depresivo mayor tendrán al menos un episodio más a lo largo de su vida^{59,60}. La posibilidad de que sean hospitalizados en un período de 10 años oscila entre el 30% y el 60%⁶¹. La mediana del número de episodios de depresión, en estudios a largo plazo, es 4, y el 25% tienen seis episodios o más⁶². Incluso después de adquirir la remisión, el daño psicosocial tiende a persistir, del mismo modo que lo hacen los déficit cognitivos sutiles (menores).

Y sin embargo, la depresión a menudo pasa inadvertida y, más concretamente en la medicina de atención primaria, a menudo no se busca activamente el diagnóstico de los trastornos afectivos en los pacientes, sean de una u otra edad⁶⁴⁻⁶⁶. Es importante para el lector entender que una edad temprana de comienzo de la enfermedad depresiva da más tiempo para que el paciente experimente un episodio posterior de la enfermedad. Además, en muchos hospitales, los individuos con edad de comienzo tardía de la depresión tienden a ser tratados en un ambiente y entorno físicoasistencial completamente distinto al de los pacientes adultos más jóvenes. Las expectativas de tratamiento, así como el propio tratamiento ofrecido, serán muy probablemente distintos al de los pacientes adultos más jóvenes⁶⁷. De hecho, parte de la evidencia médica sugiere que las personas mayores tienen menos probabilidad de recibir un programa adecuado de psicoterapia o asesoramiento (*counselling*), comparado con pacientes adultos más jóvenes⁶⁸. Incluso estudios que han comparado directamente el pronóstico de la depresión en pacientes de la tercera edad frente a adultos más jóvenes, han considerado suficiente el uso de métodos naturalísticos, y no han utilizado métodos controlados para el estudio de estas variables o los diferentes tipos y niveles de tratamiento que pueden actuar como factores de confusión. Hasta ahora, sólo un número limitado de estudios han reclutado pacientes mayores y más jóvenes al mismo tiempo y para un mismo estudio con un protocolo prefijado de tratamiento (*inception cohort*)^{32,33}. La evidencia desde el punto de vista de la diferente respuesta al tratamiento en relación con la edad es escasa. Un metaanálisis nos muestra sólo una diferencia muy pequeña en la respuesta al tratamiento, la cual es improbable que conlleve significado clínico⁶⁹. Los resultados de las encuestas naturalísticas sobre la TEC (las cuales utilizan la edad en el momento de tratamiento como la variable de predicción) sugieren pequeñas o nulas diferencias en la respuesta al tratamiento, si bien la interpretación de estos resultados es difícil teniendo en cuenta sus limitaciones metodológicas. En estudios comparables que han examinado tanto recaída como recurrencia, los resultados parecen ser peores en la tercera edad, pero el tamaño de estos estudios, y por tanto la re-

levancia de sus conclusiones es más bien moderada. Reynolds et al. intentaron reclutar una cohorte de pacientes con depresión en la tercera edad, y una cohorte equiparable de pacientes con depresión en edad adulta menor, si bien ambas cohortes no eran idénticamente equiparables clínicamente. En todo caso, ambos grupos fueron distribuidos de forma aleatoria para un tratamiento equivalente, mientras que se empleó cierta laxitud en lo referido al número de episodios de depresión a lo largo de su vida. Los resultados señalan que los pacientes ya en la tercera edad cuando entraron en el estudio, presentaban una posibilidad mayor de recaer durante el período de seguimiento. El estudio NIMH Collaborative Depression también estudió pacientes que fueron estratificados según la edad a la entrada en el estudio, y apoya la hipótesis de que los pacientes mayores presentan un intervalo más corto hasta su recurrencia, al menos mientras los factores posibles de confusión (*confounding factors*) no habían sido ajustados.

En cuanto a estudios estratificados por la edad del primer episodio, los pacientes con comienzo de la depresión en la tercera edad pueden presentar una respuesta mejor al tratamiento³⁴ y una posibilidad menor de una recaída posterior⁷⁰, o bien, una respuesta inferior al tratamiento⁷¹. Esta discrepancia de resultados se puede entender por el efecto de dos factores de confusión que actuarían de manera opuesta o contradictoria⁷². Los pacientes mayores de la misma edad cronológica, pero con una edad de comienzo de la enfermedad más temprana tienen una duración de la enfermedad más larga (con más episodios previos) que aquellos con un comienzo de la enfermedad depresiva más tardía. Un alto número de episodios previos es uno de los factores de predicción más claros y fuertes de recaída y recurrencia⁷³. Sin embargo, la comorbilidad médica es más frecuente en las depresiones de la tercera edad^{39,40}. Evidencia proveniente de estudios de comorbilidad demuestra que el tiempo hasta alcanzar remisión puede ser más largo, y las tasas de remisión suelen ser menores cuando hay comorbilidad presente. Así pues, el comienzo de la depresión en la tercera edad sin comorbilidad médica apunta a un mejor resultado, pero, al mismo tiempo y más habitualmente, el inicio de la depresión en la tercera edad se asocia con una mayor tasa de comorbilidad médica y, por tanto, un primer episodio en este grupo (con comorbilidad médica) conlleva con frecuencia a un pronóstico peor.

Así pues la influencia de la edad cronológica y la edad de comienzo de la enfermedad en el pronóstico está relacionada con influencias de carácter independientes, como la historia psiquiátrica previa, la comorbilidad actual y futura. A medida que el paciente se hace mayor, la presencia de enfermedades médicas comórbidas influye de manera importante causando una evolución más desfavorable⁷⁴⁻⁷⁶. Más aún, la influencia que la depresión tiene sobre la mortalidad puede observarse aún después de controlar determinados factores como la presencia de enfermedad física y otros factores de riesgo⁷⁷⁻⁷⁹. La aparición subsecuente de

un cuadro de demencia puede considerarse como un riesgo adicional asociado a la presencia de depresión en la tercera edad⁸⁰⁻⁸².

De hecho, aunque enfermedades comórbidas como la presión arterial alta o la diabetes mellitus están asociadas con una mayor probabilidad de recibir una atención adecuada a la depresión, el sufrir problemas cardíacos o artritis no presenta este tipo de relación⁸³. Más aún, los pacientes que posteriormente desarrollan demencia parecen responder peor al tratamiento desde el principio⁸⁴. Es interesante recalcar que un comienzo de enfermedad depresiva tardío, así como una edad cronológica mayor, parecen predecir un incremento de la posibilidad de presentar comorbilidad médica clínica⁸⁵. El análisis de un amplio estudio proveniente de 1.436 centros en fase IV muestra que hasta un increíble 94,1 % de pacientes deprimidos con edades de 60 o más presentaban enfermedades médicas activas⁶⁹. La implicación clínica de estos resultados es que los pacientes más mayores con comorbilidad médica necesitarían un tratamiento más prolongado con antidepresivos que además sea bien tolerado en la presencia de enfermedades médicas concomitantes^{86,87}.

En resumen, la evidencia presentada por estudios comparativos parece indicar que la depresión en la tercera edad responde de forma igual al tratamiento inicial pero sigue una trayectoria longitudinal más adversa que la depresión en adultos de edad más joven. Sin embargo, este efecto puede ser explicado por factores como la presencia de episodios previos de la enfermedad depresiva, y también por la comorbilidad médica. Además, diferencias individuales, como respuesta anterior a un antidepresivo, así como el número de episodios previos puede que contrarresten o anulen el efecto de la edad en sí mismo^{88,89}. Todo esto requiere más verificaciones, pero por el momento apoya la sugerencia de aplicar un período de mantenimiento del tratamiento más largo en la tercera edad⁹⁰⁻⁹². En teoría, el mantenimiento con fármacos o con terapia cognitivo-conductual podría prevenir un 50 % de la discapacidad ajustada a los años de vida, si uno asume una adherencia al tratamiento del 60 %⁹³. Desafortunadamente, sólo una proporción pequeña de pacientes están dispuestos a seguir un plan de medicación superior a 1 año⁹⁴. El pronóstico y el tratamiento de la depresión en la tercera edad sigue siendo una preocupación, incluso si disponemos de la evidencia de que ha mejorado⁹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1841-53.
2. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1182-9.

3. Beekman ATF, Geerlings SW, Deeg DJ, Smit JH, Schoevers RS, de Beurs E, et al. The natural history of late-life depression - A 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):605-11.
4. Stek ML, Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Beekman AT, Westendorp RG. Natural history of depression in the oldest old - Population-based prospective study. *Br J Psychiatry* 2006; 188:65-9.
5. Lewinsohn PM, Clarke G, Seeley JR, Rohde P. Major depression in community adolescents: age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:809-18.
6. Kendler KS, Walters EE, Kessler RC. The prediction of length of major depressive episode: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychol Med* 1997;27:107-17.
7. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181:208-13.
8. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:993-9.
9. McLeod JD, Kessler RC, Landis KR. Speed of recovery from major depressive episodes in a community sample of married men and women. *J Abnorm Psychol* 1992;101:277-86.
10. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression - a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(10):809-16.
11. Lin EH, Katon WJ, VanKorff M, Russo JE, Simon GE, Bush TM, et al. Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors. *Arch Fam Med* 1998;7:443-9.
12. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999;156:1000-6.
13. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:229-33.
14. Melartin TK, Ryttsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(6):810-9.
15. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Determinants of persistence of major or depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2004;81(3):231-40.
16. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, et al. Recovery from major depression - A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1001-6.
17. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(6):425-33.
18. Rubenstein LV, Rayburn NR, Keeler EB, Ford DE, Rost KM, Sherbourne CD. Predicting outcomes of primary care patients with major depression: development of a depression prognosis index. *Psychiatr Serv* 2007;58(8):1049-56.
19. Wang PS, Berglund P, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:603-13.
20. Wang PS, Berglund PA, Olfson M, Kessler RC. Delays in initial treatment contact after first onset of a mental disorder. *Health Serv Res* 2004;39(2):393-415.
21. Mitchell AJ, Subramaniam H. Is Chronological Age or Age of Onset Critical for the Prognosis of Depression? A Systematic Review. Atlanta: American Psychiatric Association Annual Meeting, 2005.
22. Dew MA, Reynolds CF, Houck PR, Hall M, Buysse DJ, Frank E, et al. Temporal profiles of the course of depression during treatment - Predictors of pathways toward recovery in the elderly. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1016-24.
23. Cattain RA, Barry PP, Mead G, Reeve WE, Gay A, Silverman M. Electroconvulsive-therapy in octogenarians. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(7):753-8.
24. Georgotas A, Mccue RE. The additional benefit of extending an antidepressant trial past 7 weeks in the depressed elderly. *Int J Geriatr Psych* 1989;4(4):191-5.
25. Ezquiaga E, García A, Pallarés T, Bravo MF. Psychosocial predictors of outcome in major depression: a prospective 12-month study. *J Affect Disord* 1999;52(1-3):209-16.
26. Perlis RH, Alpert J, Nierenberg AA, Mischoulon D, Yeung A, Rosenbaum JF, et al. Clinical and sociodemographic predictors of response to augmentation, or dose increase among depressed outpatients resistant to fluoxetine 20 mg/day. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(6):432-8.
27. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacology* 2003;23(4):405-7.
28. Riise T, Lund A. Prognostic factors in major depression: A long-term follow-up study of 323 patients. *J Affect Disord* 2001; 65(3):297-306.
29. Gildengers AG, Houck PR, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Miller MD, et al. Course and rate of antidepressant response in the very old. *J Affect Disord* 2002;69:177-84.
30. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of Depression in Old Age Compared to Middle Age: A Systematic Review of Comparative Studies. *Am J Psychiatry* 2005;162:1588-601.
31. Licht-Strunk E, van der Windt DAWM, van Marwijk HWJ, de Haan M, Beekman AT. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. *Fam Pract* 2007;24(2):168-80.
32. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy - A CORE report. *Am J Geriatr Psychiatr* 2001;9(4):382-90.
33. Katon W, Russo J, Frank E, Barrett J, Williams JW, Oxman T, et al. Predictors of nonresponse to treatment in primary care patients with dysthymia. *Gen Hospital Psychiatry* 2002;24(1):20-7.
34. Reynolds CF, Dew MA, Frank E, Begley AE, Miller MD, Cornes C, et al. Effects of age at onset of first lifetime episode of recu-

- rrrent major depression on treatment response and illness course in elderly patients. *Am J Psychiat* 1998;155(6):795-9.
35. Reynolds CF, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression. A randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281(1):39-45.
 36. Krishnan KRR, Delong M, Kraemer H, Carney R, Spiegel D, Gordon C, et al. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002 52(6):559-88.
 37. Lenze EJ, Rogers JC, Martire LM, Mulsant BH, Rollman BL, Dew MA, et al. The association of late-life depression and anxiety with physical disability: a review of the literature and prospectus for future research. *Am J Geriatric Psychiatry* 2001;9:113-35.
 38. Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, et al. MRI white matter hyperintensities, H-1-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(12):1129-35.
 39. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL. Relationship of age, age at onset, and sex to depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiat* 1998;6(3):248-56.
 40. Tupler LA, Krishnan KRR, McDonald WM, Dombeck CB, D'Souza S, Steffens DC. Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *J Psychosomatic Research* 2002;53(2):665-76.
 41. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998;28(5):1015-26.
 42. Navarro V, Gasto C, Lomena F, Torres X, Mateos JJ, Portella MJ, et al. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. *Br J Psychiatry* 2004;184: 306-11.
 43. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, Sutcliffe C, Thacker N, Scott M, et al. Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychol Med* 2004;34(1):125-36.
 44. Lavretsky H, Lesser IM, Wohl M, Miller BL, Mehringer CM. Clinical and neuroradiologic features associated with chronicity in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(4):309-16.
 45. Baldwin RC, Walker S, Simpson SW, Jackson A, Burns A. The prognostic significance of abnormalities seen on magnetic resonance imaging in late life depression: Clinical outcome, mortality and progression to dementia at three years. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(12):1097-104.
 46. Heiden A, Kettenbach J, Fischer P, Schein B, Ba-Ssalamah A, Frey R, et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *J Psychiatr Res* 2005 39(3):285-93.
 47. Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, Smith M, Bitran S, Dording C, et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12):2122-7.
 48. Small GW, Birkett M, Meyers BS, Koran LM, Bystritsky A, Nemeroff CB. Impact of physical illness on quality of life and antidepressant response in geriatric major depression. *J Am Geriatr Society* 1996;44(10):1220-5.
 49. Perlis RH, Iosifescu DV, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Effect of medical comorbidity on response to fluoxetine augmentation or dose increase in outpatients with treatment-resistant depression. *Psychosomatics* 2004;45(3): 224-9.
 50. Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM, Salomon RM, Hornig M, Holland PJ, et al. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Society* 2004;52(1):86-92.
 51. Bogner HR, Cary MS, Bruce ML, Reynolds CF, Mulsant B, Ten-Have T, et al. The role of medical comorbidity in outcome of major depression in primary care: the PROSPECT study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(10):861-8.
 52. Cole MG, Bellavance F. Depression in elderly medical inpatients: a meta-analysis of outcomes. *CMAJ* 1997;157:1055-60.
 53. Oslin DW, Datton CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, Ten-Have T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Society* 2002;50:823-8.
 54. Bogner HR, Bruce ML, Reynolds CF, Mulsant BH, Cary MS, Morales K, et al. The effects of memory, attention, and executive dysfunction on outcomes of depression in a primary care intervention trial: the PROSPECT study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(9):922-9.
 55. National Institute of Health Consensus panel. NIH consensus development panel on depression in late life, diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992;268:1018-24.
 56. Wagner HR, Burns BJ, Broadhead WE, Yarnall KSH, Sigmon A, Gaynes BN. Minor depression in family practice: functional morbidity, co-morbidity, service utilization and outcomes. *Psychol Med* 2000;30(6):1377-90.
 57. Hermens MLM, van Hout HPJ, Terluin B, van der Windt DA, Beekman AT, van Dyck R, et al. The prognosis of minor depression in the general population: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(6):453-62.
 58. Vuorilehto M, Melartin T, Isometsa E. Depressive disorders in primary care: recurrent, chronic, and co-morbid. *Psychol Med* 2005;35(5):673-82.
 59. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:989-91.
 60. Brodaty H, Luscombe G, Peisah C, Anstey K, Andrews G. A 25 year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med* 2001;31:1347-59.
 61. Thornicroft, G, Sartorius, N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychol Med* 1993;23:1023-32.
 62. Angst, J, Preisig, M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995;146(1):5-16.
 63. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 2007;9(1-2):25-37.
 64. Katon WJ, Unutzer A, Simon G. Treatment of depression in primary care. Where we are, where we can go. *Med Care* 2004; 42(12):1153-7.
 65. Tai-Seale M, Bramson R, Drukker D, Hurwicz ML, Ory M, Tai-Seale T, et al. Understanding primary care physicians' propensity to assess elderly patients for depression using interaction and survey data. *Med Care* 2005;43(12):1217-24.

66. Pfaff JJ, Almeida OP. A cross-sectional analysis of factors that influence the detection of depression in older primary care patients. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(4):262-5.
67. Stoppe G, Sehmer-Kurz K. Patients' and physicians' therapy expectations and treatment outcome of hospital treated depression - a comparison of younger and older patients. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):212S-213S.
68. Stoppe G, Sehmer-Kurz K. Patients' and physicians' therapy expectations and treatment outcome of hospital treated depression - a comparison of younger and older patients. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):S212-S213.
69. Rush AJ, Rothschild T. Efficacy and safety profile of escitalopram in the elderly: findings from a naturalistic clinical study of major depressive disorder. Poster at the 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry Feb 221-24, Baltimore.
70. Brodaty H, Harris L, Peters K, Wilhelm K, Hickie I, Boyce P, et al. Prognosis of depression in the elderly: a comparison with younger patients. *Br J Psychiatry* 1993;163:589-96.
71. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Feder M, Einhorn A, et al. Recovery in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(4):305-12.
72. Subramaniam H, Mitchell AJ. The prognosis of depression in late life versus mid-life: implications for the treatment of older adults. *Int Psychogeriatr* 2005;17(4):533-8.
73. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression. *Remission and beyond. JAMA* 2003;289(23):3152-60.
74. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a Risk Factor for Non-Suicide Mortality in the Elderly. *Biol Psychiatry* 2002;52:205-25.
75. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354(11):1130-8.
76. Baune BT, Adrian I, Jacobi F. Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *J Psychosom Res* 2007;62(2):109-18.
77. Everson-Rose SA, House JS, Mero RP. Depressive symptoms and mortality risk in a national sample: Confounding effects of health status. *Psychosom Med* 2004;66(6):823-30.
78. Murphy JM, Burke JD, Monson RR, Horton NJ, Laird NM, Lesage A, et al. Mortality associated with depression: a forty-year perspective from the Stirling county study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43(8):594-601.
79. Rapp MA, Gerstorff D, Helmchen H, Smith J. Depression predicts mortality in the young old, but not in the oldest old: Results from the Berlin Aging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(10):844-52.
80. Mitchell AJ. Is depression a risk factor for subsequent dementia: A systematic review and meta-analysis of 39 cohort studies. *Neurology* 2006;66(5):A348-A348.
81. Mitchell AJ. Depression as a risk factor for later dementia: a robust relationship? *Age Ageing* 2005;34(3):207-9.
82. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000;46(4):219-27.
83. Harman JS, Edlund MJ, Fortney JC, Kallas H. The influence of comorbid chronic medical conditions on the adequacy of depression care for older Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(12):2178-83.
84. Brodaty H, Hickie I, Mason C, Prenter L. A prospective follow-up study of ECT outcome in older depressed patients. *J Affect Disord* 2000;60(2):101-11.
85. Philibert RA, Richards L, Lynch CF, Winokur G. The effect of gender and age at onset of depression on mortality. *J Clin Psychiatry* 1997;58(8):355-60.
86. Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosom Res* 1999;47(2):131-43.
87. Enns MW, Swenson JR, McIntyre RS, Swinson RP, Kennedy SH. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VII. Comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46(S):775-90S.
88. Tew JD, Mulsant BH, Houck PR, Lenze EJ, Whyte EM, Miller MD, et al. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(11):957-65.
89. Driscoll HC, Basinski J, Mulsant BH, Butters MA, Dew MA, Houck PR, et al. Late-onset major depression: clinical and treatment-response variability. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(7):661-7.
90. Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(9):829-38.
91. Jacoby R. How long should the elderly take antidepressants? A double blind placebo controlled study of continuation/prophylaxis therapy and dothiepin. *BMJ* 1993;162:175-82.
92. Segal ZV, Pearson JL, Thase ME. Challenges in preventing relapse in major depression. Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression. *J Affect Disord* 2003;77(2):97-108.
93. Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijshaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(11):1097-103.
94. Mullins CD, Shaya FT, Meng FL, Wang JL, Harrison D. Persistence, switching, and discontinuation rates among patients receiving sertraline, paroxetine, and Citalopram. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5):660-7.
95. Montagnier D, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF, Rainfray M, Pérès K, et al. Evolution of prevalence of depressive symptoms and antidepressant use between 1988 and 1999 in a large sample of older French people: Results from the Personnes Agees Quid Study. *J Am Geriatr Society* 2006; 54(12):1839-45.