



TRABAJO FINAL DE MASTER

SÍNTOMAS DE TIPO MELANCÓLICO Y MORTALIDAD EN LA POBLACIÓN ANCIANA: UN ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE 17 AÑOS

MÁSTER SALUD PÚBLICA

Facultad de medicina

Presentado por: *María Orduna Navas*

Directores:

Dr. D. Javier Santabárbara Serrano

Dpto. Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Dr. D. Raúl López Antón

Dpto. Psicología y Sociología.

ÍNDICE

Resumen/abstract.....	pág. 3-5
Índice de abreviaturas.....	pág. 6
Introducción.....	pág. 7-14
Justificación.....	pág. 12
Hipótesis.....	pág. 13
Objetivos.....	pág. 14
Metodología.....	pág. 15-24
1. Diseño del estudio ZARADEMP.....	pág. 15
2. Muestra de estudio.....	pág. 15
3. Variables de estudio e instrumentos.....	pág. 15-22
3.1 Variables primarias.....	pág 16-17
3.2 Evaluación de las covariables.....	pág.17-22
3.2.1 Características sociodemográficas.....	pág. 17-19
3.2.2. Factores de riesgo conductuales.....	pág.19-20
3.2.3. Factores de riesgo médico.....	pág.20-22
4. Procedimientos estadísticos.....	pág. 22-24
5. Control de calidad y ética.....	pág. 24
Resultados.....	pág. 25-39
1. Estudio descriptivo de la muestra según síntoma melancólico.....	pág. 25-26
2. Estudio descriptivo según status de supervivencia en el punto final...	pág. 27-29
3. Tasas de mortalidad.....	pág. 29-31
4. Análisis de supervivencia.....	pág.32-39
4.1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.....	pág.32-35
4.2. Modelo de regresión de Cox univariado.....	pág. 35-37
4.2.1. Comprobación gráfica de asunción de riesgos proporcionales del modelo univariado.....	pág.37-39
4.2.2. Bondad de ajuste del modelo de regresión de Cox univariado.....	pág. 39
5. Análisis se supervivencia multivariado.....	pág. 39-42
5.1. Modelo multivariado de regresión de Cox.....	pág. 39-41
5.2. Comprobación analítica de la asunción de riesgos proporcionales.....	pág. 41-42
5.3. Fracción de mortalidad atribuible poblacional.....	pág. 42
Discusión.....	pág. 43-49
Fortalezas.....	pág. 49
Debilidades.....	pág. 49

Conclusión..... **pág. 50**

Líneas de investigación futuras..... págs. 50

Bibliografía..... **pág. 51-57**

RESUMEN

INTRODUCCION: Entendemos la depresión como uno de los síndromes geriátricos más frecuentes en la población geriátrica que producen incapacidad y aumentan la mortalidad de manera directa o indirectamente relacionado con la presencia de otras enfermedades. Sin embargo, poco se sabe a cerca de los síntomas melancólicos, ya sea en otras enfermedades no asociadas a la depresión o los síntomas explicados como tal.

METODOLOGIA: Se elaboró un estudio de seguimiento en la ciudad de Zaragoza, muestra aleatoria asignada por edad y sexo, residente en la comunidad entre al menos 55 años. Tras tener en cuenta diversos factores se inició el estudio con 3.783 participantes. Se utilizó el análisis de supervivencia con la edad como escala de tiempo con ocho síntomas de tipo melancólico individuales operativizados de los GMS. Se construyó las curvas de Kaplan-Meier para casos y no casos. Posteriormente, para analizar el efecto de los predictores de referencia sobre la función de riesgo, se utilizaron modelos de regresión de Cox de supervivencia independientes para estimar los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95%. Para cada síntoma se utilizó una serie de modelos, en el se controló gradualmente los factores potenciales de confusión. El modelo multivariado, incluía factores sociodemográficos (sexo, estado civil y educación), los factores de riesgo conductuales (alcohol, tabaco y obesidad), factores de riesgo médicos (salud observada, enfermedad vascular, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y demencia).

RESULTADOS: De los 3.783 sujetos incluidos en el estudio de mortalidad por cualquier causa, 2.118 (55,9%) fallecieron durante los 17 años de seguimiento. La tasa de mortalidad global ajustada por edad fue de 58,08 por 1.000 personas-año (IC 95%: 55,66 – 60,61). No se encontraron diferencias significativas para “despertar precoz”, (valor p [test log-rank] = 0,197) y para “peor estado de humor por las mañanas (valor p [test log-rank] = 0,053). La supervivencia para los no casos en todos los síntomas melancólicos de situó entre los 12,2-13,2 años. Aquellos casos de “despertar precoz” tuvieron un riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer un 10% mayor que los no casos (HR=1,10, IC 95%:0,95 – 1,28), los casos de “peor estado de ánimo por las mañanas” el riesgo (HR) de fallecer fue un 46% mayor que los no casos (HR=1,46, IC 95%:0,99 – 2,15), los de “ausencia de reactividad emocional” tuvieron un riesgo (HR) de fallecer 4,4 veces mayor que los no casos (HR=4,44, IC 95%:3,45 – 5,71), los de “hiporexia” el riesgo (HR) de fallecer fue 2,7 veces mayor que los no casos (HR=2,74, IC 95%:2,30 – 3,27), de “anhedonia” tuvieron un riesgo (HR) de fallecer 4 veces mayor que los no

casos (HR=4,02, IC 95%:3,34 – 4,85). Para los casos de “culpabilidad” y “lentitud observada”, el riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer fue 2,4 veces mayor que los no casos (HR=2,36, IC 95%:1,73 – 3,20) y 4,4 veces mayor que los no casos (HR=4,42, IC 95%:3,93 – 4,98), respectivamente. Tras controlar los factores de confusión el riesgo de fallecer en los pacientes con “hiporexia” tuvieron un 49% más riesgo que los pacientes que no tienen (HR=1,49; IC95%: 1,19-1,88). Sin embargo las variables “anhedonia” y “lentitud observada” se mantuvieron prácticamente constantes a lo largo del análisis (HR=1,84 IC 95%: 1,48-2,28), (HR=1,26; IC 95%: 1,07-1,48). Finalmente la fracción de mortalidad poblacional atribuible produce para el síntoma melancólico “hiporexia” el 2,1% (IC del 95%: 0,8% - 3,6%), para “anhedonia” el 3,2% (IC del 95%: 1,8% - 4,7%) y para “lentitud observada” el 2,8% (IC del 95%: 0,8% - 5,0%) de los fallecimientos observados durante los 17 años podrían ser evitables.

CONCLUSIÓN: En la población a estudio, aquellos sujetos con algún síntoma de tipo melancólico tuvieron un mayor riesgo de fallecer, tras controlar los efectos de confusión y modificadores del efecto de las variables sociodemográficas

PALABRAS CLAVE: mortalidad, melancolía, evaluación geriátrica, envejecimiento cognitivo, enfermedad.

ABSTRACT

INTRODUCTION We consider depression as one of the most frequent geriatric syndromes among the geriatric population, which cause disability and increase the mortality in a direct way, as well as in an indirect way together with other kind of illness. Nevertheless, little it is known about melancholic symptoms, neither combined with other types of illness nor the symptoms themselves.

METHODOLOGY: Research carried out in Zaragoza, based on random samples assigned by age and sex, of people living in the area and being around 55 years old. After bearing diverse factors in mind the study began with 3.783 participants. We used survival analysis with age as a time scale with eight symptoms of melancholy type individual make operative of the GMS. Kaplan-Meier's curves were constructed for cases and not cases. Subsequently, to analyze the effect of the reference on the role of risk predictors, independent survival Cox regression models were used to estimate the risk (HR) ratios and the confidence intervals of 95%. A series of models, was used for each symptom in the gradually controlled the potential confounding factors. The

multivaried model, included sociodemographic risk factors (sex, marital status and education), behavioral factor of risk (alcohol, tobacco and obesity), medical factor of risk (observed health, vascular disease, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and dementia).

RESULTS: 3.783 subjects was included in the study of mortality from any cause, 2.118 (55.9%) died during the 17 years of follow-up. The overall age-adjusted death rate was 58,08 per 1,000 person-years (IC 95%: 55,66-60,61). Found no significant difference to "wake up early", (value p [log-rank test] = 0,197) and for "worst state of humor in the morning" (value p [log-rank test] = 0,053). Survival for non-cases in all the melancholy symptoms of varied from 12,2-13,2 years. "Wake up early" cases were at risk (hazard ratio or HR) passed away about 10% greater than non-cases (HR= 1,10, IC 95%: 0,95 – 1,28), cases of "worst mood in the morning" death risk (HR) was 46% higher than non-cases (HR= 1,46, IC 95%: 0,99 – 2,15), the "absence of emotional reactivity" had a risk death (HR) 4,4 times higher than non-cases (HR= 4,44, IC 95%: 3, 45 - 5,71), the "hiporexia" risk of dying (HR) was 2,7 times greater than non-cases (HR= 2,74, IC 95%: 2, 30 – 3,27), of "anhedonia" took a risk die (HR) 4 times greater than non-cases (HR= 4,02, IC 95%: 3,34 – 4,85). For cases of "guilt" and "slowness observed", the risk (hazard ratio or HR) passed away it was 2,4 times higher than non-cases (HR= 2,36, IC 95%: 1,73 – 3,20) and 4,4 times higher than non-cases (HR= 4,42, IC 95%: 3,93 – 4,98), respectively. After controlling for confounding the risk of death in patients with "hiporexia" had a 49% more risk than patients who do not have (HR= 1,49; IC 95%: 1,19-1,88). After the factors of confusion controlling the risk of expiring in the patients with "hiporexia" they had 49% more risk that the patients who do not have (HR= 1,49; IC 95 %: 1,19-1,88). Nevertheless the variables "anhedonia" and "slowness observed" were kept practically constant along the analysis (HR= 1,84 IC 95 %: 1,48-2,28), (HR=1,26; IC 95 %: 1,07-1,48). Finally mortality population attributable fraction produced for the melancholy symptom "hiporexia" 2,1% (IC 95%: 0,8% - 3,6%), to "anhedonia" 3,2% (IC 95%: 1,8% - 4,7%) and "slowly observed" 2,8% (IC 95%: 0,8% - 5,0%) of the deaths observed during 17 years they might be avoidable.

CONCLUSION: In the study population, those subjects with symptoms of melancholy type had an increased risk of dying, after controlling for the effects of confusion and the effect of sociodemographic variables modifiers.

KEY WORDS: Mortality, melancholia, geriatric assessment, cognitive aging, disease.

INDICE DE ABREVIATURAS

GDS: Geriatric Depression Scale

CES-D: Center Epidemiologic Studies Depression Scale

GMS: Geriatric Mental Scale

ECMM: Examen Cognoscitivo Mini-Mental

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Versión 6

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima versión

HAS: History and Aetiology Schedule

AGECAT: Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy Package

EURODEM: The European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia

IMC: Índice de Masa Corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

AHT: Medicación antihipertensiva

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TAD: Tensión Arterial Diastólica

HTA: Hipertensión Arterial

ACV: Accidente Cerebro-Vascular

HR: Hazard Ratio

FAP: Fracción de Atribuible a la Población

R²: Coeficiente R² de Royston

FIS: Fondo de Investigación Sanitaria.

P: valor de significación estadística

TM: Tasa de Mortalidad

RTM: Razón de Tasas de Mortalidad

IC: Intervalo de confianza

INTRODUCCION

Entendemos la depresión como uno de los síndromes geriátricos más frecuentes en la población geriátrica que producen incapacidad y aumentan la mortalidad de manera directa o indirectamente relacionado con la presencia de otras enfermedades (Diabetes Mellitus, enfermedad cerebro-vascular, HTA, etc).

La utilización de instrumentos nos ayuda a realizar el diagnóstico de manera selectiva a través de la anamnesis, interactuando con el paciente y con el entorno que le rodea. Algunos de los instrumentos estructurados ayudan al diagnóstico de los “síntomas depresivos”: la Geriatric Depression Scale (GDS), Center Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) para estudiar la frecuencia de los síntomas o la escala Koering basado en la presencia de síntomas depresivos, Geriatric Mental State (GMS), Examen Cognoscitivo Mini-Mental (ECMM), Escala Lawton y Brody o Kartz, entre otras. Además se cuenta con el apoyo del Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales (DMS-IV) (DSM-IV; Copeland et al 1978; Spanish version, Lobo et al 1999; Lawton and Brody, 1969; Tárraga, 1995; Katz et al 1963; Álvarez et al 1992)

En el proceso normal de envejecimiento, el deterioro cognitivo se manifiesta entre otros, con una disminución en la atención, concentración y aprendizaje, sin embargo la pérdida de memoria a corto plazo es el deterioro más destacable (López, JA 2001).

Existen una serie de factores de riesgo asociados al desarrollo de presentar depresión como pueden ser: psicológicos, neurológicos, endocrinos, nutricionales o cardiovaseculares entre otros, así como, el consumo de fármacos (Lopez, JA 2001).

La prevalencia de la depresión en la población geriátrica de una comunidad es del 10%, presentando variaciones geográficas entre zonas urbanas respecto de zonas rurales (Vázquez y Saz 1995) . Aunque la aparición en la vejez es similar en ambos sexos, en los varones es más frecuente. (Lopez, JA 2001)

En la actualidad, la literatura científica muestra que las personas con síntomas de depresión melancólica son diferentes respecto a las personas depresivas con síntomas no melancólicos, en cuanto al origen de la enfermedad (orgánica-no orgánica) y su sintomatología. (Leventhal y Rehm, 2005; Vazquez y Saz, 1995)

Se ha encontrado una estrecha relación entre el aumento de riesgo de mortalidad y la forma subclínica de la depresión (Saz y cols, 1999; Cuijpers, 2002). Sin embargo, el aumento de riesgo de mortalidad también está relacionado con la presencia de síntomas melancólicos no cognoscitivos (como anhedonia o la anergia) tanto en personas deprimidas como en dementes. Además, en personas con trastornos cognoscitivos, en individuos con enfermedad vascular y en los sujetos frágiles y sanos, con patología de base relacionadas con la depresión o la demencia, el riesgo de mortalidad también es mayor. De esta forma, la presencia de estos síntomas por sí misma, contribuye a un aumento de la mortalidad en los individuos mayores de 55 años (Lavretsky y cols, 2010), favoreciendo el aumento de mortalidad en zonas urbanas (Saz y cols, 1999).

Además, se ha propuesto la acumulación de síntomas depresivos, en lugar del trastorno depresivo, para explicar la mortalidad asociada a la depresión en los ancianos (Blazer 2004). Los resultados observados en la demencia son muy similares, resultando en un aumento de la mortalidad graduada a la gravedad de la demencia (Saz y cols, 1999).

Aunque la melancolía se antepusiera al término de depresión, definiéndolo como desaliento humano, la depresión se caracterizó por ser el término más usado para el diagnóstico, comenzando a utilizarse con frecuencia durante el S. XIX y a principios del S. XX se empleándose con bastante periodicidad. (Leventhal y Rehm, 2005)

El estudio epidemiológico de Baltimore en un área de captación durante 15 años de seguimiento ya reflejó que tanto la depresión como otros problemas psiquiátricos podrían ser factores de riesgo de mortalidad (Leventhal y Rehm, 2005).

La definición concreta de síntomas melancólicos no resulta fácil de plasmar, ya que no existe consenso entre los autores a la hora de establecer similitudes y en cuanto a entender la melancolía como un sub-tipo de depresión o un diagnóstico independiente (Vallejo, J 1999). Los síntomas melancólicos ciertamente están relacionados con depresión endógena o depresión melancólica (Vazquez y Saz 1995; Leventhal y Rehm, 2005). Por ello, se podrían entender los factores melancólicos como marcadores de depresión (Lopez, JA 2001).

Se define la depresión endógena, como el síndrome que comprende síntomas melancólicos como, anhedonia generalizada, anorexia, pérdida de peso (hiporexia), despertar temprano, alteración en el estado de ánimo, sentimientos de culpa o

enlentecimientos psicomotores(Lopez, JA: Vazquez y Saz, 1995; Leventhal y Rehm, 2005).

Según el DSM IV, (DSM-IV). se define la depresión mayor cuando existe la presencia de cinco o más síntomas en el periodo mínimo de 2 semanas, incluyendo por lo menos 1 síntoma depresivo de tipo anímico y 2 síntomas relacionados con anhedonia; que no sean síntomas mixtos; que afecten a la vida laboral, social del paciente; que no provoquen efectos fisiológicos causados por sustancias externas y que persistan en el tiempo más de dos meses o causen incapacidad, son otras condiciones para el diagnóstico de depresión mayor.

Las características esenciales para su diagnóstico: pérdida de interés generalizada (anhedonia) y estado de ánimo depresivo.(Leventhal y Rehm, 2005; Jackson, 1986)

Anorexia, falta de apetito, insomnio, hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, forman parte también del estado depresivo. (Vazquez y Saz 1995).

La relevancia clínica de los llamados síntomas melancólicos es bien conocida (Leventhal y Rehm, 2005), pero poco se sabe acerca del significado etiológicos de los mismos.

Para poder definir más concretamente en qué consisten los síntomas melancólicos nos centramos en la agrupación de síntomas afectivos, cognitivos, psicomotores y vegetativos como los siguientes: pérdida de interés o falta de placer en aquellas situaciones que provocaban placer, despertar precoz, depresión más pronunciada por la mañana, enlentecimiento psicomotor, anorexia o culpabilidad excesiva. (Jackson, 1986)

Aunque la conciencia sobre la morbilidad psiquiátrica en la población anciana va en aumento (Saz y cols, 1999), estos síntomas todavía tienen a ser sub-diagnosticados y permanecen sin tratar en los ancianos, a pesar de que se asocian habitualmente con deterioro funcional y un aumento de la morbilidad física.

La mayoría de los estudios anteriores (Leventhal y Rehm 1995; Vazquez y Saz 2005; Blazer y Hybels 2005; Blazer y Hybels 2004; Ciupers y Smit 2002) se centraron en muestras de deprimidos, ignorando el efecto de confusión de la depresión en los aspectos bio-psico-sociales relevantes. En este sentido, mediante el análisis de una

muestra de participantes no deprimidos, se podrán aislar los casos con depresión, controlando e identificando factores de confusión.

A pesar del interés que tiene el estudio, aislando los casos de participantes deprimidos, sólo unos pocos estudios han investigado la relación de los síntomas individuales de tipo melancólico en relación con un aumento de la mortalidad hipotética, en la población clínica (Grand y cols, 1990; Anda y cols, 1993; Cooper y cols, 1992; Adamson y cols, 2005) ningún estudio ha examinado previamente una serie de síntomas individuales de tipo melancólico en la misma muestra de población general de edad avanzada.

Como queremos saber qué síntoma de tipo melancólico provoca mayor mortalidad en la población anciana, nos centramos en cada uno por separado.

Normalmente relacionamos la anhedonia como uno de los síntomas de la depresión. Sin embargo en pacientes sanos o con enfermedades como el cáncer, enfermedades cardíacas, renales, diabetes mellitus, los síntomas melancólicos pasan desapercibidos . Por este motivo es difícil encontrar estudios que hablen de síntomas melancólicos relacionados con enfermedades crónicas como las mencionadas anteriormente o incluso en pacientes sanos libres de depresión.

Un estudio, centró su atención en los síntomas de la anhedonia. Los autores muestran que predice eventos recurrentes y la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (Saz y cols, 1999)

La falta de apetito, desnutrición en el anciano o pérdida de peso, es uno de los síntomas que probablemente provoquen mayor mortalidad a partir de los 65 años (Franco-Alvarez et al., 2007; Morley et al 1994; Alibhai et al 2005; Chavez-Medina, 2011). Estos términos se asocian sobre todo a factores del propio proceso de envejecimiento, factores sociales y demográficos (Chavez-Medina, 2011). El envejecimiento sigue una cadena de acontecimientos que provocan la pérdida de peso en el anciano, como serían la pérdida de piezas dentarias, alteraciones en el tránsito intestinal o pérdida de gusto así como, disminución del aporte necesario de energía (Bolet et al, 2004). Todos estos factores de riesgo llevan así, una disminución de las capacidades de cada individuo aumentando riesgos que indirectamente propician un aumento de la mortalidad y morbilidad en este sector poblacional. (Chavez-Medina, 2011).

La alteración en los ritmos circadianos puede influir de manera negativa en procesos cardiovasculares, inmunitarios y procesos metabólicos (Coogan y cols, 2013). El envejecimiento conlleva a que los aportes fisiológicos en esta etapa varíen mucho y las necesidades sean distintas a otra etapa de la vida. Los ancianos por lo general duermen menos horas al día y las fases de duración corta y larga del sueño son predictores significativos de muerte. Por otro lado parece que la asociación de muerte y sueño corto es influenciada por la calcificación arterial (Monjan, 2010).

El insomnio es el problema de sueño más prevalente en toda la población de países industrializados (Monjan, 2010) y no solo en poblaciones ancianas. La falta de sueño aumenta la carga de estrés, lo que favorece al desarrollo y potenciación de enfermedades crónicas como obesidad, diabetes, hipertensión en países con un nivel socioeconómico bajo.

Justificación

Dada la frecuencia de aparición de síntomas de tipo melancólico en muchas patologías, a parte de la depresión, y lo poco que se sabe de ellos, es importante hacer hincapié en los mismos. En un esfuerzo por aclarar las consecuencias negativas de los síntomas de tipo melancólico, el estudio pretende documentar la prevalencia de cada síntoma de tipo melancólico, y examinar la asociación de cada uno de los síntomas de tipo melancólico, y la mortalidad de una muestra comunitaria con 17 años de seguimiento.

Hipótesis

Hipótesis general

La presencia aislada de síntomas de tipo melancólico en sujetos de población general geriátrica libres de depresión incrementará el riesgo de mortalidad.

Hipótesis específicas

La tasa de mortalidad será mayor en aquellos sujetos que presenten algún tipo de síntoma melancólico.

El riesgo de mortalidad será mayor en aquellos sujetos que presenten algún tipo de síntoma melancólico.

Objetivos

Objetivo general:

En este contexto, los objetivos generales de este estudio fueron: (i) poner a prueba la hipótesis de que el riesgo de mortalidad se incrementará en presencia de determinados síntomas melancólicos; y (ii) calcular la fracción de mortalidad poblacional atribuible a los síntomas melancólicos.

Objetivos específicos:

1. Documentar la frecuencia de los síntomas de tipo melancólico en una muestra comunitaria.
2. Calcular las tasas de mortalidad según tipo de síntoma melancólico.
3. Estimar, mediante análisis de supervivencia, el riesgo de mortalidad según tipo de síntoma de tipo melancólico.
4. Calcular la fracción de mortalidad poblacional atribuible para los síntomas de tipo melancólico, basada en la estimación del riesgo de mortalidad ajustada de los modelos de supervivencia.

METODOLOGIA

Los datos analizados en este Trabajo Final de Máster provienen del Proyecto ZARADEMP (Lobo et al., 2005).

1. Diseño del estudio ZARADEMP.

El Proyecto ZARADEMP es un estudio epidemiológico longitudinal, en olas, diseñado para documentar la incidencia de la demencia y depresión en la población de 55 o más años de la ciudad de Zaragoza, y para realizar un estudio de caso-control de factores de riesgo en “casos” incidentes.

2. Muestra del estudio ZARADEMP

Inicialmente, se invitó a participar a una muestra aleatoria, estratificada por edad y sexo, de personas mayores de 55 años, según la información oficial del Padrón Municipal de residentes de la ciudad de Zaragoza y en el Censo del año 1.991, ya que, según los objetivos iniciales del Proyecto, éste fue concebido como un estudio de seguimientos en el que debía asegurarse la disponibilidad de un número suficiente de sujetos que alcanzasen el punto final. Se incluyeron tanto personas institucionalizadas como no institucionalizadas. Finalmente, en el estudio de base, 1.994-1.996, se alcanzó una

Para la finalidad de este estudio, y para evitar la posibilidad de que los síntomas melancólicos pudieran estar relacionados con enfermedad terminal, se decidió incluir solamente las personas que sobrevivieron al final del primer año de seguimiento. A su vez, como estábamos especialmente interesados en las implicaciones de cada uno los síntomas de tipo melancólico, aparte de la condición depresiva, se excluyeron los sujetos con un trastorno depresivo al inicio del estudio, historia de depresión o en tratamiento con antidepresivos. Por último, se incluyeron 3.783 participantes en el estudio.

3. Variables de estudio e instrumentos

Todas las variables empleadas para este estudio han sido codificadas a partir de la información recogida en la entrevista ZARADEMP (Anexo A), la cual incluye versiones estandarizadas en español de la *Geriatric Mental State-History and Aetiology*

Schedule-Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy package (GMS-HAS-AGECAT) (Dewey et al 1992) y *the European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Dementia (EURODEM) Risk Factors Questionnaire* (27) que incluye información relacionada con la historia médica y psiquiátrica.

Todas las variables empleadas para este estudio han sido codificadas a partir de la información recogida en la Entrevista ZARADEMP I (ANEXO I).

3.1. Variables primarias

Síntomas de tipo melancólico

Para este estudio, los síntomas de tipo melancólico presentes en el DSM-IV o la CIE-10 fueron operativizados utilizando información de la GMS. Seguimos procedimientos estándar de la GMS, se utilizaron variables binarias a lo largo del proceso de cálculo. Con este fin, llamamos "0" cuando el síntoma estaba ausente, y las puntuaciones "1" (síntoma presente, pero leves o poco frecuentes) y "2" (síntoma frecuente y / o severo) fueron colapsadas. Por último, se utilizaron 8 síntomas melancólicos en el análisis como posibles variables explicativas: "Despertar temprano", "peor estado de ánimo por la mañana", "pérdida de peso significativa (hiporexia)", "ausencia de reactividad emocional", "anhedonia", "culpabilidad", "retardo psicomotor observado" y "falta de interés".

Evaluación de la depresión

Ya que estábamos interesados en la asociación de los síntomas de tipo melancólico y la mortalidad, decidimos aislar el posible efecto de mortalidad en la gente que sufre de depresión en la muestra de seguimiento.

Para este propósito, el diagnóstico de la depresión se basó en la entrevista GMS. El AGECAT, un conjunto de algoritmos computacionales para analizar los datos GMS, se aplicó para alcanzar el diagnóstico psiquiátrico de depresión. Los niveles de confianza de diagnóstico 1 y 2 fueron clasificados como casos sub-umbral, mientras que los niveles de confianza de 3 o más se han demostrado válidas para la detección de los casos de depresión que requieren atención clínica en muestras de la comunidad [33]. En este estudio, la presencia de depresión se definió como GMS-AGECAT nivel 3 o

superior. La fiabilidad y validez (concordancia con el diagnóstico DSM-III-R) de la versión española del procedimiento GMS-AGECAT se ha informado en otras partes (Saz y cols., 1996).

Determinación de la mortalidad.

La mortalidad, por cualquier causa, de los encuestados en el Proyecto ZARADEMP se comprobó a través de fuentes fiables, el registro oficial de población de la ciudad. La información del registro fue completada y verificada mediante certificados de defunción, que proporcionan información precisa, incluyendo el día, el mes y el año de la muerte.

Para cada sujeto se calcularon los años desde el momento de inicio del estudio hasta la fecha de la muerte, y aquellos individuos que quedaban con vida el uno de enero de 2012 o que estaban ausentes (emigrados, no localizables) se incluyeron en el análisis como censurados.

3.2 Evaluación de las covariables

En este estudio, se analiza la asociación entre ocho síntomas de tipo melancólico al inicio del estudio y la mortalidad durante el período de seguimiento en una población de edad avanzada, mientras que se controla de una serie de posibles variables de confusión.

3.2.1 Características sociodemográficas.

Edad

Para el análisis de los datos se utiliza la edad en el momento de la entrevista, calculada a partir de la fecha de realización de la entrevista y la fecha de nacimiento del sujeto, obtenida del Censo Municipal de la ciudad de Zaragoza. Este cálculo se lleva a cabo para lograr la sincronía con la medición del resto de la información recogida y para evitar errores causados por los entrevistadores.

Sexo

El sexo de los sujetos de la muestra es comunicado a los entrevistadores antes de

la entrevista, partiendo de la información del Censo Municipal de la ciudad de Zaragoza. No obstante, es comprobado por el entrevistador con el fin de subsanar posibles errores del Padrón Municipal. Se trata de una variable dicotómica o binaria, con los valores “varón” y “mujer”.

Máximo nivel de estudios alcanzados

Hace referencia al máximo nivel de estudios formales completados. Es decir, los realizados dentro de un sistema de educación formal (escuela, universidad, etc.). No incluye aquellos realizados por su cuenta. El entrevistador fue familiarizado con las distintas valoraciones que incluye esta pregunta, de forma que se pudiera escoger fácilmente la respuesta apropiada. Originalmente, fue codificado en nueve niveles:

- Ninguno
- Primarios incompletos
- Primarios completos
- FP incompleta
- FP completa
- Bachillerato incompleto
- Bachillerato completo
- Graduado/Diplomado
- Licenciado/Superior

Para evitar categorías con un número pequeño de sujetos en el análisis multivariado, en este estudio condensamos en tres los niveles anteriores:

- Ninguno (sin estudios)
- Primarios

- Superiores

En la categoría “primarios”, se incluyen los sujetos con estudios primarios completos e incompletos; en la categoría “superiores”, se incluyen los estudios de FP completos e incompletos, los de Bachillerato completos e incompletos y los de Graduado/Diplomado y Licenciado/Superior.

3.2.2. Factores de riesgo conductuales.

Índice de masa corporal

Se calcula a partir del peso (en Kilogramos) y la estatura (en metros) de los entrevistados recogidas en la sección 7^a de la Entrevista ZARADEMP. Ambas mediciones fueron ajustadas hasta un decimal. Para su cálculo, se aplicó la fórmula indicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

$$IMC = \frac{\text{Peso (en Kilogramos)}}{[\text{Estatura (en metros)}]^2}$$

Y posteriormente se aplicó la categorización también indicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- < 25 Normalidad
- 25 – 29 Sobre peso
- > 29 Obesidad

Consumo de alcohol

Para codificar el consumo de alcohol se utilizó el ítem 05101 de la sección 5^a de la Entrevista ZARADEMP. La variable resultante se categoriza de la siguiente manera:

- Nunca ha consumido alcohol (no consumidor)
- Toma bebidas habitualmente (consumidor habitual)

- Toma bebidas ocasionalmente (consumidor ocasional)
- Ha bebido, pero ahora no bebe (exconsumidor)

Se agruparon las categorías “habitual” y “ocasional”, resultando una variable policotómica con los niveles “no consumidor”, “exconsumidor” y “consumidor”.

Consumo de tabaco

Como es habitual en este tipo de estudios, el consumo de tabaco se recoge como una variable autoinformada. A partir de la información recogida en la sección 8^a de la entrevista ZARADEM en las que se preguntó si el entrevistado había consumido tabaco o no a lo largo de su vida y, en caso positivo, si seguía fumando o había cesado el consumo, resultando una variable policotómica con los niveles “no consumidor”, “exconsumidor” y “consumidor”.

3.2.3. Factores de riesgo médicos.

Hipertensión arterial

Los criterios utilizados para identificar la hipertensión en los sujetos estudiados, corresponden a los ítems 05006 de la sección 5^a (toma medicación antihipertensiva (AHT) en el momento de la entrevista) y 07001-07004 de la sección 6^a de la Entrevista ZARADEM (dos tomas de tensión arterial espaciadas por un intervalo de dos minutos).

Si el sujeto informó tomar AHT y/o mostraba cifras elevadas de tensión arterial (TAS media ≥ 140 o una TAD media ≥ 90), fue codificado como caso de hipertensión arterial (HTA).

Diabetes Mellitus

En esta variable se utilizaron los ítems 05071-75 de la sección 5^a de la Entrevista ZARADEM (diagnóstico de diabetes y tratamiento pautado).

Fueron codificados como casos de esta enfermedad, los sujetos que referían un diagnóstico médico de Diabetes Mellitus y seguían algún tipo de tratamiento específico (dieta, hipoglucemiantes orales o insulina).

Enfermedad vascular

En esta variable se tuvieron en cuenta las siguientes enfermedades del sistema vascular: angina de pecho, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La variable resultante, es una variable dicotómica que codifica si los sujetos entrevistados han sufrido o no cualquiera de estos eventos vasculares.

- ***Angina de pecho***

La presencia de angina de pecho, fue valorada en función de los ítems 05009-05011 de la sección 5^a de la Entrevista ZARADEMP (episodios de dolor precordial, diagnóstico médico de angina y tratamiento específico).

Si el entrevistado informó un diagnóstico firme de esta enfermedad por parte de un médico y además estaba tomando tratamiento específico, fue codificado como caso de ANGINA. Los sujetos que aportaban información dudosa, incongruente o no fiable fueron excluidos del análisis.

- ***Infarto de miocardio***

Para crear esta variable, se utilizaron los ítems 05013-15 de la sección 5^a de la Entrevista ZARADEMP (episodio de “ataque al corazón”, hospitalización y diagnóstico médico de infarto de miocardio).

Se codificaron como casos de infarto de miocardio los sujetos que dijeron haber sido diagnosticados de esta enfermedad por un médico y además referían haber sido hospitalizados.

- ***Accidente Cerebro-Vascular (ACV)***

Fueron utilizados los ítems 05027-28 de la sección 5^a de la Entrevista ZARADEMP (uno o más episodios de: embolia, derrame cerebral, coágulo, trombosis, hemorragia cerebral, apoplejía, hemiplejía, parálisis, infarto cerebral, ictus, o similar; de más de 24 horas de duración).

Se codificaron como casos, los sujetos que referían un diagnóstico médico de

al menos un episodio de ACV. Los sujetos que aportaban información dudosa, incongruente o no fiable, fueron excluidos del análisis.

Hipercolesterolemia

Los casos de hipercolesterolemia se definieron mediante el uso de estatinas, que se define de acuerdo a la clasificación anatómica terapéutica química de la OMS [35] y que incluyen el uso de fármacos (B04 hipolipemiantes).

Salud observada

El estado de salud observada proviene del HAS y fue dicotomizada para distinguir buena y mala salud general.

Demencia

La demencia fue diagnosticada de acuerdo al siguiente procedimiento: Los participantes fueron nombrados como "casos probables" de demencia sobre la base del umbral de GMS "global" anotaciones y / o puntos de corte estándar Mini-Mental, en la Fase I. Entonces, los "casos probables" de la demencia fueron reevaluados por psiquiatras de investigación en la Fase II, utilizando los instrumentos y mismos métodos de evaluación; además, se realizó un examen neurológico para ayudar en el proceso de diagnóstico. Los casos probables de demencia identificados se presentaron ante 4 psiquiatras de investigación. Para el diagnóstico de "caso" de la demencia, se requería el acuerdo de al menos 3 de los psiquiatras.

4. Procedimientos estadísticos

En primer lugar, se contrastó la normalidad de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias entre las características de los "casos" al inicio del estudio y los "no casos" para cada síntoma de tipo melancólico fueron contrastadas mediante el test Chi-cuadrado para las variables categóricas y el test de la t de Student para aquellas variables continuas.

Se calcularon las tasas crudas de mortalidad para cada uno de los grupos en estudio (casos y no casos de cada síntoma de tipo melancólico) dividiendo el número

de muertes entre el total de persona-años. Para los individuos fallecidos, las persona-años se calcularon desde el inicio del estudio hasta la fecha de la muerte obtenida del Censo. Para los individuos supervivientes, las persona-años se calcularon desde el inicio del estudio hasta el uno de enero de 2012 o la fecha de desplazamiento para emigrados o no localizables obtenida del Padrón Municipal de Zaragoza.

Se utilizó el análisis de supervivencia con la edad como escala de tiempo (Thiebaut et al., 2004) para mostrar el riesgo de los pacientes experimentan el evento de interés (la muerte) con ocho síntomas de tipo melancólico individuales operativizados de los GMS como variables binarias.

En un primer paso del análisis de supervivencia, construimos las curvas de Kaplan-Meier para los dos grupos en estudio. Posteriormente, para analizar el efecto de los predictores de referencia sobre la función de riesgo, se utilizaron modelos de regresión de Cox de supervivencia independientes para estimar los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95% para cada síntoma de tipo melancólico. Con el fin de explorar los mecanismos que explican la asociación entre síntomas de tipo melancólico y la mortalidad, se utilizó una serie de modelos para cada síntoma melancólico, en el que controlamos gradualmente los factores potenciales de confusión. El Modelo univariante se incluyó el síntoma melancólico. A continuación, un modelo multivariado, además, incluía factores sociodemográficos (sexo, estado civil y educación), los factores de riesgo conductuales (alcohol, tabaco y obesidad), factores de riesgo médicos (salud observada, enfermedad vascular, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y demencia).

En un segundo paso del análisis de supervivencia, juntamos todos los síntomas de tipo melancólico considerando solo los síntomas asociados de forma significativa ($p < 0,10$) con la mortalidad en nuestros análisis anteriores seleccionados para los siguientes pasos. En los análisis de regresión de Cox se calcularon de nuevo con el mismo método, y todos los síntomas melancólicos elegidos se mantuvieron y se analizaron juntos en un modelo multivariado ajustado plenamente.

Por último, se estimó la fracción de la mortalidad atribuible a la población a los síntomas melancólicos. La fracción atribuible a la población (FAP) estima la cantidad proporcional de reducción de riesgo de muerte, si un síntoma melancólico específico fuera eliminado de la población (Rockhill et al., 1998). Para estimar la fracción atribuible de muerte a la población debido a los síntomas melancólicos específicos, el siguiente cálculo se realizó: $[px \text{ (HR-1)} / (1 + px \text{ (HR-1)})] \times 100$ ("p" representa la

proporción de temas que fueron expuestos a (casos de) síntoma específico y melancólico "HR" representa la razón de riesgo de la etapa específica MMSE en el modelo multivariado) (Rockhill et al., 1998; Daly, 1998).

Las interacciones entre las covariables y perturbación cognitiva se evaluó antes de calcular el modelo de regresión multivariante, y no se observó ninguna significación estadística. Todos los valores de p fueron de dos colas y utilizamos remuestreo bootstrap para calcular todos los IC con nivel del 95%. Para examinar la asunción de riesgos proporcionales, inspeccionamos visualmente residuos de tipo Schoenfeld y confirmado posteriormente por Therneau y Grambsch de prueba (Therneau y Grambsch, 2000). La bondad de ajuste se evaluó mediante el cálculo del coeficiente R2 de Royston (Royston, 2006).

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando IBM SPSS v.22 y Epidat 3.1.

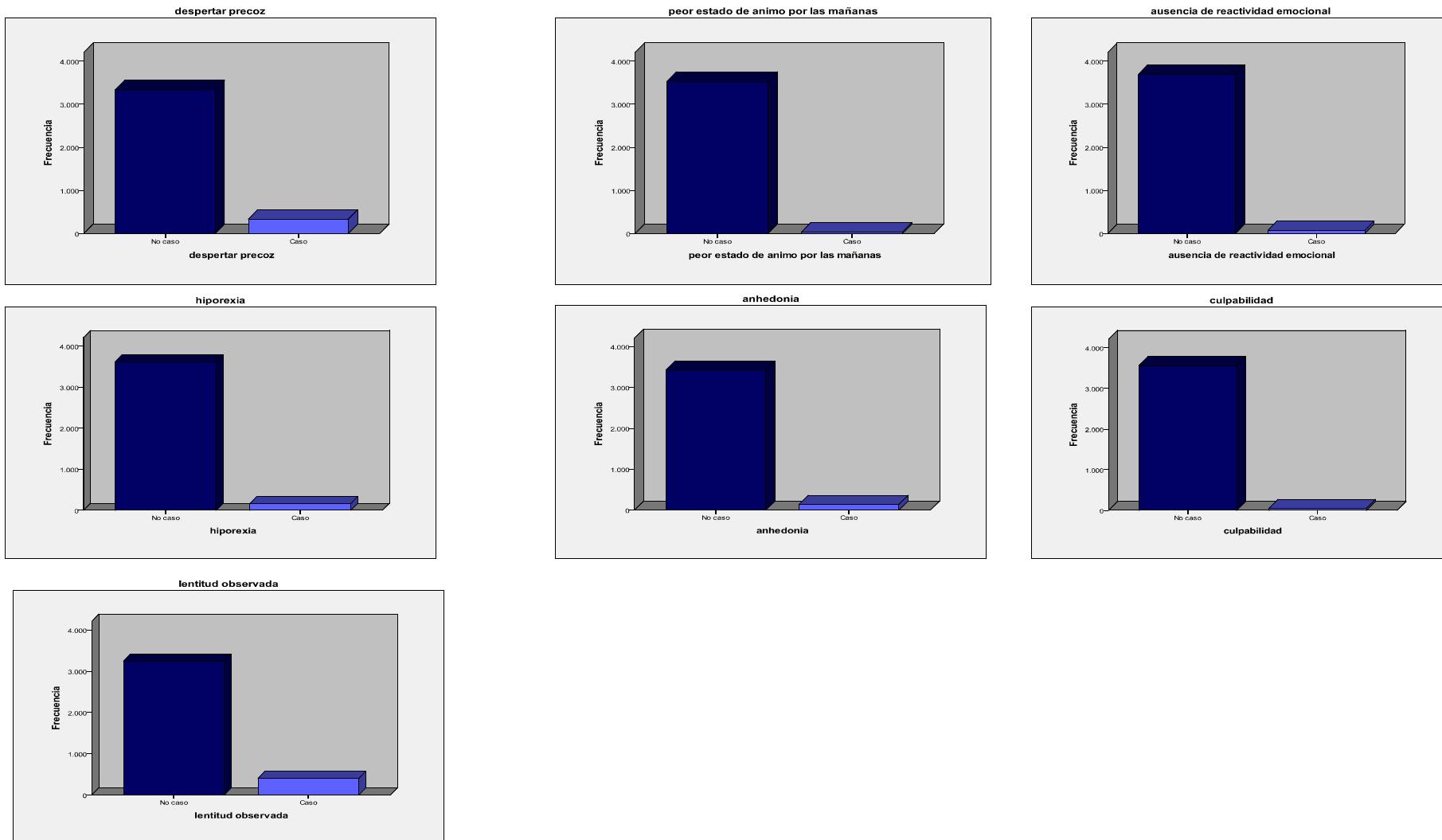
5. Control de calidad y la ética

Comprobaciones sistemáticas sobre la fiabilidad de las evaluaciones fueron puestas en práctica para prevenir "el flujo de fiabilidad". Los principios de la Declaración de Helsinki fueron seguidos en todas las partes; el Comité de Ética de la Universidad de Zaragoza, y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) aprobó este protocolo de estudio, según el Derecho español, y todos los individuos proporcionaron el consentimiento escrito informado.

RESULTADOS

1. Estudio descriptivo de la muestra según síntomas melancólicos.

En relación con las características socio-demográficas, 52,8% de los participantes eran mujeres de edades comprendidas entre 58 y 102 años al inicio del estudio (media, 73 años); más de la mitad estaban casados (59,8%) y aproximadamente uno de cada 5 era analfabeto (18,0%). En relación a los síntomas melancólicos, encontramos que "despertar temprano" (9,0%) y "retraso psicomotor observado" (11,0%) fueron los más frecuentes, seguidos por "falta de interés" (4,5%), "pérdida de peso significativa (hiporexia)" (4,3%) y "anhedonia" (3,9%). Los síntomas menos frecuentes fueron "falta de reactividad emocional", "peor estado de ánimo por las mañanas" y "culpabilidad" con una frecuencia que varió de 1,0% a 1,8% (ver figura 2).

Figura 2. Distribución de frecuencias de los síntomas de tipo melancólico en la muestra en estudio.

2. Estudio descriptivo según status de supervivencia en el punto final.

De los 3.783 sujetos incluidos en el estudio de mortalidad por cualquier causa, 2.118 (55,9%) fallecieron durante los 17 años de seguimiento.

La tabla 1 muestra la distribución de los participantes en el estudio según su status de supervivencia en el punto final (fallecido o superviviente) según tipo de síntoma melancólico.

Tabla 1. Tipo de síntoma melancólico según status de supervivencia al final del estudio

	Superviviente		Fallecido		p
	N	%	N	%	
Despertar precoz					
No caso	1.488	44,6	1.831	54,8	0,197
Caso	135	40,7	195	58,7	
Peor estado de ánimo por la mañana					
No caso	1.594	45,1	1.922	54,4	0,053
Caso	10	27,8	26	72,2	
Ausencia de reactividad emocional					
No caso	1.637	44,3	2.040	55,2	<0,001
Caso	5	7,2	64	92,8	
Hiporexia					
No caso	1.618	44,7	1.982	54,7	<0,001
Caso	25	15,5	136	84,5	
Anhedonia					
No caso	1.586	46,3	1.818	53,1	<0,001
Caso	17	12,3	121	87,7	
Culpabilidad					
No caso	1.610	45,2	1.934	54,2	<0,001
Caso	9	17,3	42	80,8	
Lentitud observada					
No caso	1.552	47,9	1.669	51,1	<0,001
Caso	50	12,5	350	87,3	

Podemos apreciar como en los casos de cada tipo de síntoma melancólico hubo una mayor proporción de fallecimientos que entre los no casos.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de casos de despertar precoz entre supervivientes y fallecidos ($p=0,197$) y en cuanto al porcentaje de casos de peor estado de ánimo por las mañanas ($p=0,053$). Sin

embargo el resto de las variables, ausencia de reactividad emocional, hiporexia, anhedonia, culpabilidad y lentitud observada fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$).

3. Tasas de mortalidad

En la tabla 2 se muestran las tasas de mortalidad global y específica según tipo de síntoma melancólico por 1.000 personas-año.

La tasa de mortalidad global ajustada por edad fue de 58,08 por 1.000 personas-año (IC 95%: 55,66 – 60,61).

Según el tipo de síntoma “despertar precoz”, la tasa de mortalidad (TM) fue menor en el grupo de no casos ($TM = 56,0$ por 1.000 personas-año) en comparación con el grupo de casos ($TM = 61,5$ por 1.000 personas-año). Esto es, la tasa de mortalidad fue un 10% mayor ($RTM = 1,10$, IC 95%: 0,94 – 1,27) en el grupo de casos. Aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, ya que su IC contuvo el valor nulo ($RTM = 1$).

Para el síntoma “peor estado de animo por las mañanas” la tasa de mortalidad fue mayor en el grupo de casos ($TM= 79,03$ por 1.000 personas-año) en comparación con el grupo de no casos ($TM=55,05$ por 1.000 personas-año). Esto es, la tasa de mortalidad fue un 14% mayor ($RTM=1,44$ IC 95%: 0,94-2,11) en el grupo de los casos; como dicho intervalo contuvo el valor nulo ($RTM=1$), la diferencia no fue significativa.

En la “ausencia de reactividad emocional” la tasa de mortalidad fue mucho mayor en el grupo de casos ($TM= 234,43$ por 1.000 personas-año) respecto al grupo de no casos ($TM=56,41$ por 1.000 personas-año). Esto es, la tasa de mortalidad fue 4,1 veces mayor ($RTM=4,16$ IC 95%: 3,19-5,33) en el grupo de los casos; como dicho intervalo no contuvo el valor nulo, la diferencia fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la “hiporexia”, la tasa de mortalidad de casos fue mayor ($TM=146,39$ por 1.000 personas-año) respecto al grupo de no casos ($TM=55,78$ por 1.000 personas-año). Esto es, tasa de mortalidad fue 2,6 veces mayor en el grupo de los casos ($RTM=2,62$ IC 95%: 2,19-3,12), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a la “anhedonia” la tasa de mortalidad para los casos fue mayor ($TM=192,98$ por 1.000 personas-año) en comparación al grupo de no casos ($TM=52,59$ por 1.000

personas-año). Esto es, la tasa de mortalidad fue 3,7 veces mayor (RTM=3,67 IC 95%: 3,03-4,41) en el grupo de los casos. Como no contuvo el valor nulo la diferencia es estadísticamente significativa.

La culpabilidad tuvo una tasa de mortalidad para el grupo de casos mayor ($TM=123,89$) respecto al de no casos ($TM=54,8$). Esto es, la tasa de mortalidad fue 2,3 veces mayor (RTM=2,26 IC 95%: 1,62-3,07) en el grupo de los casos. El resultado de intervalo de confianza no contuvo el valor uno, por tanto existen diferencias significativas.

Finalmente, el síntoma de “lentitud observada” tuvo una tasa de mortalidad para el grupo de casos mayor ($TM=197,63$ por 1.000 personas-año) que para el grupo de no casos ($TM=49,87$ por 1.000 personas-año). Esto es, la tasa de mortalidad fue 4 veces mayor (RTM = 3,96 IC 95%: 3,52- 4,45) en el grupo de los casos, siendo el resultado estadísticamente significativo, ya que el resultado del intervalo de confianza no contuvo el valor nulo.

Tabla 2. Tasas de mortalidad (por 1.000 personas-año) y razones de tasas de mortalidad según tipo de síntoma melancólico

	Núm. de muertes	Personas-año	TM (IC 95%)	RTM (IC 95%)
Tasa de mortalidad global	2.118	36.464	58,1 (55,6-60,6)	
Despertar precoz				
Caso	195	3.170	61,5 (53,2-70,8)	1,10 (0,94 -1,27)
No caso	1.831	32.699	56,0 (53,5-58,6)	
Peor estados de ánimo por las mañanas				
Caso	26	329	79,0 (51,6-115,8)	1,44 (0,94-2,11)
No caso	1.922	34.915	55,0 (52,6-57,5)	
Ausencia de reactividad emocional				
Caso	64	273	234,4 (180,5-299,4)	4,16 (3,19-5,33)
No caso	2.040	36.164	56,4 (53,9-58,9)	
Hiporexia				
Caso	136	929	146,4 (122,8-173,2)	2,62 (2,19-3,12)
No caso	1.982	35.535	55,8 (53,3-58,3)	
Anhedonia				
Caso	121	627	192,9 (160,1-230,6)	3,67 (3,03-4,41)
No caso	1.818	34.568	52,6 (50,2-55,1)	
Culpabilidad				
Caso	42	339	123,9 (89,3-167,5)	2,26 (1,62-3,07)
No caso	1.934	35.291	54,8 (52,4-57,3)	
Lentitud observada				
Caso	350	1.771	197,6 (177,5-219,5)	3,96 (3,52-4,45)
No caso	1.669	33.470	49,9 (47,5-52,3)	

TM: Tasa de mortalidad (por 1.000 personas-año).

RTM: Razón de tasas de mortalidad.

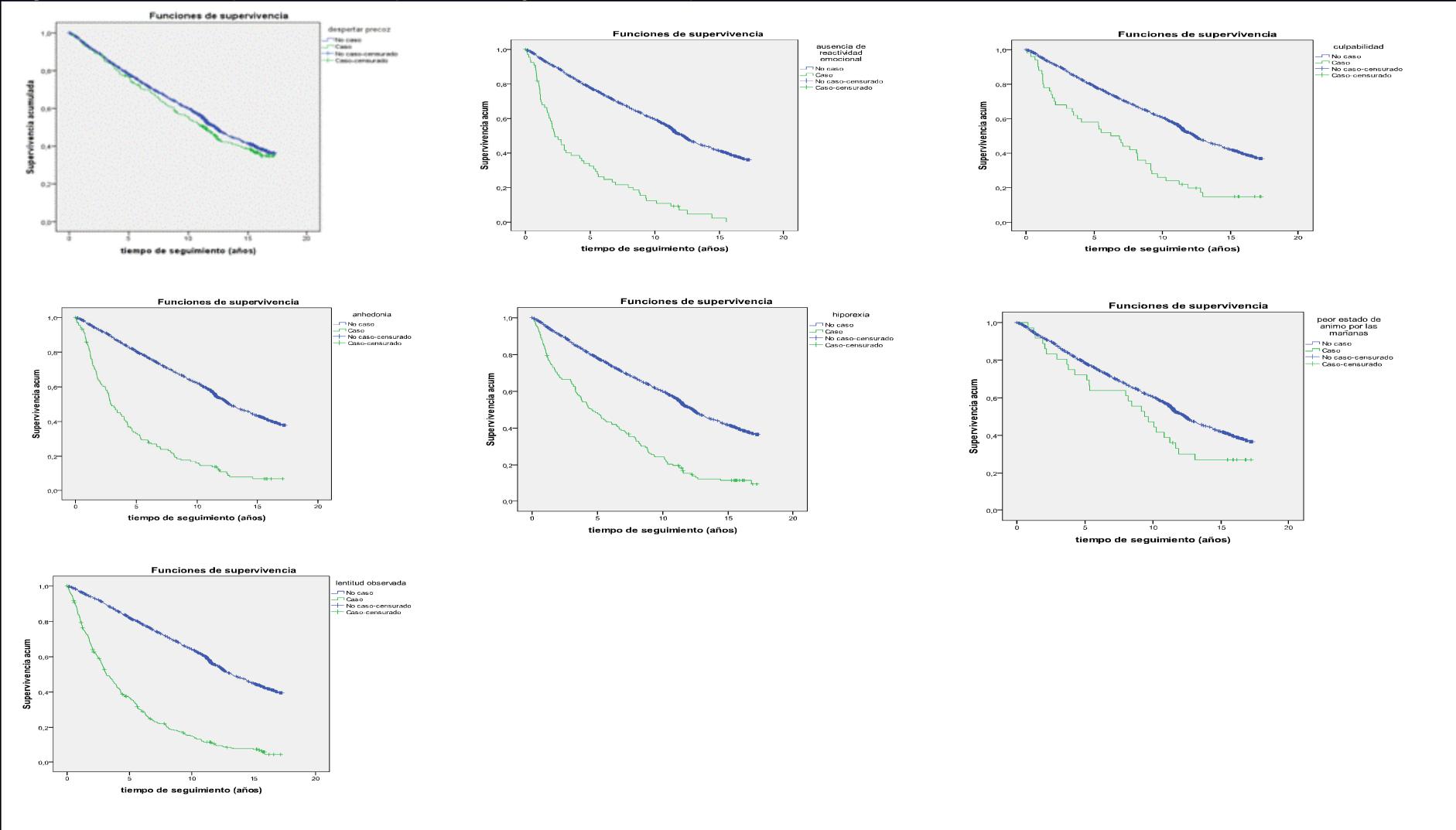
IC: Intervalo de confianza.

4. Análisis de supervivencia

4.1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

Las curvas de supervivencia ajustadas por edad según tipo de síntoma se muestran en la figura 3.

Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según síntomas de tipo melancólico.



En relación al síntoma “despertar precoz”, no se observan diferencias entre ambos grupos (casos vs. no casos) durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] = 0,197).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,2 años (IC 95%: 11,8 – 12,6), mientras que la de los casos fue de 11,4 años (IC 95%: 10,2 – 12,6).

En relación al síntoma “peor estado de humor por las mañanas”, no se observan diferencias entre ambos grupos (casos vs. no casos) durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] = 0,053).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,4 años (IC 95%: 11,9 – 12,8), mientras que la de los casos fue de 9,3 años (IC 95%: 6,9 – 11,7).

En relación al síntoma “ausencia de reactividad emocional”, se observa una mayor supervivencia del grupo de casos durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] < 0,001).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,2 años (IC 95%: 11,8 – 12,5), mientras que la de los casos fue de 2,2 años (IC 95%: 1,5 – 3,0).

En relación al síntoma “hiporexia”, se observa una mayor supervivencia del grupo de casos durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] < 0,001).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,3 años (IC 95%: 11,9 – 12,7), mientras que la de los casos fue de 4,5 años (IC 95%: 3,3 – 5,8).

En relación al síntoma “anhedonia”, se observa una mayor supervivencia del grupo de casos durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] < 0,001).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,6 años (IC 95%: 12,1 – 13,1), mientras que la de los casos fue de 2,9 años (IC 95%: 2,1 – 3,6).

En relación al síntoma “culpabilidad”, se observa una mayor supervivencia del grupo de casos durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] < 0,001).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 12,4 años (IC 95%: 11,9 – 12,8), mientras que la de los casos fue de 6,2 años (IC 95%: 4,1 – 8,2)

En relación al síntoma “lentitud observada”, se observa una mayor supervivencia del grupo de casos durante los 17 años de seguimiento (valor p [test log-rank] < 0,001).

Los no casos tuvieron una supervivencia mediana estimada de 13,2 años (IC 95%: 12,6 – 13,7), mientras que la de los casos fue de 3,1 años (IC 95%: 2,7 – 3,6).

4.2. Modelo de regresión de Cox univariado

Los resultados del análisis de regresión de Cox univariado para la muestra en estudio se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Riesgos (hazard ratios) para la mortalidad durante el período de seguimiento según síntoma melancólico

	Modelo 0
Variable	HR (IC 95%)
Despertar precoz	
No caso	1
Caso	1,10 (0,95-1,28)
Peor estado de ánimo por las mañanas	
No caso	1
Caso	1,46 (0,99-2,15)
Ausencia de reactividad emocional	
No caso	1
Caso	4,44 (3,45-5,71)
Hiporexia	
No caso	1
Caso	2,74 (2,30-3,27)
Anhedonia	
No caso	1
Caso	4,02 (3,34-4,85)
Culpabilidad	
No caso	1
Caso	2,36 (1,73-3,20)
Lentitud observada	
No caso	1
Caso	4,42 (3,93-4,98)

HR: Hazard ratio,
IC: Intervalo de confianza

En el modelo sin ajustar (modelo 0), aquellos casos de “despertar precoz” tuvieron un riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer un 10% mayor que los no casos (HR=1,10, IC 95%:0,95 – 1,28). Para los casos de “peor estado de animo por las mañanas” el riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer fue un 46% mayor que los no casos (HR=1,46, IC 95%:0,99 – 2,15). Ambos intervalos de confianza contuvieron el valor nulo (HR=1), por tanto, el riesgo hallado no alcanzó la significación estadística para dicho síntoma melancólico.

Sin embargo para los casos de “ausencia de reactividad emocional”, “hiporexia”, “anhedonia”, “culpabilidad” y “lentitud observada” en el modelo sin ajustar (modelo 0), el resultado fue estadísticamente significativo, ya que ninguno de los intervalos contuvo el valor nulo ($HR=1$).

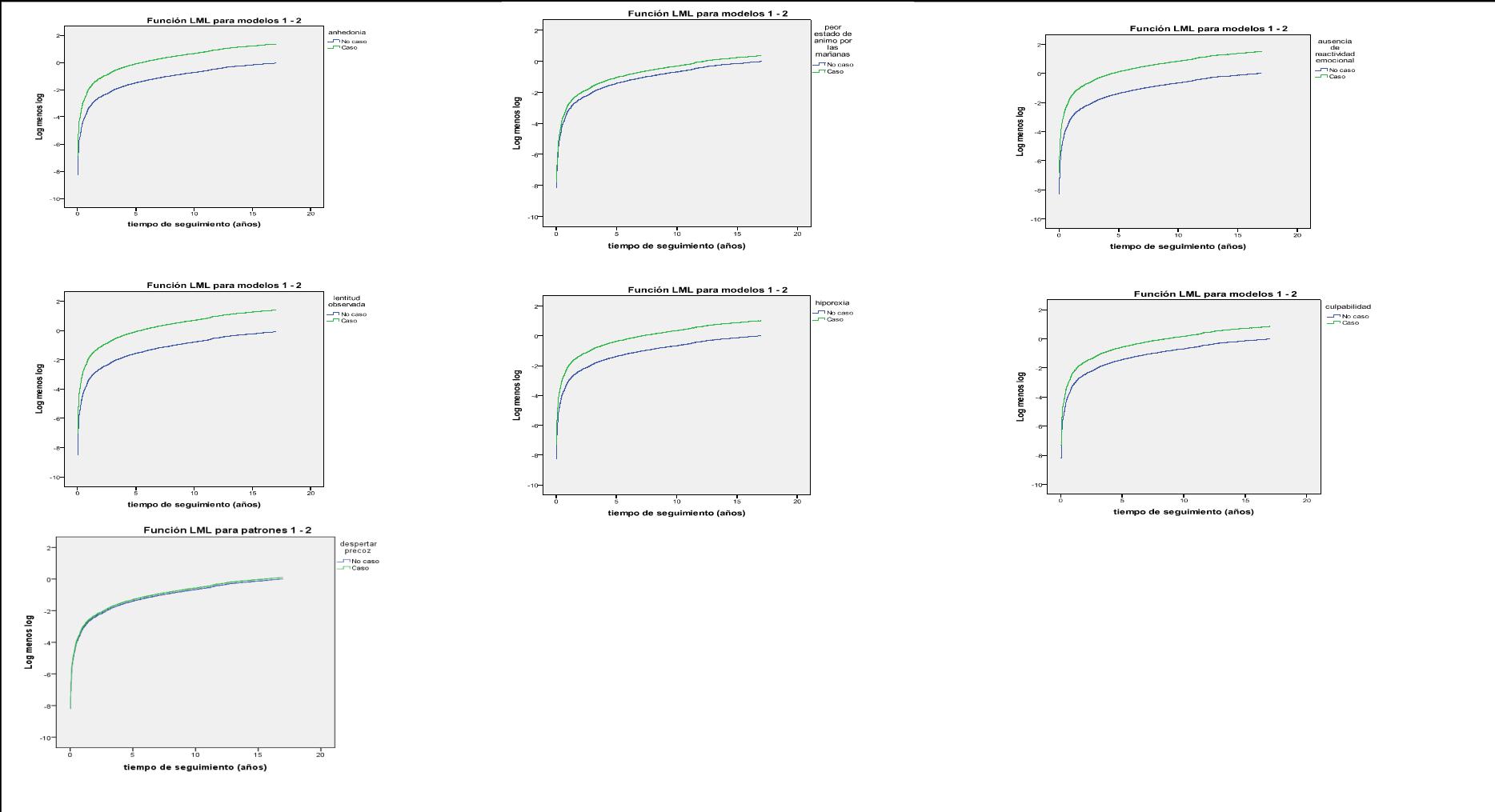
Así, los casos de “ausencia de reactividad emocional” tuvieron un riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer 4,4 veces mayor que los no casos ($HR=4,44$, IC 95%:3,45 – 5,71). Para casos de “hiporexia” el riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer fue 2,7 veces mayor que los no casos ($HR=2,74$, IC 95%:2,30 – 3,27).

Por su parte, los casos de “anhedonia” tuvieron un riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer 4 veces mayor que los no casos ($HR=4,02$, IC 95%:3,34 – 4,85).

Finalmente para los casos de “culpabilidad” y “lentitud observada”, el riesgo (hazard ratio ó HR) de fallecer fue 2,4 veces mayor que los no casos ($HR=2,36$, IC 95%:1,73 – 3,20) y 4,4 veces mayor que los no casos ($HR=4,42$, IC 95%:3,93 – 4,98), respectivamente.

4.2.1. Comprobación gráfica de la asunción riesgos proporcionales del modelo univariado

Se comprobó la asunción de riesgos proporcionales a lo largo del tiempo de seguimiento de todas las variables categóricas a estudio: “despertar precoz”, “peor estado de ánimo por las mañanas”, “ausencia de reactividad emocional”, “hiporexia”, “anhedonia”, “culpabilidad” y “lentitud observada” mediante inspección visual de las curvas log-log. (Figura 4)

Figura 4. Curvas log-log según síntomas de tipo melancólico.

Dado que todas las curvas son aproximadamente paralelas, concluimos que los HR de las variables categóricas a estudio, se mantienen constantes a lo largo del tiempo de seguimiento.

4.2.2. Bondad del modelo de regresión de Cox univariado

Para cuantificar la bondad del ajuste del modelo univariado (tabla 4), se calculó el coeficiente de determinación de Royston, obteniendo que el porcentaje de la variabilidad del tiempo de supervivencia de los participantes, viene explicada por en un 3%, 5% y 13% por los síntomas “hiporexia”, “anhedonia” y “lentitud observada”, respectivamente.

Tabla 4. Coeficiente de determinación de Royston según tipo de síntoma melancólico.	
	R ²
Hiporexia	0,03
Anhedonia	0,05
Lentitud observada	0,13
R ² : Coeficiente de determinación de Royston	

5. Análisis de supervivencia multivariado

5.1. Modelo multivariado de regresión de Cox

Los resultados del análisis de regresión de Cox multivariado de la muestra en estudio se presentan en la tabla 5, en el que aquellos síntomas melancólicos significativos del modelo univariado (tabla 3) fueron incluidos en el multivariado.

Cada variable del nuestro estudio ajustado por las covariables.

Tabla 5. Riesgos (hazard ratios) para la mortalidad durante el seguimiento según tipo de síntoma melancólico

	Modelo 1 ^a	Modelo 2 ^a
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
Hiporexia		
No caso	-	1
Caso	1,55 (1,27– 1,88)	1,49 (1,19-1,88)
Anhedonia		
No caso	-	1
Caso	2,09 (1,69– 2,59)	1,84 (1,48-2,28)
Lentitud observada		
No caso	-	1
Caso	1,30 (1,10 – 1,54)	1,26 (1,07-1,48)

HR: Hazard ratio
IC: Intervalo de confianza

*Ajustado por sexo, la diabetes, hipertensión, demencia, actividades instrumentales y básicas, consumo de tabaco y enfermedad cardiovascular.

Hiporexia

Los pacientes con hiporexia tuvieron un 44% veces más de riesgo que los que no la padecen (HR:1,44 IC95%: 1,17-1,77). Como dicho intervalo no contuvo el valor nulo (HR=1), el riesgo fue estadísticamente significativo (modelo 1).

Finalmente tras controlar los factores de confusión y modificadores del efecto, el riesgo de fallecer en los pacientes con hiporexia tuvieron un 49% más riesgo que los pacientes que no tienen (HR=1,49; IC95%: 1,19-1,88). Además como el intervalo no contuvo el valor nulo, el resultado fue estadísticamente significativo. (Modelo 2)

Anhedonia

Los pacientes con anhedonia tuvieron el doble de riesgo que los que no la padecen ($HR=2,09$; IC95%: 1,56-2,56). Como dicho intervalo no contuvo el valor nulo ($HR=1$), el riesgo fue estadísticamente significativo (modelo 1).

Tras controlar el efecto de todas las variables que surgieron significativas, el HR de la variable anhedonia se mantuvo constante ($HR=1,84$ IC 95%: 1,48-2,28). Como dicho intervalo no contuvo el valor nulo ($HR=1$), el riesgo fue estadísticamente significativo (modelo 2)

Lentitud observada

Los pacientes con lentitud observada tuvieron un 20% veces más de riesgo que los que no la padecen ($HR=1,30$ IC 95%: 1,10-1,54). Como dicho intervalo no contuvo el valor nulo ($HR=1$), el riesgo fue estadísticamente significativo (modelo 1).

La variable lentitud observada se mantuvo prácticamente constante durante el análisis en el que se incluyeron solo las variables que fueron significativas ($HR=1,26$; IC 95%: 1,07-1,48). Como dicho intervalo no contuvo el valor nulo ($HR=1$), el riesgo fue estadísticamente significativo (modelo 2).

5.2. Comprobación analítica de la asunción riesgos proporcionales

Se comprobó que todas las covariables del modelo 2 (tabla 4) cumplían la asunción de riesgos proporcionales mediante el contraste de Harrell y Lee (tabla 6).

Tabla 6: Contraste de riesgos proporcionales de Harrell y Lee para las covariables del modelo 3

Covariable	r
Ausencia de reactividad emocional (ref. no caso)	-0,030
Hiporexia (ref. no caso)	-0,035
Anhedonia (ref. no caso)	-0,064
Culpabilidad (ref. no caso)	-0,004
Lentitud observada (ref. no caso)	-0,063

r: Coeficiente de correlación lineal de Pearson

p: Valor p

Se concluye que los HR de todas las covariables del modelo 2 (tabla 6) se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo de seguimiento, ya que ninguno de los coeficientes de correlación entre los residuos de Schoenfeld de cada covariable y los rangos de los tiempos de seguimiento resultaron ser significativamente distintos de cero.

5.3. Fracción de mortalidad atribuible poblacional

Se estimó que la proporción de la población con “hiporexia” fue de 4,3%. Esto produce una fracción de mortalidad poblacional atribuible a dicho síntoma del 2,1% (IC del 95%: 0,8% - 3,6%). Esto es, aproximadamente, el 2,1% de los fallecimientos observados durante los 17 años de seguimiento se atribuyen a la “hiporexia” y podrían ser evitados si elimináramos dicha exposición.

Se estimó que la proporción de la población con “anhedonia” fue de 3,9%. Esto produce una fracción de mortalidad poblacional atribuible a dicho síntoma del 3,2% (IC del 95%: 1,8% - 4,7%). Esto es, aproximadamente, el 3,2% de los fallecimientos observados durante los 17 años de seguimiento se atribuyen a la “anhedonia” y podrían ser evitados si elimináramos dicha exposición.

Se estimó que la proporción de la población con “lentitud observada” fue de 11%. Esto produce una fracción de mortalidad poblacional atribuible a dicho síntoma del 2,8% (IC del 95%: 0,8% - 5,0%). Esto es, aproximadamente, el 2,8% de los fallecimientos observados durante los 17 años de seguimiento se atribuyen a la “lentitud observada” y podrían ser evitados si elimináramos dicha exposición.

DISCUSIÓN

Se ha observado que en el envejecimiento influyen numerosos factores que incrementan la vulnerabilidad de las personas en edad avanzada. Así como padecer depresión o alteraciones de la memoria. El envejecimiento y la depresión endógena (con mayor número de síntomas vegetativos) pueden ir fácilmente de la mano, favoreciendo la aparición de los llamados “síntomas melancólicos”. Como dice Vázquez y Sanz (1995), estos sentimientos pueden interferir en la persona que los sufre, afectando a su calidad de vida y pudiendo llegar a ser patológicos.

Hablamos de síntomas motivacionales y conductuales (Vazquez y Sanz 1995), haciendo hincapié en la anhedonia y estado de ánimo como los más importantes. Sin dejar a un lado el retardo psicomotor.

Existen pocos estudios que hablen de los síntomas melancólicos en sí. Estudios afirman que los síntomas melancólicos van ligados a la depresión como patología, sin mencionar que esos síntomas pueden acarrear problemas de salud, independientes y/o potenciados por la depresión. Sin embargo destacan que el patrón de melancolía puede verse incrementado por un mayor número de los síntomas vegetativos y anhedonia (sin ser causa suficiente).

En personas deprimidas y dementes, en personas con trastornos cognoscitivos, en individuos con enfermedad vascular y en los sujetos frágiles y sanos, incluso con patologías de base relacionadas con depresión y demencia, la presencia de estos síntomas por sí misma, contribuye a un aumento de la mortalidad en los individuos mayores de 55 años (Lavretsky y cols, 2010), favoreciendo el aumento de mortalidad en zonas urbanas (Saz y cols, 1999).

La demencia, así como el envejecimiento, puede ir ligada también a un trastorno depresivo. Según Reifler et all (1986), la demencia se estima en el 30% de los criterios diagnósticos de la depresión.

El alcohol en muchos casos es la causa de trastornos anímicos (Nolen-Hoeksema, S. 1987). Otros estudios afirman que el alcohol o el abuso de sustancias es una complicación adicional del trastorno anímico primario (Vázquez y Sanz (1995)

Se seleccionó una muestra aleatoria proporcional asignada por edad y sexo, y se aislaron los pacientes deprimidos de la muestra. Teniendo en cuenta las variables socio-demográficas, el 52,8% eran mujeres comprendidas entre 58 y 102 años de edad, con una media de 73 años. En relación con el estado funcional y cognitivos, la mas común era que

no iba a tener afectación en las actividades de la vida diaria , tanto a nivel cognitivo (76,8%) como en las actividades instrumentales. Predominaba el síntoma melancólico de retraso psicomotor (11%) frente al resto de síntomas.

Tras analizar la supervivencia de los participantes en el momento final del estudio, un total de 2.118 fallecieron (55,8%). De los fallecidos casos con mayor porcentaje según el tipo de síntoma fueron, los participantes con ausencia de reactividad emocional (92,8%), seguido de los casos de anhedonia (87,7%) y el menor, los casos de despertar precoz (58,7%). Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas para: ausencia de reactividad emocional, hiporexia, anhedonia, culpabilidad y lentitud observada ($p<0,05$). Sin embargo las variables despertar precoz ($p=0,197$) y peor estado de ánimo por las mañanas ($p=0,053$), no alcanzaron la significación estadística.

Se calcularon las tasas de mortalidad para los diferentes síntomas de tipo melancólico. La tasa de mortalidad para el síntoma “ausencia de reactividad emocional” fue superior al resto de síntomas (Tasa de mortalidad: 234,43 por 1.000 habitantes por año).

En el análisis de la supervivencia para cada síntoma melancólico, se ajustaron por las variables socio-demográficas, edad, sexo, estado civil, nivel educacional, índice de masa corporal, consumo de alcohol, consumo de tabaco, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipemia, actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), demencia y juicio de salud. Los casos tuvieron una supervivencia de 11,4 años para despertar precoz (IC 95%: 10,2 – 12,6), 9,37 años para peor estado de ánimo por las mañanas (IC 95%: 6,98 – 11,76). Sin embargo para los demás síntomas la supervivencia fue menor, oscilando entre 2,26 y 6,20 años.

Tras obtener los resultados de modelo univariado de cox, las variables despertar precoz y peor estado de ánimo por las mañanas, no alcanzaron la significación estadística ($p>0,05$), por lo que se consideró que no cumplían las características y condiciones para ser incluidas en el modelo multivariado. Se comprobó la asunción de riesgos proporcionales con las curvas log-log y se concluyó que el HR de todas las variables se mantuvieron constantes a lo largo del tiempo. La bondad de ajuste del modelo se llevó a cabo a través del coeficiente de Royston, obteniendo que la variabilidad del tiempo de supervivencia de los participantes, viene explicada por el síntoma melancólico. La lentitud observada con un 13% era el que mas explicaba, siendo el despertar precoz y peor estado de ánimo por la mañanas 0% de variabilidad.

Al realizar el análisis de los resultados y comprobar que sólo fueron significativas las variables “ausencia de reactividad emocional”, “hiporexia”, “anhedonia”, “culpabilidad” y “lentitud observada” en el análisis univariados de Cox, se observó que los hombres para cada una de nuestras variables tienen mejor pronóstico que las mujeres. Estudios afirman que la prevalencia en síntomas melancólicos es mayor en las mujeres que en los hombres. Muchos son los efectos que podrían ser causantes de dichos síntomas, pero ser desconoce el por qué. (vazquez)

Muchas variables están asociadas con la mortalidad en las personas mayores, como la edad avanzada, el sexo masculino, el deterioro funcional, y discapacidad (Blazer, DG; Hibels, CF. 2004). Además diversos estudios confirman que la tasa de mortalidad se incrementa con la depresión, independientemente de ser hombre o mujer.(Ciuppers, P; Smit, F 2002; Blazer, DG; Hibels, CF. 2004). Sin embargo no se confirma que los síntomas por sí solos tengan la misma austeridad (Blazer, DG; Hibels, CF. 2004).

Dado que 5 de nuestras 7 variables a estudio fueron significativas en el modelo univariado de cox, se debían controlar los síntomas con todas las variables socio-demográficas que pudieran ser modificadores del efecto y/o confusores, así como las variables que fueran protectoras o de riesgo.

Al realizar todo el procedimiento multivariado, los resultados fueron dispares en cuanto a las variables socio-demográficas y el tipo de síntoma melancólico.

El riesgo de fallecer según los síntomas melancólicos en el modelo multivariado inicial para los casos respecto no casos, fueron:

- Ausencia de reactividad emocional:
 - Modelo inicial: 88,2% veces más riesgo ($p=0,325$ HR: 1,183 IC 95%: 0,830-1,687)
- Hiporexia:
 - Multivariado inicial: 85,6% veces más de riesgo (HR:1,444 IC95%: 1,176-1,774)
 - Multivariado final: el riesgo de fallecer en los pacientes con hiporexia supone 78,15 veces más riesgo que los pacientes que no tienen (HR=21,85 IC95%: 3,77-126,41)

➤ Anhedonia:

- Multivariado inicial 80% veces más riesgo (HR=2,00 IC95%: 1,568-2,566)
- Multivariado final: 86,02% (HR=13,98 IC95%: 2,192-89,237) veces más riesgo de fallecer

➤ Culpabilidad:

- Multivariado inicial: 88,81 veces más riesgo (HR=1,119 IC95%: 0,786-1,592)
- Multivariado final: 85,12% veces más riesgo en los pacientes con culpabilidad (HR=1,488 IC95%: 1,014- 2,184)

➤ Lentitud observada:

- Multivariado inicial: 86,97% veces más riesgo (HR=1,303 IC95%:1,101-1,541)
- Multivariado final: el riesgo de fallecer teniendo lentitud respecto de los que no la tienen, se redujo a ser el 30% (HR=7,061 IC95%: 1,722-28,951).

Relativamente todas las variables se mantuvieron constantes en cuanto al riesgo de fallecer (casos vs no casos), salvo el síntoma de lentitud observada que se redujo el riesgo de fallecer tras controlar por las variables confusoras y modificadoras del efecto en casi un 50%.

Todas las variables coincidían, tras comparar el análisis multivariado final, en que el riesgo de fallecer teniendo algún síntoma de tipo melancólico es menor en los hombres respecto de las mujeres, entre 25,4% y 28,2% menos de riesgo. La revisión bibliográfica, comparte que existe un mayor porcentaje de mujeres, e incluso dobla el porcentaje respecto a los hombres, con depresión. (Vazquez y Sanz, 1995; Smith, A.L. et all, 1991)

En relación de las variables socio-demográficas y el síntoma ausencia de reactividad emocional: no se obtuvo significación estadística para el sexo, la diabetes, hipertensión, demencia, actividades instrumentales y básicas, consumo de tabaco y enfermedad cardiovascular.

A modo resumen, sacamos en conclusión con estos resultados según el tipo de síntoma melancólico y tras analizar el modelo multivariado final que se reduce la supervivencia de los participantes cuando:

- Anhedonia: ser mujer, fumador/ex fumador, tener enfermedad crónica (diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular) tener buen juicio de salud y ser dependiente para realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Obteniendo correlación positiva para sexo, enfermedad cardiovascular, diabetes, actividades de la vida diaria, edad y juicio de salud. Correlación negativa para, fumador/ex fumador e hipertensión.

- Ausencia de reactividad emocional: ser mujer, fumador/ex fumador, enfermedad crónica, dependiente para realizar las actividades de la vida diaria, ser demente y tener un buen juicio de salud. Correlaciones positivas para el sexo, actividades de la vida diaria, demencia, juicio de salud y edad. Correlaciones negativas: fumador/ex fumador y enfermedades crónicas.
- Culpabilidad: ser mujer, fumador/ex fumador, enfermedades crónicas, dependiente para las actividades de la vida diaria, demencia y un buen juicio de salud. Correlación positiva: sexo, enfermedad cardiovascular, diabetes, actividades de la vida diaria demencia, juicio de salud y edad. Correlación negativa: fumador/ex fumador, hipertensión
- Lentitud observada: ser mujer, fumador/ex fumador, enfermedades crónicas, dependencia para las actividades de la vida diaria, ser demente y tener buen juicio de salud. Correlación positiva: sexo, actividades de la vida diaria, demencia, juicio salud y edad. Correlación negativa: fumador/ex fumador, enfermedades crónicas
- Hiporexia: ser mujer, fumador/ex fumador, enfermedades crónicas, dependencia para la realización de actividades de la vida diaria, demencia y buen juicio de salud. Correlaciones positivas: sexo, fumador/ex fumador, enfermedad cardiovascular, dependiente para las actividades de la vida diaria, demencia, edad y juicio de salud. Correlaciones negativas: diabetes e hipertensión.

Conforme a nuestra hipótesis planteada al principio del estudio, podemos decir que se cumple. La bibliografía refleja que sí que existe una mayor mortalidad con los síntomas melancólicos (tabla 2) y que además esa mortalidad se ve reflejada más en las mujeres respecto de los hombres. Lo cual, la bibliografía, en parte concuerda con los resultados obtenidos en cuanto a la mortalidad en los participantes con síntomas melancólicos libres de depresión.

Fortalezas

Entre los puntos fuertes del presente Trabajo Final de Máster hay que subrayar el hecho de que este es el primer estudio que investiga la asociación entre cada síntoma melancólica evaluados al inicio del estudio y la mortalidad durante 17 años en una muestra grande comunitaria de personas de edad avanzada mientras se controlaba por una serie de variables de confusión. Además es el primero que utilizó un instrumento específico de psicogeriatría, el GMS, para examinar los síntomas individuales en lugar de una acumulación de los mismos. La próxima generación de estudios en esta área debe identificar los mecanismos que vinculan algunos síntomas melancólicos con la mortalidad y que deberían focalizarse en diferentes muestras de población.

Debilidades

Como una de las debilidades principales del Trabajo Final de Máster cabe destacar, la escasa bibliografía encontrada sobre síntomas melancólicos como tal, relacionados con patologías tanto crónicas como agudas, así como, el poco consenso que existe entre los autores sobre la definición y sus criterios/características. El estudio evalúa y analiza los síntomas melancólicos relacionados con la mortalidad, dejando aislados los casos de deprimidos. Sin embargo, todos los síntomas melancólicos consultados en la bibliografía muestran gran relación con la patología depresiva. Existió dificultad para desgranar y seleccionar la información correcta.

CONCLUSIÓN

En conclusión, se ha encontrado que algunos de los síntomas melancólicos, tales como los síntomas de tipo negativa, tuvieron mayor asociación con la mortalidad, en comparación con otros síntomas que se consideran núcleo en la definición clásica de la melancolía. Un proceso de diagnóstico cuidadoso de los síntomas parece ser relevante sobre todo en la población de edad avanzada, y los estudios futuros deben evaluar en qué medida el tratamiento precoz de los síntomas melancólicos evita que el aumento de la mortalidad en estos individuos.

Líneas de investigación futuras

El estudio planteado, realizado y analizado, puede llegar a ser de gran ayuda a la hora de poder identificar estos síntomas en otras enfermedades que no sea la depresión, ansiedad u otros trastornos depresivos. Además de servir a la hora de abordar dicho síntoma como una patología o como un aspecto a tener en cuenta según qué tipo de enfermedades y poder darle el valor que conlleva la severidad de dichos síntomas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarez, M; De Alaiz, AT; Brun, E; Cabañeros Vicente, J.J; Calzón Frechoso, M; Cossío Rodríguez, I; García López, P; García-Cañedo Fernández, R; Pardo González, I; Suárez González, A. . Capacidad funcional de pacientes mayores de 65 años, según el índice de Katz. Fiabilidad del método. Aten. Primaria [Revista en internet] 1992. 10(6):812-816

Anda, R; Williamson, D; Jones, D; Macera, C; Eaker, E; Glassman, A; Marks, J. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. Epidemiology. 1993 [Consultado 26 Noviembre 2015] 4(4),285-294.

Adamson, JA; Price, GM; Breeze, E; Bulpitt, CJ; Fletcher, AE. 2005. Are older people dying of depression? Findings from the Medical Research Council Trial of the Assessment and Management of Older People in the Community. J. Am. Geriatr. Soc [Revista en internet] 2005. [Consultado 3 Octubre 2015] 53(7),1128-1132.

Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. Can Med Assoc J. [Revista de internet] 2005. [Consultado 20 abril 2016] 15;172(6):773-80.

Blazer, DG; Hibels, CF. What symptoms of Depression Predict mortality in Community-Dwelling Elders?. J. Am. Geriatr. Soc [Revista de internet] 2004. [Consultado 5 Mayo 2015] 52(12):2052-6.

Blazer, DG., Hybels, CF. Origins of depression in later life. Cambridge University Press. Psychological Medicine [Revista en internet] 2005. [Consultado 5 Mayo 2015] 35(9):1241-52.

Boivin, DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. J Psychiatry Neurosci [Revista en internet] 2000. [Consultado 10 Mayo 2015] 25(5):446-58.

Bolet, M; Socarrás MM; Rodríguez, T . Evaluación nutricional de pacientes geriátricos del hospital universitario General Calixto García. Rev Cubana Invest Biomed [Revista en internet] 2004. [Consultado 25 Noviembre 2015]: 23(4):235-41.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report JAMA [Revista de internet] 2003. [Consultado 2 abril 2015] 41(6):1178-9.

CIE-10. Clasificacion internacional del enfermedades. Madrid 1992 Meditor (Orig. 1992).

Chavez-Medina, DR. Anorexia y desnutrición en el adulto mayor. Rev Soc Peru Med Interna [Revista en interntet] 2011. [Consultado 23 marzo 2015] 24(2):71-80.

Cuijpers, P; Smit, F. Excess mortality in depression a meta-analysis of community studies. J Affect Dissord [Revista de internet] 2002. [Consultado 4 abril 2015] 72(3):227-36.

Concepcion de la Camara, MD., Saz, P., Lopez-Antón, R., Ventura, T., Día, JL., Lobo, A. Depression in the elderly community: II. Outcome in a 4,5 years follow-up. Eur. J. Psychiatr. [Revista en internet] 2008. [Consultado 4 abril 2015] 22(3):141-150.

Copeland JRM. Prevalence of depressive illness in the elderly community. J R Coll Gen Pract Occas Pap [Revista en internet] 1987. [Consultado 6 abril 2015] (36): 5–8.

Cooper, JK; Harris, Y; McGready, J. Sadness predicts death in older people. J. Aging. Health [Revista de internet] 2002. [Consultado Septiembre 2015] 14(4):509-26.

Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. Am J Epidemiol [Revista en internet] 1998. [Consultado noviembre 2015] 147(8):783-90.

Davidson KW, Burg MM, Kronish IM, Shimbo D, Dettenborn L, Mehran R, Vorcheimer D, Clemow L, Schawrtz JE, Lespérance F, Rieckmann N. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. Arch Gen Psychiatry [Revista en internet] 2010. [Consultado 6 marzo 2015] 67(5):480-8.

De Jonge, P; Roy, JF; Saz, P; Marcos, G; Lobo, A. Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: results from the ZARADEMP project. Diabetologia [Revista en internet] 2006. [Consultado 10 abril 2015] 49(11):2627-33.

Dewey, ME; Copeland, JR; Lobo, A; Saz, P; Día, JL. Computerized diagnosis from a standardized history Schedule: A preliminary communication about the “organic” section of the HAS-AGECAT system. International Journal of Geriatric Psychiatry [Revista en internet] 1992. 7: 443-446

Dominguez, FJ; Manchón, MJ; Soto, A. Depresión melancólica: aspectos históricos, nosológicos y conceptuales. *Psiquiatria.com* [Internet] 2009. [Consultado febrero 2016] 13(4).

DSM IV: Manual diagnostico y estadístico de los trastornos mentales. [Internet] [Consultado 3 Junio 2016]

Folstein, MF; Folstein, SE; McHugh, PR. Mini-Mental-State. A practical method for grading the cognitive state of patients for de clinical. *J Psychiatr Res.* [Revista en internet] 1975 [Consultado abril 2016] 12(3):189-98.

Fonseca, F; Bulbena, A; Navarrete, R; Aragay, N; Capo, M; Lobo, A; Trzepacz, PT. Spanish version of the delirium rating scale-revised-98: reliability and validity. *J Psychosom Res* [Revista en internet] 2005 [Consultado marzo 2015] 59(3):147-51.

Grand, A; Grosclaude, P; Bocquet, H; Pous, J; Albareda, JL. Disability, psychosocial factors and mortality among the elderly in a rural French population. *J. Clin. Epidemiol* [Revista en internet] 1990. [Consultado marzo 2015] 43(8):773-82.

Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry* [Revista en internet] 1989 [Consultado 15 marzo 2015] 154:201-6.

Jackson, SW. Melancholia and depression: from Hippocratic times to modern times. New Haven: Yale University Press [Revista en internet] 1986 (Trad en 1989, Madrid: Turner)

Katz, S; Ford, AB; Moskowitz, RW; Jackson, BA; Jaffe, MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* [Revista en internet] 1963 [Consultado abril 2016] 185:914-9.

Kelly, L., Minor, JE., Champion, IH., Gotlib. 2004. Stability of DSM-IV criterion symptoms for major depressive disorder. *J. Psychiatric Research* [Revista en internet] 2004. [Consultado 25 marzo 2015] 39(4):415–420.

Kraepelin, E. Introducción a la clínica psiquiátrica. Editorial Saturnino Calleja, Barcelona. 1905

Lavretsky, H; Zheng, L; Weigner, MW; Mungas, D; Reed, B; Kramer, JH; Jagust, W; Chui, H; Mack, WJ. Association of depressed mood and mortality in older adults with and without cognitive impairment in a prospective naturalistic study. *Am. J. Psychiatry [Revista en internet]* 2010. [Consultado 27 marzo 2015] 167(5):589-97.

Lavretsky, H., Siddarth, P., Irwin, MR. Improving depression and enhancing resilience in family dementia caregivers: a pilot randomized placebo-controlled trial of escitalopram. *Am. J. Geriat Psychiatry [Revista en internet]* 2010. [Consultado marzo 2015] 18(2):154-62.

Lawton, MP; Brody, EM. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist. [Revista en internet]* 1969 [Consultado abril 2016] 9(3):179-186.

Leventhal, AM; Rehm, LP. The empirical status of melancholia: Implications for psychology. *Clin Psychol Rev [Revista en internet]* 2005. [Consultado marzo 2015] 25(1):25-44.

Lobo A., Saz P., J.F. Roy, Deterioro Cognoscitivo en el Anciano, Medicina Interna Editorial Hartcourt. Barcelona. 2000.

Lobo, A; Saz, P; Marcos, G; Díaz, J.L; Cámara, C. de la; Ventura, T; Morales Asín, F; Pascual, L.F; Montañés, J.A; Aznar, S. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Medicina clínica [Revista en internet]* 1999. [Consultado marzo 2015] 112(20):767-774.

Lobo, A; Saz, P; Díaz, JL. (1995). The AGECAT "organic" section as a screening instrument for minor cognitive deficits. *Psychiatr J Univ Ott [Revista en internet]* 1995. [Consultado septiembre 2015] 15(4):212-5.

Lobo, A; Saz, P; Marcos, G; Díaz, J.L; Cámara, C. de la; Ventura, T; Morales Asín, F; Pascual, L.F; Montañés, J.A; Lobo-Escolar, A; Aznar, S. The ZARADEMP-Project on the incidence, prevalence and risk factors of dementia (and depression) in the elderly community: II. Methods and first results. *Eur. J. Psychiatry [Revista en internet]* 2005. [Consultado septiembre 2015] 19(1):31-39.

Lobo-Escolar, A; Roy, JF; Saz, P; De la Camara, C; Marcos, G; Lobo, A. Association of hypertension with depression in community-dwelling elderly persons: results from the

ZARADEMP Proyect. Psychother Psychosom [Revista en internet] 2008 [Consultado abril 2016] 77(5):323-5.

López, JA. La depression en el paciente anciano. Centro municipal tercera edad. Area de Bienestar Social, Ayuntamiento de Málaga. 2001 [Consultado marzo 2015].

Lozano, M; Lobo, A. Psychosomatic psychiatry: A Spanish proposal for a new dimension. J Psychosom Res [Revista en internet] 2005 [Consultado marzo 2015] 59(6):451-2.

Martin, JL; Ancoli-Israel, S. Sleep disturbances in long-term care. Clin Geriatr Med [Revista en internet] 2008 [Consultado marzo 2015] 24(1):39–50.

Meller, I; Fichter, M; Schröppel, H. Riesgo de mortalidad en octogenarios y nonagenarios en relación con síntomas psíquicos, causa y lugar de fallecimiento. Resultados longitudinales de un estudio epidemiológico de seguimiento en una muestra comunitaria Eur. J. Psychiatr. [Revista en internet] 2004. [Consultado marzo 2015] 18(1):45-61.

Monjan, A. A. Perspective on sleep and aging. Front Neurol [Revista en internet] 2010. [Consultado marzo 2015] 28;1:124.

Morley JE, Kraenzle D. Causes of weight loss in a community nursing home. J Am Geriatr Soc. [Revista en internet] 1994. [Consultado noviembre 2015] 42(6):583-5.

Nelson, JC; Mazure, CM; Jatlow, PI. Does melancholia predict response in major depression? J Affect Disord [Revista en internet] 1990. [Consultado marzo 2015] 18(3):157-65.

Nolen-Hoeksema, S. Sex differences in unipolar depression: Evidence and theory. Psychol Bull. [Revista en internet] 1987. [Consultado diciembre 2015] 101(2):259-82.

Parker, G; Fink, M; Shorter, E; Taylor, MA; Akiskal, H; Berrios, G; Bolwig, T; Brown, WA; Carroll, B; Healy, D; Klein, DF; Koukopoulos, A; Michels, R; Paris, J; Rubin, RT; Spitzer, R; Swartz, C . Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. Am. J. Psychiatry [Revista en internet] 2010 [Consultado septiembre 2015] 167(7):745-7.

Reifler B.V., Larson, E., & Teri, L; Poulsen, M. Dementia of the Alzheimer's type and depression. *J Am Geriatr Soc* [Revista en internet] 1986 [Consultado marzo 2015] 34(12):855-9.

Rockhill, B; Newman, B; Weinberg, C. Use and Misuse of Population Attributable Fractions. *Am J Public Health* [Revista en internet] 1998 [Consultado febrero 2016], 88(1):15-9.

Rockhill, B; Weinberg, C; Newman, B. Population Attributable Fraction Estimation for Established Breast Cancer Risk Factors: Considering the Issues of High Prevalence and Unmodifiability. *Am J Epidemiol.* [Revista en internet] 1998 [Consultado marzo 2016] 147(9):826-33.

Rockhill, B; Willett, W; Hunter, D; Manson, J. E; Hankinson, S. E; Spiegelman, D; Colditz G. Physical Activity and Breast Cancer Risk in a Cohort Young Women. *J Natl. Cancer. Inst* [Revista en internet] 1998 [Consultado diciembre 2015] 90(15):1155-60.

Royston, P. Explained variation for survival model. *The Stata Journal* [Revista en internet] 2006 [Consultado febrero 2016] 6(1):83-96.

Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry* [Revista de internet] 1994 [Consultado octubre 2015] 151(4):489-98.

Saz, P; Día, JL; De la Camara, C; Carreras, S; Marcos, G; Lobo, A. Reliability and validity of the Spanish versión of the GMS-AGECAT package for de assesment of dementia and cognitive disturbances. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [Revista en internet] 1996 [Consultado diciembre 2015] 11: 721-728

Saz, P; Launer, LJ; Día, JL, De-La-Cámara, C; Marcos, G; Lobo, A. Mortality and Mental Disorders in a Spanish elderly population. *Int J Geriat Psychiatry* [Revista en internet] 1999 [Consultado marzo 2015] 14(12):1031-8.

Schmidt, C; Peigneux, P; Cajochen, C. Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol* [Revista en internet] 2012 [Consultado marzo 2015] 3:118.

Smith, A.L. y Weissman, M.M. (1991). Epidemiología de los trastornos depresivos: Perspectivas nacionales e internacionales. En Feighner, J.P y Boyer, W.F (Eds.), Diagnóstico de la depresión. Chichester, Wieg (Ed. especial en castellano de Labs. Beecham. 1991

Tárraga, L.L (1995). Evaluación del deterioro cognitivo y funcional de la demencia. Escalas de mayor interés en la Atención Primaria, in El Médico Ante la Demencia y su Entorno, Módulo 1. Edited by ,Boada,M; TárragaL. Barcelona, Spain, Bayer SA, 1995, pp37–50

Thase, ME; Friedman, ES. Is psychotherapy an effective treatment for melancholia and other severe depressive states?. J. Affect Disord [Revista en internet] 1999 [Consultado marzo 2015] 54(1-2):1-19.

Therneau, TM; Grambsch, PM. [Modeling survival data: extending the Cox model](#). 2000.

Thiébaut, AC; Bénichou, J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. Stat Med [Revista en internet] 2004 [Consultado abril 2016] 23(24):3803-20.

Vallejo J, Catalán R, Gastó C, Bulbena A. Estudio comparativo entre melancolías y trastornos distímicos según datos psicosociales, clínicos y biológicos. En: Vallejo J, Gastó C. Trastornos afectivos ansiedad y depresión. Barcelona: Salvat; 1990.

Vallejo, J. Melancolia. En: Roca M, Cervera S, Leal C, Vallejo J, Baca E, Cuenca E, eds. Trastornos del humor. Medica Panamericana [Revista en internet] 1999. 353-379

Vázquez, C; Sanz J. Trastornos del estado de ánimo (I). Clínica, diagnostico, curso, y epidemiología: aspectos clínicos. Manual Psicopatología. MacGraw Hill. 1995 2:299-34