

Tratamiento actual de la depresión en el anciano

J.A. Ramos Quiroga y A. Díaz Pérez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en los ancianos¹. Los datos epidemiológicos son bastante variables, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, la presencia de enfermedades médicas y el lugar de residencia de los pacientes. Así, en *atención primaria* la prevalencia de síntomas depresivos significativos se sitúa alrededor de un 20% y la de trastorno depresivo mayor en un 10-12%².

Estos datos sobre la prevalencia de la depresión en el anciano, junto con el fenómeno de la inversión de la pirámide poblacional y la aparición de modernos antidepresivos, justifican realizar una actualización en el tratamiento farmacológico de la depresión en el anciano.

UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS EN EL ANCIANO

Los cuadros depresivos de suficiente intensidad también deberían considerarse depresiones clínicas susceptibles de tratamiento farmacológico. Así, estudios controlados demuestran que un 75-80% de los ancianos presentan una buena respuesta al tratamiento antidepresivo³; por lo tanto, la depresión en el anciano es una enfermedad tratable.

Al escoger un fármaco antidepresivo en pacientes ancianos, debemos tomar en consideración diversos factores que hacen de esta elección un proceso claramente diferenciado del que se sigue en el adulto joven⁴.

La mayor parte de los parámetros farmacocinéticos pueden presentar variaciones debidas a la edad. De esta forma, la disminución de la acidez gástrica puede disminuir la absorción de fármacos y el incremento en la proporción de grasa en el organismo, situación muy frecuente en los ancianos, aumenta el volumen de distribución. Los flujos renales y hepático, relacionados con la degradación y eliminación de fármacos, con frecuencia están disminuidos en personas mayores⁵. Asimismo, en ancianos es recomendable que la vida media sea "razonable" situándose por debajo de 40 horas y que la unión a proteínas plasmáticas se sitúe por debajo del 90%⁴.

Sin embargo, el factor farmacocinético más importante que debemos tener en cuenta es la metabolización de los fármacos por el

citocromo hepático P450⁵. Es importante conocer si el antidepresivo que vamos a indicar a un paciente anciano posee una actividad inhibitoria destacada sobre algunos de las diversas isoenzimas que contiene el citado citocromo, ya que la metabolización de otros fármacos (anticoagulantes, antiarrítmicos...) podría verse disminuida (tabla I)⁴. No hay que olvidar que en esta población se asocian a menudo enfermedades médicas que pueden dificultar el abordaje farmacológico de la depresión debido a las interacciones medicamentosas o por contraindicaciones derivadas de la enfermedad intercurrente⁶.

Entre los factores prioritarios en el proceso de elección de un antidepresivo en el anciano destacan el mecanismo de acción del antidepresivo y la afinidad para los receptores postsinápticos más implicados en la producción de efectos adversos (colinérgicos, histaminérgicos y alfaadrenérgicos) (tabla II)⁴.

En las últimas décadas disponemos de antidepresivos modernos denominados "selectivos" que apenas poseen actividad antagonista postsináptica y en cambio son muy potentes bloqueando la proteína transportadora de serotonina (como todos los inhibidores de los selectivos de la recaptación de serotonina) y/o la de noradrenalina (como la venlafaxina y la reboxetina). La consecuencia es el incre-

TABLA II Afinidad de los distintos fármacos antidepresivos para los receptores postsinápticos más implicados en la producción de efectos indeseables. Especial relevancia el efecto anticolinérgico por la antagonización de los m-1. La afinidad está expresada como $10^{-10} \times 1/k_d$, donde k_d es la constante de disociación molar

| Fármaco | Afinidad H ₁ | Afinidad alfa-1 | Afinidad m-1 |
|---------------|-------------------------|-----------------|--------------|
| Amitriptilina | 91 | 3,7 | 5,5 |
| Imipramina | 9 | 1,1 | 1,1 |
| Maprotilina | 50 | 1,1 | 0,18 |
| Clomipramina | 3,2 | 2,6 | 2,7 |
| Desipramina | 0,91 | 0,77 | 0,5 |
| Fluoxetina | 0,016 | 0,017 | 0,05 |
| Paroxetina | 0,0045 | 0,029 | 0,93 |
| Sertralina | 0,0041 | 0,27 | 0,16 |
| Fluoxamina | 0,00092 | 0,013 | 0,0042 |
| Citalopram | 0 | 0,004 | 0,0029 |
| Venlafaxina | 0 | 0 | 0 |
| Nefazadona | 0,004 | 2,1 | 0,0091 |
| Nortriptilina | 10 | 1,7 | 0,67 |
| Reboxetina | 0,08 | 0,008 | 0,03 |

Tomada de Álvarez E, 2000.

TABLA I Inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 producido por antidepresivos

| Fluoxamina 1A2 2C19 | Fluoxetina 2D6 2C19 | Paroxetina 2D6 1A2 | Sertralina 2D6 | Venlafaxina 2D6 1A2 3A | Citalopram 2D6 1A2 | Reboxetina 3A4 2D6 |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Clozapina | Fentofina | Fentofina | | | | |
| Propranolol | Codeína | Codeína | | | | |
| Teofilina | Diacepam | Diclofenaco | | | | |
| ADT | ADT/ISRS | ADT/ISRS | | | | |
| Haloperidol | Omeprazol | Ibuprofeno | | | | |
| Olanzapina | | Naproxeno | | | | |

TABLA III Fármacos antidepressivos disponibles en el mercado español, nombre comercial y dosis geriátrica, clasificados según su mecanismo de acción

| Mecanismo de acción | Fármaco | Selectivo | Dosis (mg/día) |
|--|--|-----------|----------------|
| Bloqueo del SERT y NAT | Imipramina (Tofranil®) | No | 25-150 |
| | Amitriptilina (Triptizol®) | No | 25-150 |
| | Clomipramina (Anafranil®) | No | 25-150 |
| | Venlafaxina (Dobupal®, Vandral®) | Sí | 75-200 |
| Bloqueo del NAT | Nortriptilina (Martimil®) | No | 25-125 |
| | Maprotilina (Ludiomil®) | No | 25-150 |
| | Reboxetina (Irenor®, Norebox®) | Sí | 2-6 |
| | Lofepramina (Deftan®) | No | 70-140 |
| Bloqueo del SERT | Fluvoxamina (Dumirox®) | Sí | 50-200 |
| | Fluoxetina (Adofen®, Prozac®, Reneuron® y genéricos) | Sí | 20-40 |
| | Paroxetina (Casbol®, Frosinor®, Motivan® y Seroxat®) | Sí | 10-40 |
| | Sertralina (Besitran®, Aremis®) | Sí | 25-200 |
| | Citalopran (Seropram®, Prisdal®) | Sí | 20-30 |
| Bloqueo de los receptores 5HT ₂ postsinápticos | Nefazadona (Dutonin®, Menfazona®, Rulivan®) | Sí | 100-400 |
| | Mianserina (Lantanon®) | No | 10-60 |
| Bloqueo adrenoreceptores alfa-2 (también heteroreceptores en neuronas 5HT) | Mirtazapina (Rexer®) | Sí | 15-45 |
| | Fenelzina (Nardelzine®) | No | 15-45 |
| Inhibición de la MAO | Tranilcipramina (Parnate®) | No | 10-20 |
| | Moclobemida (Manerix®) | Sí | 300-600 |

SERT: transportador de serotonina; NAT: transportador de serotonina; MAO: mono-amino-oxidasa; 5HT: serotonina; selectivo: fármaco con escasa actividad farmacodinámica antagonizadora de receptores postsinápticos. Modificada de Álvarez E, 2000.

TABLA IV Efectos secundarios de los antidepressivos en relación a su acción farmacodinámica. Se destaca en cursiva los más relevantes en ancianos

| Acción farmacológica | Efecto adverso |
|---|---|
| Bloqueo receptores de acetilcolina, m-1 (efectos atropínicos) | Sequedad de mucosas, <i>estreñimiento</i> (riesgo de fecalomas incluso vólvulo intestinal), taquicardia sinusal, visión borrosa, <i>retención urinaria</i> (riesgo de retención aguda de orina), retardo de la eyaculación, <i>deterioro cognitivo</i> , disminución del umbral convulsivo, precipitación <i>glaucoma ángulo estrecho</i> |
| Antihistamínico (H ₁) | Sedación, ganancia de peso, hipotensión |
| Bloqueo receptores adrenérgicos (alfa-1) | <i>Hipotensión ortostática</i> (riesgo de caídas y fracturas, accidente cerebrovascular), disfunción sexual, mareo, <i>afectación cognitiva</i> , <i>insuficiencia cardíaca</i> |
| Bloqueo del NAT (incremento de la actividad NA) | Ansiedad, hipertensión, taquicardia, disminución del umbral convulsivante, sequedad de boca, sudación en manos y pies, retención de orina |
| Bloqueo del SERT (incremento de actividad 5HT) | Inquietud, <i>acatisia</i> , insomnio, náuseas, anorexia y pérdida de peso, disminución del impulso sexual, diarrea |

mento de la actividad sináptica con una muy débil o inexistente antagonización postsináptica y por lo tanto con un mínimo de efectos adversos⁴. Por el contrario, los antidepressivos tricíclicos (ADT) poseen una actividad antagonista postsináptica importante, pudiendo producir efectos adversos destacados en los ancianos debido al aumento de la vulnerabilidad a los mismos. En la tabla III se muestran la mayoría de los fármacos introducidos en el mercado español, su dosis geriátrica diaria, actividad farmacodinámica y selectividad. Asimismo, en la tabla IV se describen los efectos secundarios debidos al bloqueo de receptores y transportadores sinápticos, que permite deducir los efectos secundarios de cada grupo de antidepressivos.

Es recomendable iniciar el fármaco antidepressivo con dosis de entre un tercio y la mitad de las del adulto, aumentando la dosificación con lentitud y de forma gradual hasta llegar aproximadamente al límite inferior del intervalo terapéutico del adulto⁷. Cabe recordar que en el anciano el tiempo de latencia de respuesta puede ser superior a las 3-6 semanas que requiere la población general, llegando hasta las 8-12 semanas según algunos estudios⁸.

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Para realizar la presente actualización, agruparemos los antidepressivos por su mecanismo de acción, centrandó nuestra atención en los fármacos más modernos y en aquellos recomendados en el tratamiento de la depresión del anciano en atención primaria.

Inhibidores selectivos de la recaptación

Son los fármacos de más reciente aparición, que muestran un perfil farmacodinámico selectivo, como muestra la tabla II. Estos antidepressivos modernos igualan en eficacia a los clásicos ADT con un mejor perfil de efectos adversos^{4,6,9,10}.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

La *venlafaxina* es el único fármaco comercializado de este grupo en España. El mecanismo de acción es similar al de los ADT, pero sin los efectos adversos derivados del bloqueo de receptores postsinápticos de estos últimos. Existen dos presentaciones: una de dosificación cada 8 horas y otra de liberación sostenida que permite una toma única diaria, especialmente recomendado en personas mayores, ya que favorece el cumplimiento del tratamiento¹¹. El perfil de efectos secundarios es similar a los ISRS a las dosis terapéuticas bajas, y según algunos autores muestra menos alteración de la función sexual¹². Dosis terapéuticas más elevadas activan los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, con efectos secundarios noradrenérgicos¹³ (tabla IV). Aunque los estudios de poscomercialización no han evidenciado un incremento de la tensión arterial, es recomendable un control al inicio del tratamiento, especialmente en ancianos¹². En depresiones de pacientes ancianos se ha demostrado su eficacia y seguridad mediante estudios doble ciego, con un escaso efecto sobre el citocromo P450¹⁴.

Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN)

La *reboxetina* es el único antidepresivo comercializado de este grupo. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, insomnio, cefalea, boca seca, constipación y aumento de la sudación¹⁵. Los pacientes ancianos presentan concentraciones plasmáticas más elevadas que los sujetos jóvenes, por lo que se recomiendan dosis más bajas¹⁶. La eliminación es fundamentalmente renal, pudiéndose administrar a pacientes con insuficiencia hepática. Asimismo, no está contraindicada en pacientes con patología cardiovascular¹⁷. Reboxetina es un tratamiento eficaz y bien tolerado tanto en el tratamiento agudo como en el de mantenimiento en pacientes ancianos, como parece demostrar un estudio prospectivo, no controlado con 139 pacientes (edad, 65-94 años)¹⁵. Otro reciente estudio aleatorizado, doble ciego con 347 pacientes (edad > 65 años) encontró que reboxetina es tan eficaz como imipramina en el tratamiento de la depresión de los ancianos y que era mejor tolerada que esta última¹⁸.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Actualmente disponemos de *citalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina* y *sertralina*. Su mecanismo de acción condiciona una mejor tolerancia, menos efectos secundarios y un rango terapéutico amplio¹⁹. Sus efectos adversos más frecuentes se comentan en la tabla I. A diferencia de lo que sucede con los ADT, los ISRS no producen alteraciones en la función cognitiva¹⁷. Los ISRS son parecidos entre sí a nivel farmacodinámico y en el perfil de efectos secundarios. Merece una especial atención la paroxetina, que debido a su efecto anticolinérgico considerablemente superior que los demás ISRS y su farmacocinética no lineal no parece especialmente recomendable en los ancianos⁴. Asimismo, fluoxetina y paroxetina inhiben fuertemente la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos que con frecuencia son necesarios en esta edad⁴. La sertralina se une estrechamente a las proteínas plasmáticas y puede provocar una modificación de las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que también tienen una estrecha unión a proteínas (digoxina, warfarina...). La fluvoxamina tiene un discreto efecto sedativo derivado de su acción sobre los receptores histaminérgicos. El citalopram es el más selectivo de los ISRS con un perfil farmacocinético interesante en los ancianos, ya que no presenta interacciones clínicamente significativas con otros fármacos²⁰.

En los ensayos comparativos doble ciego, todos los ISRS muestran una eficacia antidepresiva similar entre sí y a la de los ADT²¹. El amplio margen de seguridad, el buen perfil de tolerancia y la facilidad de administración en forma de dosis única diaria hacen de estos fármacos una buena opción de tratamiento de primera línea en la depresión geriátrica^{6,9,19}.

Inhibidores no selectivos de la recaptación

En este grupo se encuentran los *clásicos ADT*: imipramina, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, desipramina, maprotilina y lofepramina. En la tabla III se muestra la clasificación de los ADT según su mecanismo de acción.

En las personas mayores tienen especial importancia los efectos cardiovasculares (hipotensión ortostática y arritmia) y los derivados sobre la función cognitiva (déficit cognitivos y delirio)⁴. Están contraindicados de forma absoluta tras un infarto de miocardio reciente¹¹.

Los ADT poseen una contrastada eficacia en el tratamiento de la depresión en ancianos²². Entre los distintos ADT no existen diferencias significativas en cuanto a su eficacia. Por lo tanto, la elección de uno de estos fármacos está especialmente motivada por su

perfil de efectos adversos^{12,17,22}. Algunos autores piensan que los ADT *no* son fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión en ancianos por el tipo de efectos adversos que presentan^{4,10,19,22}. Por el contrario, otros autores opinan que actualmente no hay un antidepresivo de primera elección para los pacientes ancianos con depresión^{17,23}. Así un estudio de casos y controles, de 8.239 pacientes (edad ≥ 66 años) encontró que no había diferencias respecto al riesgo de fractura de cadera entre ISRS y ADT²⁴.

De los ADT, en ancianos se recomienda el uso de *nortriptilina*, ya que presenta un mejor perfil de efectos adversos^{1,4,17,22}. Debido a que la mayor parte de efectos adversos de los ADT son concentración dependiente, la monitorización de valores plasmáticos estaría especialmente indicada en ancianos¹⁷, así como prescribir dosis menores¹².

Antagonistas de los adrenoceptores alfa-2

Poseen este mecanismo de acción *mianserina* y la más recientemente introducida *mirtazapina*. El bloqueo de los receptores alfa-2 presinápticos implica una inhibición del *feedback* negativo de la sinapsis y un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica²⁵.

La mianserina tiene escasa actividad anticolinérgica, nulos efectos sobre la conducción cardíaca y un potente efecto antihistamínico¹⁷. En un reciente estudio aleatorizado, doble ciego, en 336 pacientes ancianos con o sin demencia, mianserina resultó ser tan eficaz y bien tolerada como citalopram, ocasionando únicamente mayor somnolencia que éste²⁶.

La mirtazapina muestra un perfil farmacodinámico más selectivo que mianserina, aunque también es un potente antihistamínico H₁^{4,11}. Así, somnolencia y aumento de apetito son sus efectos secundarios más frecuentes²⁵. La mirtazapina no afecta de forma significativa la actividad del citocromo P450, favoreciendo el tratamiento de pacientes que requieren politerapia²⁵. No se han evidenciado efectos secundarios cardiovasculares ni alteraciones significativas en el ECG en pacientes depresivos ancianos a dosis similares que en pacientes jóvenes¹⁷. En pacientes deprimidos ancianos, mirtazapina ha presentado igual eficacia que amitriptilina en un estudio doble ciego, con 115 pacientes (edad, 60-85 años)²⁷.

Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa-A

La *moclobemida* es el único fármaco disponible con este mecanismo de acción. A diferencia de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) clásicos, se asocia a un menor riesgo de efectos secundarios graves, ya que no requiere una dieta ausente de tiramina^{12,13}. La moclobemida no posee efectos adversos anticolinérgicos ni cardiovasculares¹⁷, y presenta pocos efectos indeseables (mareos, alteraciones del sueño). En insuficiencia hepática severa se recomienda disminuir las dosis al 50-70%.

Así mismo, el metaanálisis de Amrein et al indica que la moclobemida es un tratamiento antidepresivo eficaz y bien tolerado en pacientes ancianos, con eficacia similar a los ADT y los ISRS²⁸.

Otros fármacos antidepresivos

Los IMAO clásicos (*tranilcipromina* y *fenelzina*), las *sales de litio* (Plenui[®]) y los psicoestimulantes (especialmente *metilfenidato*), por su perfil de efectos secundarios, no serían fármacos de primera indicación en atención primaria, recomendándose su utilización por el psiquiatra^{22,29}. *Trazodona* (Deprax[®]), por su potente efecto sedante, las alteraciones cardiovasculares que origina y su corta vida media (3-9 horas) no parece especialmente indicado en pacientes ancianos. Nefazodona, con una estructura molecular similar a trazodona, destaca por presentar una muy baja incidencia de disfunción sexual¹⁷.

CONCLUSIONES

Actualmente disponemos de un amplio abanico de antidepresivos eficaces en personas mayores. La depresión en el anciano es, por tanto, una enfermedad tratable, debiéndose abandonar el tópico nihilismo terapéutico de antaño.

Los factores farmacocinéticos y la especial susceptibilidad a los efectos adversos hacen de la elección de un antidepresivo en el anciano un proceso diferente al que se sigue en los jóvenes.

Por su perfil de efectos adversos, los fármacos selectivos (ISRS, ISRN y IRSN) son los antidepresivos de primera elección en el tratamiento de la depresión en el anciano. Los más aconsejados serán los fármacos selectivos con menor grado de inhibición sobre las isoenzimas del citocromo P450. ■

Bibliografía

1. De la Serna de Pedro I. Trastornos afectivos. En: Manual de psicogeriatría clínica. Barcelona: Masson, 2000; 99-133.
2. Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Supl 20): 9-15.
3. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS et al. Diagnosis and treatment of depression in late life: consensus statement update. *JAMA* 1997; 278: 1186-1190.
4. Álvarez E. Utilización de fármacos antidepresivos en edad avanzada. En: Álvarez E, editor. Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada. Barcelona: Edika Med, 2000; 47-56.
5. Cuenca E, Alamo C, López-Muñoz F. Variaciones farmacocinéticas de los psicofármacos en la edad avanzada. En: Álvarez E, editor. Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada. Barcelona: Edika Med, 2000; 19-45.
6. Montano BC. Primary care issues related to the treatment of depression in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Supl 20): 45-95.
7. Meyers BS, Alexopoulos GS. Depresión geriátrica. *Clin Med Norteam* 1988; 4: 903-925.
8. NIH consensus development panel on depression related in late life. Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 1992; 268: 1018-1024.
9. Bullock R. Review: newer and older antidepressants are effective in primary care and elderly patients with depressive disorders. *Evid Based Ment Health* 2000; 3: 118.
10. Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403: 26-34.
11. Gibert Rahola J, Moreno MR, Ignacio J. Apéndice I. Antidepresivos. En: Roca Benassar M, coordinador. Trastornos del humor. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1999; 793-812.
12. Pérez-Sola V, Álvarez E, Pérez-Blanco J. Fármacos antidepresivos. En: Cervilla JA, García-Ribera C, editores. Fundamentos biológicos en psiquiatría. Barcelona: Masson, 2000; 315-325.
13. Leonard BE, Healy D. Propiedades farmacológicas y efectos secundarios de los antidepresivos: visión de conjunto. En: Efectos diferenciales de los antidepresivos. Londres: Martin Dumitz, 2000; 35-55.
14. Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety* 2000; 12 (Supl 1): 63-68.
15. Aguglia E. Reboxetine in the maintenance therapy of depressive disorder in the elderly: a long-term open study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 784-793.
16. Poggesi I, Pellizzoni C, Fleishaker JC. Pharmacokinetics of reboxetine in elderly patients with depressive disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38 (5): 254-259.
17. Navarro V, Gastó C. Antidepresivos en el anciano. *Psicofarmacología* 2000; 4: 21-34.
18. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999; 55 (2-3): 203-213.
19. Katona C. Managing depression and anxiety in the elderly patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (Supl 4): 427-432.
20. Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH. Citalopram: a review of pharmacological and clinical effects. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 241-254.
21. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191-217.
22. Spar JE, La Rue A. Trastornos afectivos-tratamiento. En: Guía de psiquiatría geriátrica. Madrid: Editores Médicos, 1999; 97-128.
23. Flint AJ. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 1998; 13: 269-280.
24. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T et al. Use of serotonin-reuptake of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998 2; 351: 1303-1307.
25. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998; 51: 267-285.
26. Karlsson I, Godderis J, Augusto C et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in the elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 295-305.
27. Hyberg OJ, Maragakis B, Mullin J et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 184-190.
28. Amrein R, Stabl M, Henauer S, Affolter E et al. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressant, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 1043-1050.
29. Fernández Viadero C. Trastornos mentales habituales en ancianos. En: Vázquez-Barquero JL, editor. Madrid: Grupo Aula Médica, 1998; 477-494.