

# Depresión y enfermedad cerebrovascular

Ramón Ramos-Ríos, Iria Espiño Díaz, Alberte Araújo Vilar y Pedro Ecénarro Tomé

Servicio de Psiquiatría. Hospital Gil Casares. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.

**En la actualidad, cuando se habla de la relación entre depresión y enfermedad cerebrovascular se está abordando una realidad compleja. En los últimos veinticinco años ha habido abundante investigación sobre la depresión que se produce en sujetos que han sufrido un ictus. Más recientemente aparece el término “depresión vascular” para referirse a casos de depresión de inicio tardío en los que se presume la participación etiológica de la enfermedad cerebrovascular. Por otra parte, se ha propuesto que la depresión podría asociarse a un riesgo incrementado de enfermedad vascular cerebral. Se revisan de modo general estos conceptos, tratando de destacar su impacto en la práctica clínica psiquiátrica.**

**Palabras clave:**

Depresión. Enfermedad cerebrovascular. Depresión post-ictus. Depresión vascular.

## Depression and cerebrovascular disease

**Currently, the relationship between depression and cerebrovascular disease can be considered complex. In the last 25 years, abundant research has been published on depression in patients who have had a stroke. More recently, the term “vascular depression” has been coined to describe late-onset depression in patients with clinical evidence of cerebrovascular disease. In addition, it has been proposed that depression could be associated with an increased risk of cerebrovascular disease. The present article provides an overview of these concepts, with an emphasis on describing their impact on psychiatric clinical practice.**

**Key words:**

Depression. Cerebrovascular disease. Post-stroke depression. Vascular depression.

## INTRODUCCIÓN

La relación entre la patología vascular cerebral y la depresión fue descrita hace ya más de 100 años. Kraepelin en 1905 propuso la posible asociación entre la arterioesclerosis y la depresión al referirse a la *Arteriosklerostiche depressive erkrankungen*<sup>1</sup>. Bleuler señaló que “después de un infarto cerebral el humor melancólico se puede prolongar durante meses”<sup>2</sup>. De todos modos, sólo en los últimos veinticinco años es posible encontrar una investigación sistematizada en paralelo al desarrollo de las técnicas de neuroimagen. En la actualidad, cuando se hace referencia a la relación entre depresión y enfermedad cerebrovascular, se está abordando una realidad compleja, en la que ya no es posible considerar la concomitancia de un modo unidireccional, sino como una forma de interacción recíproca entre la enfermedad vascular y la alteración afectiva, cuando éstas coexisten en un mismo sujeto, y que se produce a lo largo de toda la evolución de ambos procesos. Así, en la última década, a la plenamente reconocida depresión post-ictus, se han sumado nuevas hipótesis para explicar la asociación entre depresión y enfermedad cerebrovascular. Por una parte la hipótesis de la depresión vascular, aterosclerótica o isquémica subcortical que defiende la participación etiopatogénica de la enfermedad cerebrovascular en depresiones de inicio tardío sin que se haya producido un ictus clínicamente definido. Y por otra parte, la que podríamos definir como hipótesis de la depresión pre-ictus, por la que la depresión adquiriría la consideración de factor de riesgo de eventos cerebrovasculares.

El objetivo de la presente revisión es mostrar un panorama general de los conocimientos existentes sobre estas entidades. Se trata de mostrar someramente su progreso hasta llegar a las definiciones actuales y, con mayor detalle, revisar las evidencias existentes en torno a su manejo y sus repercusiones pronósticas y terapéuticas. Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE con las siguientes expresiones: “*poststroke depression*”, “*stroke*” and “*depression*”, “*vascular depression*” hasta septiembre de 2007; se seleccionaron los artículos pertinentes y se consultó además las referencias cruzadas.

Correspondencia: Dr. R. Ramos Ríos.  
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Gil Casares.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.  
Travesía da Choupana, s/n. Santiago de Compostela. A Coruña.  
España.  
Correo electrónico: treserres30@yahoo.es

## DEPRESIÓN POST-ICTUS

### Concepto

Por depresión post-ictus (DPI) se entiende la que se produce tras un ictus, asumiendo que es consecutiva a éste y no sólo por la comprobación de la secuencia temporal, sino por la existencia de mecanismos fisiopatológicos que conducen al trastorno del humor.

### Etiopatogenia

Ya muy precozmente se esbozaron las dos posibles explicaciones causales para este fenómeno. Goldstein en 1948 describió la reacción catastrófica como resultado de la incapacidad del organismo para afrontar los déficit físicos y cognitivos<sup>3</sup>. En contraposición, en 1975 Folsstein et al<sup>4</sup>, a partir de un estudio en el que comparan a pacientes ingresados en una planta de neurología con los de una planta de traumatología, concluyeron que la prevalencia de depresión es mayor entre los pacientes con enfermedad cerebrovascular que entre los afectos por otras enfermedades médicas con el mismo grado de discapacidad.

El inicio de la investigación sistematizada sobre esta entidad corresponde al grupo norteamericano de Starkstein et al<sup>5</sup>, en Iowa, quienes en los años ochenta plantearon un modelo neuroanatómico de la DPI. Se había informado de una alta prevalencia de depresión en los pacientes afectos de ictus, entre un 20 y un 50%, que reproducen en sus muestras. Estos datos epidemiológicos no difieren mucho de los que se suelen manejar actualmente, salvando una considerable variabilidad debida a cuestiones metodológicas y a la extracción de las muestras<sup>6</sup>. Clínicamente consideraron que la depresión mayor que sucede al ictus era indistinguible de la depresión mayor funcional<sup>7</sup>. Diferenciaron además una forma con menor severidad sintomática y mayor tendencia a la cronicidad, que clasificaron como depresión menor y podría ser asimilable a las categorías de depresión reactiva o distimia. A partir de sus estudios realizados mediante tomografía computarizada, postularon la hipótesis anterior izquierda. Plantearon que las lesiones localizadas en el hemisferio izquierdo, tanto corticales como de los ganglios basales o de sustancia blanca subcortical, serían las de mayor riesgo y que la depresión sería más probable y grave cuanto más próximas al polo anterior de este hemisferio se encontrasen<sup>8</sup>. En el hemisferio derecho las lesiones de localización posterior serían las más asociadas a la aparición de clínica depresiva<sup>9</sup>.

Esta teoría localizacionista ha recibido con posterioridad numerosas críticas. En un estudio se encontró que en la depresión mayor post-ictus son infrecuentes las ca-

racterísticas de endogenicidad, y su presentación es más reactiva<sup>10</sup>. Proliferaron los estudios que no encontraban asociación con localización del ictus, pero sí con factores psicosociales y sociodemográficos como sexo femenino, discapacidad física, incapacidad laboral<sup>11</sup>, situaciones de aislamiento social<sup>12</sup>, carencia de soporte social, bajo nivel socioeconómico<sup>13</sup> o existencia de antecedentes personales de depresión<sup>14</sup>.

También aparecieron numerosas críticas a la metodología de los estudios de localización<sup>15,16</sup>, entre las que cabe destacar los tamaños muestrales reducidos, la utilización de criterios dispares para la interpretación de la neuroimagen y de diferentes criterios clínicos para la valoración de los síntomas depresivos. En un metaanálisis de los estudios existentes se encontró que no había evidencia sobre la asociación entre determinadas localizaciones y la aparición de depresión después del ictus<sup>17</sup>. Posteriormente en un estudio realizado con resonancia magnética se halló que los infartos localizados en el globo pálido interno izquierdo constituían un factor de riesgo para la aparición de DPI<sup>18</sup>. Otros intentos de corroborar la hipótesis localizacionista de la DPI no obtuvieron éxito.

Ante estos cuestionamientos, el propio grupo de Robinson planteó una hipótesis integradora. Consideran que en la fase aguda tras el ictus (primeros 3 meses) la aparición de depresión estaría condicionada biológicamente, en los ictus de localización anterior, por depleción de neurotransmisores y desaferentización de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Mientras que después tendría importancia la influencia de otros factores, entre ellos los de índole psicosocial, contribuyendo a una posible cronificación del cuadro<sup>19</sup>.

### El problema de la evaluación

Se han señalado numerosas dificultades para el diagnóstico clínico de la DPI, que son las mismas que han resultado en la aparición de sesgos en los estudios epidemiológicos. Por una parte el importante papel de los síntomas somáticos en la definición del episodio depresivo mayor, ya que en estos pacientes resulta complicado discriminar si son constitutivos del síndrome depresivo o consecuencia del ictus como afección médica<sup>20</sup>. También la difícil evaluación de los sujetos con afasia, en los que de acuerdo con las teorías localizacionistas la depresión podría ser más frecuente, y/o con demencia. Además justamente son éstos los que se suelen excluir de los estudios epidemiológicos<sup>21</sup>. Otra dificultad añadida es que existen otros cambios emocionales y de comportamiento asociados al ictus, como la apatía, el emocionalismo, la aprosodia, la agresividad o la desinhibición, que plantean el diagnóstico diferencial con la DPI.

Entre las soluciones propuestas deben destacarse la creación de escalas específicas<sup>10</sup>, la observación del comportamiento del paciente y la entrevista con convivientes.

## Pronóstico

Numerosos estudios han apuntado la importancia del diagnóstico y el tratamiento de la DPI. Se ha encontrado que la presencia de depresión en la fase temprana de recuperación del ictus se correlaciona de modo independiente con los déficit funcionales<sup>22</sup> y la mortalidad<sup>23</sup> en el seguimiento. Además, que el tratamiento de la DPI mejora el pronóstico de la rehabilitación considerando las siguientes variables: recuperación cognitiva<sup>24</sup>, recu-

peración de actividades de la vida diaria<sup>25</sup>, disminución de la carga para el cuidador y necesidad de institucionalización<sup>26</sup> y mortalidad<sup>27</sup>.

## Tratamiento

A pesar de ser reconocida su elevada prevalencia, la DPI es un trastorno infradiagnosticado e infratratado<sup>28</sup>. Esto podría deberse a las ya comentadas dificultades para su identificación, pero también al temor a los efectos secundarios y las interacciones de los fármacos. Por eso es importante señalar que hay consenso sobre la importancia del tratamiento de la depresión en los ancianos con enfermedades médicas<sup>29</sup>.

**TABLA 1. Estudios aleatorizados, a doble-ciego y controlados con placebo sobre el tratamiento de la depresión post-ictus con fármacos antidepresivos**

Estudio	n	Tiempo desde el ictus	Intervención	Duración	Inclusión (diagnóstico)	Medida del cambio	Conclusiones
Lipsey 1984	34	6 meses	Nortriptilina 20-100 mg	6 semanas	DSM-III	HDRS Zung	Mayor mejoría en el grupo tratado
Reding 1986	27	44 ± 4 días	Trazodona 50-200 mg	4 semanas	Impresión clínica	Barthel	Tendencia a mayor recuperación funcional en los pacientes tratados
Andersen 1994	66	2-52 semanas	Citalopram 10-40 mg	6 semanas	HDRS	HDRS	Mayor mejoría en el grupo de tratamiento estadísticamente significativa. Recuperación espontánea infrecuente en los pacientes con más de 2 meses de evolución del ictus
Robinson 2000	56	< 6 meses	Nortriptilina 25-100 mg Fluoxetina 10-40 mg	12 semanas	DSM-IV	HDRS HARS	Mayor disminución de la puntuación de la HDRS y porcentaje de recuperación en el grupo nortriptilina (estadísticamente significativa). No diferencias significativas entre fluoxetina y placebo. Aumento de ansiedad en el grupo de fluoxetina
Wiat 2000	31	< 3 meses	Fluoxetina 20 mg	6 sem	CIE-10	MADRS	Diferencia significativa en la mejoría de la puntuación del MADRS respecto al grupo placebo
Fruewald 2003	50	< 2 semanas	Fluoxetine 20-40 mg	12 semanas	HDRS > 15	BDI HDRS Barthel	A las 4 y a las 12 semanas, sin diferencias en la mejoría de BDI y HDRS en los dos grupos. En el seguimiento longitudinal (18 meses) hubo diferencias significativas a favor del grupo de tratamiento
Murray 2005	123	128 ± 97 días	Sertralina 50-100 mg	26 semanas	DSM-IV	MARS emocionalismo QoL	No se hallaron diferencias significativas en la mejoría de la MADRS. Mayor calidad de vida percibida por el grupo de tratamiento
Rampello 2005	31	< 12 meses	Reboxetina 4 mg	16 semanas	HDRS > 20 BDI > 15. Depresión inhibida	HDRS BDI	Mejoría en el BDI y el HDRS estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo.

Se han publicado 9 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo sobre el tratamiento de la DPI, 8 con fármacos antidepresivos<sup>30-37</sup> (tabla 1) y 1 con metilfenidato<sup>38</sup>. La interpretación de estos estudios resulta compleja y es posible criticarlos por la utilización de muestras exigüas (desde 31 a 123 sujetos de estudio), por la inclusión de sujetos en distintas fases evolutivas desde el ictus (desde antes de las 2 semanas hasta 1 año), tiempos de tratamiento que podrían ser insuficientes (en cuatro de ellos, menor de 6 semanas) y uso de criterios de inclusión y de valoración de la respuesta dispares. Un dato interesante que se ha extraído de los estudios controlados con placebo es que la recuperación espontánea de la depresión en las primeras semanas tras el ictus es un hecho frecuente, lo que podría constituir un argumento a favor del mecanismo biológico de la DPI aguda.

Un metaanálisis realizado según la metodología de la revisión Cochrane<sup>39</sup> concluyó que no había datos suficientes que avalasen la eficacia de los antidepresivos para lograr la remisión o recuperación de la DPI, aunque sí se demostraba que mejoraban el perfil sintomático de la depresión medido por determinadas escalas.

En los últimos años hay un interés creciente por el posible efecto profiláctico de los antidepresivos aplicados precozmente tras el ictus. Se plantea la hipótesis de que puedan tener efecto neuroprotector contribuyendo a una menor depleción de neurotransmisores y una mayor plasticidad neuronal y, por estos mecanismos, menor

riesgo de depresión y mayor recuperación funcional, efecto que se produce con independencia de la acción antidepresiva. Existen cuatro estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo sobre la profilaxis de la DPI con antidepresivos<sup>40-43</sup> (tabla 2), que arrojaron resultados contradictorios, aunque los del estudio con mayor tamaño muestral resultaron alentadores<sup>43</sup>. De todos modos, en el metaanálisis ya citado se concluyó que no había datos suficientes que avalasen la práctica generalizada de la profilaxis de la depresión post-ictus<sup>39</sup>.

A continuación se detallan las diferentes estrategias terapéuticas consideradas para el tratamiento de la DPI.

### *Antidepresivos tricíclicos*

Parece demostrada la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de la depresión post-ictus<sup>30,33,44</sup>. De los estudios existentes es posible inferir que podrían ser superiores que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y que esta superioridad se debería a su acción noradrenérgica. Pero en la mayoría de los estudios con estos fármacos se ha constatado una mayor tasa de abandonos en el seguimiento por efectos secundarios que con placebo<sup>45</sup>. Por lo tanto, con el conocimiento existente no se puede recomendarlos como primera elección por sus efectos adversos: en la esfera cognitiva por sus propiedades anticolinérgicas (menores con nortriptilina), sobre el sistema cardiovascular o el riesgo de disminución del umbral convulsivo.

**TABLA 2. Estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo sobre la prevención de la depresión post-ictus con fármacos antidepresivos**

Estudio	n	Tiempo desde el ictus	Intervención	Duración	Escalas utilizadas	Conclusiones
Dam 1996	52		Maprotilina 150 mg. Fluoxetina 20 mg	12 semanas	HDRS Barthel	Ambos fármacos produjeron una mayor mejoría funcional y de la HDRS que placebo. Fluoxetina demostró superioridad sobre maprotilina de forma estadísticamente significativa sobre las AVD
Palomäki 1999	100	< 30 días	Mianserina 60 mg	52 semanas	DSM-III-R HDRS CGI	La incidencia de depresión fue baja en ambos grupos a lo largo del seguimiento. No se demostraron diferencias entre los grupos.
Narushima 2002	48	< 6 meses	Nortriptilina 25-100 mg. Fluoxetina 10-40 mg	12 semanas	HDRS Functional Independence Measure Johns Hopkins Functioning Inventory	Menor incidencia de depresión en los grupos de fluoxetina y placebo (estadísticamente significativa)
Rasmussen 2003	137	< 4 semanas	Sertralina 50-150 mg	52 semanas	HDRS GDS CGI	Menor incidencia de depresión en el grupo de sertralina estadísticamente significativa

**ISRS**

Han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión post-ictus. Existen estudios controlados con fluoxetina<sup>33-35</sup>, sertralina<sup>36</sup> y citalopram<sup>32</sup>. Son bien tolerados, pero existe un porcentaje de pacientes no respondedores que se corresponde con aquellos que presentan depresiones más inhibidas.

**NaSSA**

Existen dos estudios controlados con mianserina de los que es difícil extraer conclusiones<sup>44,41</sup>. Merece ser destacado un ensayo abierto realizado con mirtazapina en dosis de 30-45 mg/día, que incluyó a 70 pacientes desde el primer día tras ictus y mostró prometedores resultados para el tratamiento y la prevención de la DPI<sup>46</sup>. Teóricamente esta opción terapéutica tendría la ventaja de la escasa interacción con otros fármacos, buena tolerancia y su utilidad como monoterapia o en combinación en depresiones ansiosas o con insomnio prominente.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina**

Un estudio controlado mostró la eficacia de reboxetina en la depresión post-ictus con inhibición psicomotriz<sup>37</sup>. Un experimento con atomoxetina mostró su capacidad para aumentar la plasticidad neuronal<sup>47</sup>, lo que respaldaría la hipótesis de que estos fármacos podrían mejorar el componente deficitario cognitivo asociado a la depresión. Podrían indicarse dosis bajas de reboxetina (4 mg divididos en 2 dosis) en casos de depresión con predominio de síntomas de inhibición. La principal desventaja de este grupo de fármacos estriba en su menor tolerabilidad en comparación con los ISRS.

**Otros antidepresivos**

Un estudio controlado que utilizó trazodona mostró mejoría del pronóstico funcional<sup>31</sup>. Si se usase este fármaco, habría que considerar el riesgo de interacciones farmacodinámicas con fármacos hipotensores.

Otra opción son los antidepresivos duales. Actualmente sólo se han publicado dos estudios no controlados con venlafaxina<sup>48,49</sup>, que mostraron resultados favorables, y un estudio abierto con milnacipram<sup>50</sup>, que mostró mejoría sintomática en los pacientes tratados. Teóricamente estos fármacos podrían ser incluso de primera elección porque combinan la acción serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica sin efectos secundarios mediados por otros sistemas de neurotransmisión.

**Estimulantes**

Existen múltiples estudios sobre la utilidad de derivados anfetamínicos en la rehabilitación del ictus<sup>51</sup>. Entre éstos, el metilfenidato ha sido el más ensayado para el tratamiento de la DPI. Existe un estudio controlado con

placebo en las fases precoces de rehabilitación tras el ictus en el que se encontró una mayor mejoría funcional y anímica en el grupo de tratamiento<sup>38</sup>. Se ha postulado que por el aumento de la liberación de NA y DA contribuirían a corregir la depleción de neurotransmisores que origina el progreso de daño neuronal y también la aparición de trastornos afectivos. No se recomienda en tratamientos a largo plazo por el riesgo de adicción y aparición de efectos adversos como hipertensión arterial, ortostatismo, inquietud e insomnio<sup>52</sup>. Pero debido al inicio de su acción mucho más precoz que la de los antidepresivos y que se asocian a recuperación cognitiva, podrían indicarse en las fases iniciales de la rehabilitación, combinados con un fármaco antidepresivo mientras éste no comience a ser efectivo<sup>53</sup>. También son útiles en depresiones inhibidas.

Existe un caso en la literatura en el que el modafilino, un fármaco con propiedades agonistas NA, resultó eficaz en monoterapia<sup>54</sup>. Podría tener ventajas respecto a las anfetaminas al no presentar riesgo de abuso y ser mejor tolerado.

**Terapia electroconvulsiva (TEC)**

Existen dos estudios retrospectivos sobre el uso de TEC en depresión post-ictus<sup>55,56</sup> que mostraron tasas de respuesta mucho mayores que en ensayos con antidepresivos. Se mostró una técnica segura y no produjo empeoramiento neurológico. El efecto adverso más frecuente fue el *delirium* transitorio. Se ha comunicado un caso de tratamiento 7 días después del ictus, bien tolerado<sup>57</sup>.

**Estimulación magnética transcraneal**

En un estudio controlado con placebo que incluyó a 20 pacientes con DPI, se mostró eficaz y segura<sup>58</sup>. Podría ser una alternativa a la TEC en casos de depresión resistente, pues presenta menor riesgo de *delirium* o efectos adversos cardiovasculares.

**Terapias psicológicas**

En el afrontamiento de las pérdidas que suceden tras el ictus, se ha demostrado la importancia de la adaptación cognitiva a la nueva situación y el apoyo social. A partir de estos planteamientos las dos estrategias más defendidas han sido la terapia cognitiva y el apoyo familiar. En un ensayo frente a placebo la intervención de apoyo familiar no demostró mejoría significativa en los pacientes, pero sí en la calidad de vida de los cuidadores<sup>59</sup>.

**DEPRESIÓN VASCULAR****Antecedentes**

Varias observaciones sobre la depresión de inicio tardío condujeron a la formulación de la hipótesis de la de-

presión vascular (DV) a mediados de la década de los noventa: toda la investigación sobre la depresión post-ictus; los vínculos entre enfermedades vasculares, como arteriosclerosis, HTA<sup>60</sup> o fibrilación auricular<sup>61</sup> y depresión; la mayor aparición de hiperseñales en imágenes de resonancia magnética en sujetos con depresión<sup>62</sup>; la aparición de más síntomas depresivos, vegetativos, ansiedad e insomnio en pacientes con demencia vascular<sup>63</sup>; la evolución más frecuente a demencia de los pacientes con depresión asociada a pseudodemencia o demencia reversible<sup>64</sup> y otras características clínicas y epidemiológicas de la depresión del anciano.

### Concepto y características

En este contexto, en 1995 Krishnan et al<sup>65</sup> enunciaron la hipótesis de la depresión aterosclerótica, y Alexopoulos et al<sup>66</sup> introdujeron el concepto de depresión vascular en 1997. Éstos propusieron que la enfermedad cerebrovascular podría predisponer, precipitar o perpetuar la depresión en la edad geriátrica y señala las características que le serían propias (tabla 3): factores de riesgo cardiovascular, focalidad neurológica, alteraciones neuropsicológicas o hiperseñales o infartos silentes en la resonancia magnética, inicio tardío o cambio en la evolución de un trastorno depresivo previo y ausencia de antecedentes familiares de depresión. En la depresión vascular sería más frecuente el enlentecimiento psicomotor, la anhedonia, la apatía, la discapacidad, la escasa conciencia de enfermedad; y menos frecuentes la ideación de culpa y los síntomas psicóticos<sup>67</sup>.

### Fisiopatología. Síndrome depresión-disfunción ejecutiva

Es frecuente que la depresión de inicio tardío se acompañe de alteración de las funciones ejecutivas: planificación, resolución de problemas, secuenciación y pensamiento abstracto. En sujetos ancianos con depresión, la disfunción en circuitos frontoestriatales causada por enfermedad vascular cerebral u otros trastornos relacionados con la edad sería el principal factor de predisposición a la depresión. La valoración de la existencia de esta alteración cognoscitiva acarrearía implicaciones pronósticas, ya que es posible la peor respuesta al tratamiento en sujetos con disfunción ejecutiva<sup>68,69</sup>.

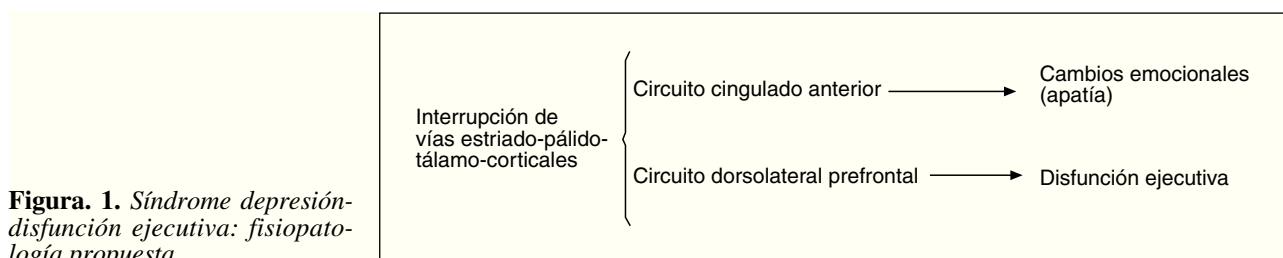
Se propone una fisiopatología común para la depresión post-ictus y la depresión vascular, basada en la interrupción de vías subcorticales a nivel prefrontal (vías estriado-pálido-tálamo-corticales), con alteración de los circuitos de neurotransmisión monoaminérgicos.

En sujetos ancianos con depresión comparados con controles<sup>70</sup>, se encontró con resonancia magnética una mayor frecuencia de hiperseñales en la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal izquierdo y los ganglios de la base izquierdos (putamen). Este hallazgo se correspondería con la fisiopatología propuesta<sup>71</sup> (fig. 1).

A la pregunta ¿la depresión post-ictus es una depresión vascular?, aparece como nexo la disfunción ejecutiva<sup>72</sup>. En resumen, existiría un continuo en la enfermedad cerebrovascular y en la enfermedad depresiva con déficit cognitivo, y sus estadios terminales serían respectivamente el ictus clínicamente establecido y la demencia vascular, con distintas gradaciones y combina-

TABLA 3. Características de la depresión vascular (Alexopoulos, 1997; Krishnan, 1995)

Antecedentes	Presencia de factores de riesgo cardiovascular Ausencia de antecedentes familiares de depresión
Signos de enfermedad cerebrovascular	Inicio tardío (> 50 años) o cambio en la evolución de un trastorno depresivo previo Focalidad neurológica Alteraciones neuropsicológicas
Particularidades clínicas	Hiperseñales o infartos silentes en la resonancia magnética Mayor frecuencia de enlentecimiento psicomotor, anhedonia, apatía, discapacidad, escasa conciencia de enfermedad. Menos frecuente: ideación de culpa y síntomas psicóticos



**Figura. 1.** Síndrome depresión-disfunción ejecutiva: fisiopatología propuesta.

ciones entre ambas en la progresión del daño neurológico y el déficit funcional<sup>73</sup>. Esta hipótesis refrendaría las teorías biológicas de la depresión post-ictus al comprobarse que existe depresión en relación con lesiones isquémicas cerebrales sin que esté presente discapacidad física de origen neurológico<sup>74</sup>.

## Pronóstico

Varios autores encontraron que la existencia de lesiones isquémicas subcorticales<sup>75-77</sup> y la disfunción ejecutiva<sup>78</sup> son factores de mal pronóstico de la depresión en edad geriátrica, relacionados con una mayor tendencia a la recurrencia y la cronicidad, peor respuesta al tratamiento antidepresivo, mayor discapacidad y más frecuente evolución a demencia.

## Tratamiento

Apenas hay estudios de tratamiento específicos de la DV, por lo que la gran mayoría de los conocimientos sobre su abordaje proceden de la extrapolación de datos sobre el manejo de la depresión de inicio tardío.

### *Tratamiento de los factores de riesgo vascular*

La hipótesis vascular conduce a la utilización de fármacos que frenen la progresión del daño cerebrovascular como herramienta para mejorar el pronóstico de los pacientes que puedan encuadrarse en la categoría de DV. Las estrategias fundamentales serían el tratamiento de la HTA y la hipercolesterolemia y el uso de antiagregantes plaquetarios y bloqueadores de los canales del calcio (vasodilatadores cerebrales). En un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo (n = 101), usando nimodipino (90 mg/día) como potenciador del tratamiento antidepresivo con fluoxetina, se obtuvieron mayores tasas de remisión y menor recurrencia<sup>79</sup>.

### *Tratamiento farmacológico de la depresión*

Es conocida la frecuente falta de respuesta al tratamiento antidepresivo de la depresión de inicio tardío<sup>80</sup>, que muchas veces hace necesarios tratamientos prolongados sin que se llegue a alcanzar una recuperación completa. Esta resistencia a los tratamientos se ha interpretado generalmente como un dato que apunta a una probable base orgánica del trastorno. Este hecho lleva a que se propongan nuevas alternativas de tratamiento y/o potenciación, la mayoría todavía no ensayadas, como el modafinilo, que podría actuar mejorando la fatiga, la inhibición motriz y la disfunción ejecutiva<sup>81</sup>, o el pramipexol, un fármaco ya utilizado como potenciador antidepresivo.

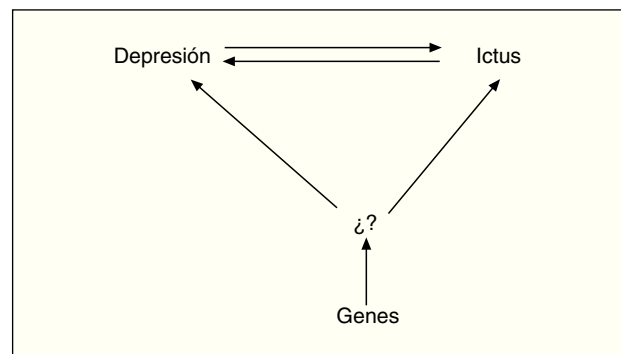
## Terapias físicas

La TEC es una valiosa alternativa en estos pacientes y se ha demostrado su seguridad y efectividad en pacientes resistentes o con intolerancia a fármacos antidepresivos<sup>62,82</sup>. La TEC no produce déficit cognoscitivos a largo plazo, aspecto que mejora en paralelo con el síndrome depresivo<sup>83,84</sup>. No se ha demostrado un avance de la enfermedad cerebrovascular en relación con los cambios hemodinámicos durante la TEC, ni la aparición de cambios en neuroimagen estructural.

Un estudio abierto, que utilizó estimulación magnética transcraneal en pacientes con depresión de inicio tardío y resistencia al tratamiento antidepresivo, logró unos resultados prometedores, con mejoría de los síntomas depresivos y mejoría cognitiva a las 2 semanas de seguimiento<sup>85</sup>.

## DEPRESIÓN PRE-ICTUS

La presencia de un trastorno depresivo se ha relacionado de un modo independiente con la aparición de enfermedad vascular. Estudios de cohortes muestran entre los sujetos con depresión un riesgo significativamente mayor de fallecer por un ictus, controlando otras variables<sup>86,87</sup>. Esta asociación se ha interpretado de dos maneras<sup>88</sup>. Es posible que la depresión tenga influencia directa en el sistema cardiovascular e incrementa de este modo el riesgo de aparición del ictus. Varias hipótesis se han propuesto para explicar este fenómeno como los cambios en los estilos de vida, el pobre cumplimiento de los tratamientos médicos<sup>89</sup> o las alteraciones en el eje hipofiso-hipotálamo-adrenal con resultado de una secreción excesiva de glucocorticoides que induce un aumento de la tensión arterial, dislipemia y alteraciones microvasculares. También se ha postulado que depresión y enfermedad vascular podrían compartir unos mismos factores determinantes (fig. 2). Así, que ambos fenómenos se presenten podría explicarse por alteraciones en la



**Figura. 2.** Posibles modos de relación entre depresión y enfermedad cerebrovascular.

agregación plaquetaria<sup>90</sup>, disminución de las concentraciones de ácidos grasos esenciales omega 3 o efectos metabólicos de factores neurotróficos como el BDNF. Estudios recientes asocian la depresión con genes candidatos para la enfermedad vascular como los de proteínas implicadas en el metabolismo de la homocisteína<sup>91</sup> o el de la apolipoproteína E<sup>92,93</sup>.

## CONCLUSIONES

Actualmente existe abundante bibliografía respecto a las relaciones entre depresión y enfermedad cerebrovascular. Estos datos deben conducir a que tanto psiquiatras como otros especialistas estén alerta ante la posible asociación de ambos problemas en un mismo paciente. Porque la detección y el tratamiento precoz y enérgico de la depresión post-ictus puede tener importantes repercusiones pronósticas. Y porque la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con depresión podría mejorar su evolución frenando la evolución del trastorno depresivo y de los déficit cognitivos y funcionales que pueden acompañarla en el paciente geriátrico y también reduciendo el riesgo de eventos vasculares desfavorables.

La hipótesis vascular abre múltiples e importantes vías de investigación en el estudio de los trastornos depresivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera FJ. Relación entre patología vascular y depresión: desde el ACV hasta la depresión vascular. *Rev Psicogeriatría*. 2005;5:34-6.
2. Bleuler EP. *Textbook of Psychiatry*. New York: Dover; 1951.
3. Starkstein SE, Robinson RG. Neuropsychiatric aspects of cerebral vascular disorders. En: *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry*. Washington: American Psychiatric Press; 1992. p. 449-72.
4. Folstein MF, Maiberg R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1977;40:1018-20.
5. Starkstein SE, Robinson RG. Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry*. 1989;154:170-82.
6. Carod-Artal FJ. Post-stroke depression (I). Epidemiology, diagnostic criteria and risk factors. *Rev Neurol*. 2006;42:169-75.
7. Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, Robinson RG. Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. *Am J Psychiatry*. 1986;143:527-9.
8. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke*. 1984;15:510-7.
9. Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, Parikh RM, Joselyn J, Price TR. Mood changes after right-hemisphere lesions. *Br J Psychiatry*. 1989;155:79-85.
10. Gainotti G, Azzoni A, Razzano C, Lanzillotta M, Marra C, Gasparini F. The Post-Stroke Depression Rating Scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19:340-56.
11. Carod-Artal FJ, González-Gutiérrez JI, Egido-Herrero JA, Varela de Seijas E. Depresión postictus: factores predictivos al año de seguimiento. *Rev Neurol*. 2002;35:101-6.
12. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MSV, Rundek T, Sacco RL. Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology*. 2005;64:1888-92.
13. Gottlieb D, Salagnik I, Kipnis M, Brill S. Post stroke depression, first year post stroke, in middle band patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:486-7.
14. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92:193-8.
15. Singh A, Herrmann N, Black SE. The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *Can J Psychiatry*. 1998;43:921-7.
16. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*. 2004;35:794-802.
17. Carson JA, MacHale S, Allen K, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000;356:122-7.
18. Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et col. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:156-62.
19. Robinson RG. Poststroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:376-87.
20. Provinciali L, Coccia M. Post-stroke and vascular depression: a critical review. *Neurol Sci*. 2002;22:417-28.
21. Gainotti G, Marra C. Determinants and consequences of post-stroke depression. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:85-9.
22. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8:315-9.
23. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001;32:696-701.
24. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke*. 2000;31:1482-6.
25. Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke*. 2001;32:113-7.
26. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Post-stroke depression and functional recovery in a population-based stroke register. The Finnstroke study. *Eur J Neurol*. 1999;6:309-12.
27. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1823-9.
28. Carod-Artal FJ. Post-stroke depression (II): its differential diagnosis, complications and treatment. *Rev Neurol*. 2006;42:238-44.
29. Gill D, Hatcher S. Antidepressant for depression in medical illness (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001312.
30. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984;1:297-300.
31. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, et al. Antidepressant therapy after stroke: a double-blind trial. *Arch Neurol*. 1986;43:763-6.
32. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994;25:1099-104.
33. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:351-9.
34. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31:1829-32.



35. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression. A three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol*. 2003;250:347-51.
36. Murray V, Von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL, Landtblom AM, Lundmark J. Double blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:708-16.
37. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005;40:275-85.
38. Grade C, Redford B, Chrostowski J, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1047-50.
39. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies. *Stroke*. 2005;36:1092-7.
40. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke*. 1996;27:1211-4.
41. Palomäki H, Kaste M, Berg A, Lönnqvist R, Lönnqvist J, Lehtihalmes M. Prevention of poststroke depression. 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:490-4.
42. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190:296-303.
43. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitzau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*. 2003;44:216-21.
44. Lauritzen L, Bendtsen BB, Vilmar T, et al. Post-stroke depression: combined treatment with imipramine or desipramine and mianserin: a controlled clinical study. *Psychopharmacol*. 1994;114:119-22.
45. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1051-7.
46. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1619-23.
47. Foster DJ, Good DC, Fowlkes A, Sawaki L. Atomoxetine enhances a short-term model of plasticity in humans. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:216-21.
48. Dahmen N, Marx J, Hopf HC, Tettenborn B, Röder R. Therapy of early poststroke depression with venlafaxine: safety, tolerability and efficacy as determined in an open, uncontrolled clinical trial. *Stroke*. 1999;30:691-2.
49. Kucukaliç A, Bravo-Mehmedbasic A, Kulenovic AD, Suljic-Mehmedika E. Venlafaxine efficacy and tolerability in the treatment of post-stroke depression. *Psychiatr Danub*. 2007;19:56-60.
50. Yamakawa Y, Satoh S, Sawa S, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipram on poststroke depression on inpatient rehabilitation. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2005;59:705-10.
51. Long D, Young J. Dexamphetamine treatment in stroke. *Q J Med*. 2003;96:673-85.
52. Lazarus LW, Winemiller DR, Lingam VR, Neyman I, Hartman C, Abassian M. Efficacy and side effects of methylphenidate for poststroke depression. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:447-9.
53. Lazarus LW, Moberg PJ, Langsley PR, Lingam VR. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:403-6.
54. Sugden SG, Bourgeois JA. Modafinil monotherapy in post-stroke depression. *Psychosomatics*. 2004;45:80-1.
55. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for post-stroke depression. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:258-60.
56. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:140-4.
57. Weintraub D, Lippmann SB. Electroconvulsive therapy in the acute poststroke period. *J ECT*. 2000;16:415-8.
58. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 2004;55:398-405.
59. Mant J, Carter J, Wade DT, Winner S. Family support for stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:808-13.
60. Rabkin JG, Charles E, Kass F. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1072-4.
61. Lyness JM, Caine ED, Cox C, King DA, Conwell Y, Olivares T. Cerebrovascular risk factors and later-life major depression: testing a small-vessel brain disease model. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6:5-13.
62. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry*. 1990;147:187-9.
63. Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1806-12.
64. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1693-9.
65. Krishnan KRR, McDonald WM. Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses*. 1995;44:111-5.
66. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22.
67. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:562-5.
68. Alexopoulos GS. Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 14:18-23.
69. Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243:41-6.
70. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KR, Ashtari M, Auerbach C, Patel M. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke*. 1998;29:613-7.
71. Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR. Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*. 2006;60:1299-303.
72. Pohjasvaara T, Leskelä M, Vataja R, Kalska H, Ylikoski R, Hietanen M, et al. Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome. *Eur J Neurol*. 2002;9:269-75.
73. Steffens DC, Taylor WD, Krishnan KRR. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1751-6.
74. Diéguez S, Staub F, Bruggemann L, Bogousslavsky J. Is poststroke depression a vascular depression. *J Neurol Sci*. 2004;226:53-8.
75. Simpson SW, 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;28:1015-26.
76. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ*. 1998;317:982-4.

77. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1090-6.
78. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, Van Gorp WG. Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:201-8.
79. Taragano FE, Bagnatti P, Allegri RF. A double-blind, randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of "vascular depression". *Int Psychogeriatr*. 2005;17:487-98.
80. Baldwin RC, Simpson S. Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *J Affective Disorders*. 1997;46:163-73.
81. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: ten years later. *Biol Psychiatry*. 2006;60:1304-5.
82. Van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJG, Beekman ATF. The efficacy and safety of ECT in depressed older adults, a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:894-904.
83. Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:729-35.
84. Ramos-Ríos R, Berdullas J, Varela-Casal P, Araújo A. [Vascular depression with melancholic symptoms: response to electroconvulsive therapy]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35:403-5.
85. Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, De Montigny C. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:833-42.
86. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke*. 2001;32:1979-83.
87. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med*. 1998;158:1133-8.
88. Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affective Disorders*. 2004;81:1-16.
89. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-2107.
90. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J*. 2000;140 Suppl:57-62.
91. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, et al. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med*. 2001;31:1403-12.
92. Krishnan KRR, Tupler LA, Ritchie JC Jr, McDonald WM, Knight DL, Nemeroff CB, et al. Apolipoprotein E-epsilon 4 frequency in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 1996;40:69-71.
93. Lavretsky H, Ercoli L, Siddarth P, Bookheimer S, Miller K, Small G. Apolipoprotein epsilon4 allele status, depressive symptoms, and cognitive decline in middle-aged and elderly persons without dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:667-73.