Gruppo di ricerca geriatrica

Journal Club **19 Agosto 2005**

Casi clinici

“Depressione”

Renato Turco

Aretaeus of Cappadocia (circa 81-138 AD) is credited with the first clinical description of depression

Robert Peverel et al. *BMJ*, 2002

The term **depression** describes a spectrum of mood disturbance ranging from mild to severe and from transient to persistent

Robert Peverel et al. *BMJ*, 2002

In elderly people, depression mainly affects those with chronic medical illnesses and cognitive impairment, causes suffering, family disruption, and disability, worsens the outcomes of many medical illnesses, and increases mortality

George S Alexopoulos. *Lancet*, June 4, 2005

Epidemiology

- 1–4% of the general elderly population has major depression, equivalent to an incidence of 0.15% per year
- Twice as many women as men are affected
- Both the prevalence and the incidence of major depression double after age 70–85 years
- Minor depression, has a prevalence of 4–13%
- Dysthymic disorder occurs in about 2% of elderly people

George S Alexopoulos. *Lancet*, June 4, 2005

Epidemiology

- 10–12% of patients admitted to hospital have major depression, whereas the prevalence among primary-care patients is 6–9%
- 6% of primary-care patients have minor depression and 10% subsyndromal depression
- The prevalence of major depression among individuals who live in nursing homes is 12–14%, though 17–35% of those in long-term care have minor depression or clinically significant symptoms of depression

George S Alexopoulos. *Lancet*, June 4, 2005

Paziente (XX) di anni 63, giunge alla nostra osservazione in data 27/06/2005 proveniente dalla divisione di Cardiologia dell'Ospedale.

Anamnesi fisiologica e familiare

- Coniugata
- Nessun figlio
- Vive col marito
- Scolarità: diploma
- Menopausa fisiologica (a 52 anni)
- Attività lavorativa principale in passato: impiegata
- Ex fumatrice
- Non beve
- Familiarità per malattie cardiovascolari (madre - IMA), ipercolesterolemia (madre), neoplasie (madre - colon), nessuna per demenze, malattie psichiatriche, diabete mellito.

Anamnesi Patologica Remota

- Nel *1962* episodio depressivo non meglio precisato, trattato con farmaci non definiti (efficaci). Da allora riferito discreto benessere fino a dicembre del *1994*, epoca in cui si verifica altro episodio depressivo. Esegue visita specialistica psichiatrica: “ La signora lamenta uno stato eretistico di fondo con difficoltà di sonno, disturbo depressivo, astenia, ritiro sociale, emicrania muscolotensiva”. Consigliato Liposom forte (fosfatidi diencefalici), Seroxat (paroxetina), Laroxyl gtt (amitriptilina), Tavor 2.5 (lorazepam). Consigliata, inoltre, visita di controllo dopo alcuni mesi.

- Nello stesso periodo inizia terapia con Optalidon (propifenazone + butalbital + caffeina) per l’emicrania.

- Nel corso delle successive visite psichiatriche viene rilevata eutimia. Vengono sospese amitriptilina e paroxetina ed intrapresa terapia con Trittico AC 75 mg (trazodone) 2/3 di cp la sera. Prosegue Tavor 2.5 mg

Anamnesi Patologica Remota

- A Maggio *1998* esegue visita psichiatrica: "Involuzione del tono dell'umore con risvegli anticipati e polarizzazione mattutina della sintomatologia". Inizia paroxetina e prosegue trazodone e lorazepam.

- Durante le successive visite psichiatriche viene confermata la terapia.

- Nel 2002 intervento di osteosintesi per frattura gomito sx riportata in seguito a caduta accidentale.

- Ad Aprile *2003* ricovero presso divisione di Psichiatria dell'Ospedale per episodio di depressione maggiore. Iniziata terapia con Elopram (citalopram), EN (delorazepam); confermato Tavor 2.5. Consigliati colloqui presso Centro Psichiatrico. Durante i successivi controlli (Settembre 2003, Ottobre 2003, Agosto 2004) viene confermata la terapia.

Anamnesi Patologica Remota

- Il *6 Giugno 2005* esegue visita neurologica presso Centro Cefalee: “Emicrania cronica con abuso di Optalidon supposte”. Sospeso il farmaco, prescritta copertura, durante i primi giorni di astinenza (rischio di crisi epilettiche e, con molta probabilità, di un’accentuazione dell’emicrania), con fenobarbital a dosi scalari e indometacina per via rettale.

Anamnesi Patologica Remota

- Il *9 Giugno 2005* episodio di dolore toracico e perdita di coscienza di breve durata. Viene condotta al PS dell'Ospedale e ricoverata presso divisione di Cardiologia per "sospetta sindrome coronarica acuta e sincope". All'ECG onde T negative anteriori, mentre gli enzimi cardiospecifici sono negativi. In relazione al quadro clinico (stato stuporoso, rallentamento ideomotorio, grave stato depressivo), viene trasferita presso divisione di Neurologia dell'Ospedale dove esegue:
  - *TC-encefalo*: non alterazioni focali di rilievo. Sistema ventricolare nei limiti
  - *EEG*: turbe globali dell'elettrobiogenesi cerebrale di grado lieve
  - *Rx torace*: discreta espansione polmonare. Non lesioni pleuroparenchimali focali in atto. Netti profili degli emidiaframmi. Piccolo circolo di compenso. Morfovolumetria cardiaca nei limiti. Aortosclerosi calcifica all'arco
  - *Esami ematici*: NA 121.3→130.5

Dimessa al domicilio con diagnosi di "Alterazione della coscienza e abuso di farmaci in emicrania cronica. Sindrome ansiosa depressiva"

Cause di Iponatriemia

Con ipovolemia

- Perdite extrarenali:
  - Vomito, diarrea, pancreatite, perdite cutanee e respiratorie
- Perdite renali:
  - Diuretici, lesioni renali, ostruzione parziale, acidosi tubulare renale, perdita di sali, iposurrenalismo

Con isovolemia

- Intossicazione da acqua, insufficienza renale, SIADH, ipotiroidismo, malattia di Addison, **Stress/emozioni**, **farmaci**

Con ipervolemia

- Sindrome nefrosica, cirrosi epatica, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale acuta e cronica

Da Harrison. Principi di Medicina Interna

Anamnesi Patologica Prossima

In data *25/6/2005* la paziente viene ricoverata nuovamente in Cardiologia per dubbia toracoalgia e fugace perdita di coscienza.

Durante la degenza ECG sostanzialmente sovrapponibile al precedente (9/6/05). Enzimi cardiospecifici negativi per necrosi. All'*ecocardiogramma* riscontro di acinesia limitata all'apice anteriore settale con normale funzione sistolica globale. Ritenuto, al momento, più opportuno ricovero in reparto di riabilitazione dato lo stato funzionale e il rallentamento della paziente. Consigliato, allorquando permesso dalle condizioni cliniche e dalla collaborazione della paziente, programmare, anche in regime ambulatoriale, scintigrafia miocardica con stress farmacologico (dipiridamolo) per escludere eventuale ischemia.

Viene dimessa in data *27/6/2005* con diagnosi di "Perdita di coscienza in sindrome depressiva. Emicrania cronica. Alterazioni della ripolarizzazione all'ECG di dubbio significato ischemico" e trasferita c/o il nostro reparto per sindrome ipocinetica (grave inabilità alla deambulazione).

Anamnesi farmacologica

Nome commerciale	*Principio attivo*	*Posologia*
Gardenale 100 mg	Fenobarbital	½ cp la sera
Xanax 0.50 mg	Alprazolam	½ cp la mattina
Elopram	Citalopram	12 gocce la sera
Indoxen supp 50 mg	Indometacina	1 al bisogno
Enapren 20 mg	Enalapril	½ cp la sera

ESAME OBIETTIVO ALL'INGRESSO

Cute-mucose: cute normotrofica e normoelastica, sottocutaneo normorappresentato, mucose rosee. **Capo e collo:** collo mobile, non dolente, non dolorabile ai movimenti di flesso-estensione passiva, lingua umidificata. **Apparato linfoghiandolare**: apparentemente indenne. **Cuore:** toni cardiaci ritmici, normofrequenti; pause apparentemente libere. **Torace:** normoespansibile agli atti del respiro. FVT normotrasmesso. Suono chiaro polmonare. MV fisiologico. **Mammella:** n.d.r. **Addome:** esagonale, trattabile, non dolente ne dolorabile alla palpazione superficiale e profonda. Fegato e milza non palpabili. Peristalsi presente. **Apparato urogenitale:** Giordano negativo bilateralmente. **EON**: Pz vigile, *catatonica, con sguardo fisso in avanti, collaborante a tratti* (orientata nel tempo e nello spazio). Tono muscolare nella norma. ROT simmetricamente scattanti ai 4 arti. Mingazzini ai 4 arti negativo. RCP bilaterale. Segno di pronazione AASS negativo. Prove indice-naso e tallone ginocchio negative bilateralmente. Assenti segni di liberazione frontale. 3-oz sw-test negativo.

Epicrisi

Pz di 63 aa, proveniente dalla divisione di Cardiologia dell'Ospedale. Coniugata, nessun figlio, vive col marito.

BI premorboso	100/100
BI ingr	54/100
IADL perse	0/8
CAM	negativa
Tinetti	22/28
FIM	47/126

E' affetta da:

- **Sindrome ipocinetica da allettamento prolungato**
- **Disturbo depressivo in corso di definizione diagnostica**
- **Emicrania cronica**
- **Ipertensione arteriosa stadio I gruppo di rischio B**
- **Esiti di pregressa osteosintesi per frattura gomito sx (2002)**

Epicrisi

All'ingresso paziente catatonica, con sguardo fisso, rivolto in avanti, con deliri di persecuzione (pensa di essere stata portata nel nostro reparto per farla stare peggio e che il personale medico e paramedico le sia ostile e le voglia fare del male), e di colpa; a tratti gestibile e collaborante (orientata nel tempo e nello spazio; non rilevati deficit d'attenzione ne disorganizzazione del pensiero).

PA 140/70 mmHg; FC 90 b/min, ritmica; SO2 99%; Peso Kg 45.5

ECG: RS; FC 89 b/m; PQ 0.14''; asse elettrico regolare; onde T negative in I, aVL, V2, V3, V4, V5, V6.

OD] **-Disturbo depressivo maggiore con manifestazioni catatoniche e psicotiche**
-Allettamento prolungato secondario

- Obiettivi clinici:
  - Rivalutazione diagnostico-terapia dei sintomi depressivi e dell'emicrania
  - Approfondimento diagnostico recenti episodi di toracoalgia e perdita di coscienza
  - Rivalutazione terapia in atto

- Obiettivi riabilitativi:
  - Svezzamento dal letto
  - Autonomia nei passaggi posturali (BI 15→3)
  - Autonomia nel cammino (BI 15→0)

®: - Esami ematici di routine
- Ormoni tiroidei
- Dosaggio ematico fenobarbital
- Rx-torace

Terapia instaurata all'ingresso

Nome commerciale	*Principio attivo*	*Posologia*
• Gardenale 100 mg	Fenobarbital	½ cp la sera
• Xanax 0.50 mg	Alprazolam	½ cp la mattina
• Elopram	Citalopram	12 gocce la sera
• Laevolac	Lattulosio	20 ml x 2
• Enapren 20 mg	Enalapril	½ cp la sera

DIARIO CLINICO

- **27/6/05 (1° giorno)**: oppositiva durante l'igiene personale. Vuole rimanere sempre a letto. Spesso non disponibile al colloquio. Si fa imboccare durante i pasti principali.

- **28/6/05 (2° giorno)**: notte riposata. Oppositiva durante l'igiene personale, nella quale necessita ancora di aiuto, cosi come nell'alimentazione. Tende a rimanere sempre a letto. Inizia FKT (rieducazione ai passaggi posturali e deambulazione con un operatore).

  CES-D = 38/60

  D] Disturbo depressivo maggiore con manifestazioni catatoniche e psicotiche

  Incrementata posologia *citalopram* (cp)

  Consulenza cardiologica: visto il tracciato ECG, da confrontare con i precedenti, e lettera di dimissione dal reparto di Cardiologia, dove si evince presenza di zona apicale anteriore acinetica all'eco, si pone il dubbio di pregressa necrosi antero-laterale non Q, meritevole di studio coronarografico.

ESAMI EMATICI

Esame	Ingresso			Valori normali
GB	7.75		10^3/ul	4.00-9.00
GR	4.20		10^6/ul	4.00-5.50
Ht	38.2		%	38.0-50.0
Hb	12.9		g/dl	11.5-14.5
MCV	90.7		Fl	80.0-95.0
PLT	329		10^3/ul	150-400
Neutrofili	74.3		% * 10^3/ul	40.0-75.0
Linfociti	17.8		% * 10^3/ul	0.80-4.00
Monociti	5.7		% * 10^3/ul	0.0-12.0
Eosinofili	1.7		% * 10^3/ul	0.0-2.5
Basofili	0.5		% * 10^3/ul	0.0-0.54
VES	6		mm/1° ora	0-20
PCR	0.7		mg/dl	0.0-1.0
Azotemia	37		mg/dl	10-50
Creatinina	0.57		mg/dl	0.5-1.2
Ac. Urico	1.77		mg/dl	1.5-7.0
Na	**132**		Mmol/L	136-146
K	4.1		Mmol/L	3.5-5.10
Cl	98		Mmol/L	98-108
Glicemia	101		mg/dl	60-110
Colesterolo tot	**234**		mg/dl	120-200
Trigliceridi	69		mg/dl	40-160
GOT	33		U/L	0-40
GPT	**61**		U/L	0-40
Fosfatasi alc	256		U/L	90-270
γGT	163		UI/L	5-30
Bilirubina tot	0.62		mg/dl	0-1.2
PT (INR)	0.93			0.9-1.1
proteine tot	6.3		g/dl	6.2-8.2
albumina	**53.2 (3.2g)**		%	55.1-66.1
α1	4		%	1.7-3.3
α2	16.9		%	8.2-13-0
β	15.1		%	9.5-15-0
γ	10.8		%	10.3-18.3
TSH	1.19		MicroUI/ml	0.35-4.94
Sideremia	69		microg/dl	70-150
Transferrina	246		Mg/dl	200-350
Ferritinemia	23		Ng/ml	15-400

DIARIO CLINICO

- **29/6/05 (3° giorno)**: paziente ancora apatica, tende a stare sempre a letto. Stimolata l'autonomia nell'igiene personale e nell'alimentazione. Presa visione di ECG del 10/04/2003: RS, FC 110 b/m; PQ 0.14''. Asse elettrico regolare. (tracciato differente rispetto a quelli recedenti).

- **30/6/05 (4° giorno)**: tono dell'umore ancora gravemente depresso con idee deliranti.

Ormoni tiroidei e fenobarbital: nella norma.

Rx torace: non lesioni pleuro parenchimali in atto.

Iniziata terapia con *risperidone* (0.25cc x 2), sospesi fenobarbital e alprazolam.

DIARIO CLINICO

- **1/7/05 (5° giorno)**: ha riposato durante la notte. E' più collaborante nell'igiene personale e si alimenta da sola, tranne quando è presente il marito, al quale viene chiesto di non aiutarla. Scende dal letto più frequentemente durante la giornata. E' autonoma sia nei passaggi posturali che nel cammino, nel quale non è ancora del tutto sicura. Più collaborante anche durante la seduta FKT. Modificato programma riabilitativo (2 trattamenti di cui 1, individuale, al mattino, ed uno, di gruppo, nel pomeriggio).

- **Dal 2 all'8/7/05 (6-12° giorno)**: graduale netto miglioramento clinico-funzionale.

  ® Holter ECG

DIARIO CLINICO

- **9/7/05 (13° giorno)** ore 21.30: paziente sudata, angosciata, agitata, riferisce di aver appena avuto un incubo. Chiede ripetutamente terapia ansiolitica in quanto riferisce inquietudine interna con sensazione di costrizione ed oppressione toracica e dispnea. PA 120/80 mmHg; FC 108 b/m, ritmica. ECG sostanzialmente sovrapponibile a quello dell'ingresso. Tranquillizzata verbalmente, somministrato placebo con beneficio.

- **10/7/05 (14° giorno)**: paziente sempre agitata, tende a rimanere a letto.

- **11/7/05 (15° giorno)**: paziente sempre molto ansiosa, tremante. Alvo chiuso da tre giorni. Rifiuta microclisma. Si somministra una cp di alprazolam 0.50 mg e una supposta di glicerina; incrementata posologia del risperidone. Nel pomeriggio alvo libero, la paziente si tranquillizza.

  - *Holter ECG*: ritmo di base sinusale costantemente tachicardico, con fc media di circa 99 batt/min. Non aritmie ipo-ipercinetiche, ripolarizzazione senza alterazioni di significato ischemico acuto. Non sintomi segnalati.

- **12/7/05 (16° giorno)**: durante la notte confabulante nel sonno. In mattinata agitata. Somministrato alprazolam.

  – Ore 22:00. paziente nuovamente molto agitata, con tremori agli arti superiori, capo e palpebre; orientata nel T/S. Somministrato alprazolam.

  – Ore 23:00. La paziente viene trovata vicino alla finestra (aperta); dice di voler guardare la gente sui tetti delle case. Rimessa a letto.

  – Ore 23:30. Trovata accanto al letto della vicina, alla quale chiede dove si trova il bagno. Vede un bambino sul soffitto e parla con gente presente nella stanza.

DIARIO CLINICO

- **13/7/05 (17° giorno)**: ore 4:00. Apre la finestra della stanza. Rimessa a letto; non riposa più.

  – Più tranquilla nel corso della mattinata. Alvo chiuso da due giorni. Eseguito microclisma con beneficio. Nel pomeriggio episodio di allucinazioni visive (vede delle immagini in televisione, spenta); comunque gestibile.
  – Ore 20.45: trovata nel corridoio con il cuscino tra le mani, cerca il proprio letto.
  – Ore 21:00. Paziente con allucinazioni visive (vede il marito e la zia in stanza), cerca il telecomando sotto il letto.
  – Ore 22:00. Lamenta addominalgie, prevalentemente in ipocondrio dx. Si somministra 1 fl di Ketorolac da 30 mg e ranitidina 150 mg 1 cp con beneficio.
  – Ore 22:45. Paziente ansiosa. Si somministra ½ cp di alprazolam senza beneficio.
  – Ne corso della notte affaccendata con le lenzuola, ride da sola.

DIARIO CLINICO

- **14/7/05 (18° giorno)**: paziente tranquilla, orientata nel tempo e nello spazio. Alvo libero. TC 37.1G°. Lamenta grave stranguria.

® Esami ematici
Urinocoltura

- **15/7/05 (19° giorno)**: notte riposata. Eseguito prelievo ematico e urinario. Inizia antibiotico per os (sulfametossazolo+trimetoprim)

  – Nel pomeriggio allucinazioni visive e deliri.

  – Durante la notte ansiosa, con nicturia e stranguria.

DIARIO CLINICO

- **16-26/7/05 (20-29° giorno)**: graduale riduzione della stranguria fino alla regressione. Paziente sempre più gestibile. Netto miglioramento delle condizioni cliniche generali. Non più episodi di allucinazioni ne deliri.

  – *Urinocoltura* (19/7/05): positiva per E. Coli

  D] IVU

  Proseguita terapia antibiotica

  – *Test da sforzo* (25/07/2005): test negativo per insufficienza coronarica acuta. La pseudonormalizzazione dell'onda T durante sforzo potrebbe essere indice indiretto di coronaropatia.

  Presi contatti telefonici con i colleghi cardiologi per scintigrafia miocardica (che eseguirà il 24/8/2005).

- **26/7/05 (30° giorno)**: dimessa

DIAGNOSI ALLA DIMISSIONE

- **Disturbo depressivo maggiore, ricorrente con manifestazioni catatoniche e psicotiche**
- **Sindrome ipocinetica da allettamento prolungato secondaria**
- **Emicrania cronica anamnestica**
- **Ipertensione arteriosa stadio I gruppo di rischio B**
- **Ipercolesterolemia**
- **Infezione delle vie urinarie intercorrente**
- **Esiti di pregressa osteosintesi per frattura gomito sx (2002)**

TERAPIA IN CORSO ALLA DIMISSIONE

Nome commerciale	*Principio attivo*	*Posologia*
• Risperdal	*Risperidone*	0.25 cc x 3
• Elopram 20	Citalopram	1 cp x 2
• Xanax 0.50 mg	Alprazolam	½+1+1 cp
• Tiklid	Ticlopidina	1 cp x 2
• Enapren 20 mg	Enalapril	½ cp
• Sinvastin 40	Simvastatina	1 cp

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

BARTHEL INDEX	54→100/100
IADL perse	0/8
Tinetti	22→27/28
FIM	47→91/126
CES-D	38/60
CAM	Negativa → Negativa

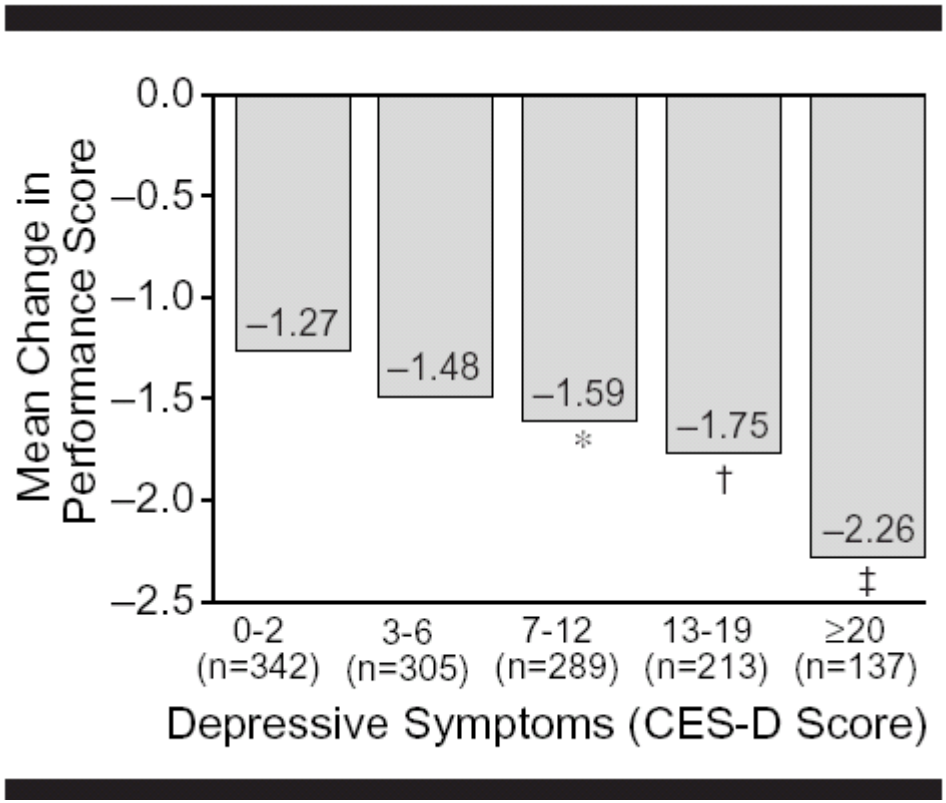
18/08/2005

- Paziente in discrete condizioni generali
- Autonoma in tutte le B-IADL
- Discreto tono dell'umore
- Non più episodi di delirio ne di allucinazione
- In attesa di scintigrafia miocardica

Sommario

- Depressione e:
  - disabilità
  - malattie cardiovascolari
  - farmaci
- Depressione vs delirium
- Diagnosi
- Terapia

Depressive Symptoms and Physical Decline in Community-Dwelling Older Persons



Adjusted mean change in physical performance score (1992-1988) according to level of depressive symptoms. Mean change in performance score is adjusted for baseline performance score, age, sex, education, marital status, cigarette smoking, alcohol use, blood pressure, body mass index, and presence of coronary heart disease, stroke, diabetes, cancer, lung disease, and arthritis. Asterisk indicates *P<.10; dagger, P<.05; double dagger, P<.001. P for trend = .001. P values indicate statistically significant differences in mean change in performance score when compared with the lowest level of depressive symptoms (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale [CES-D] score of 0-2).*

Brenda W.J.H. Pennix et al, *JAMA*, 1998

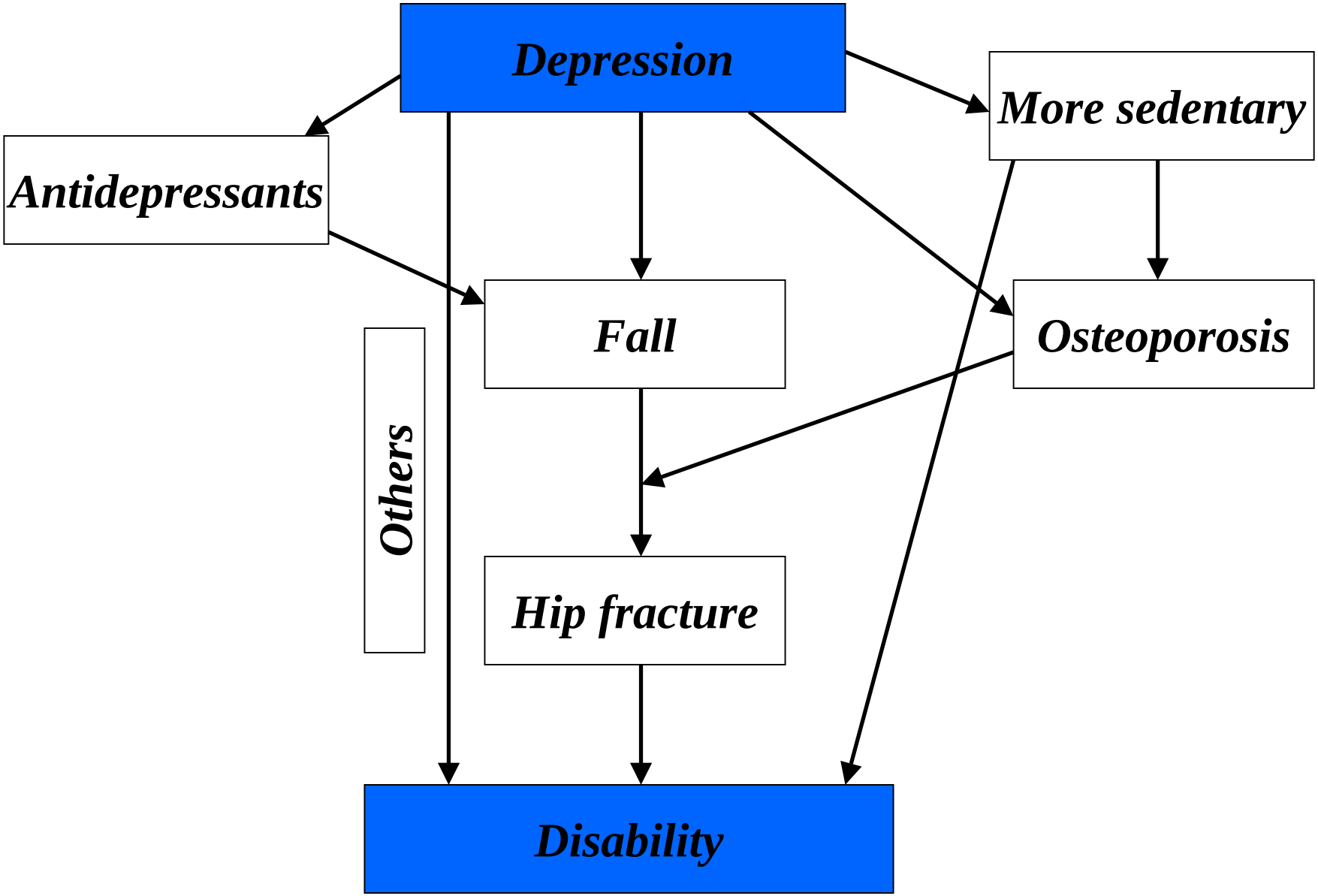
Depression and Osteoporosis

Depression is associated with a **decrease in bone mineral density** in people aged 65 years or older.

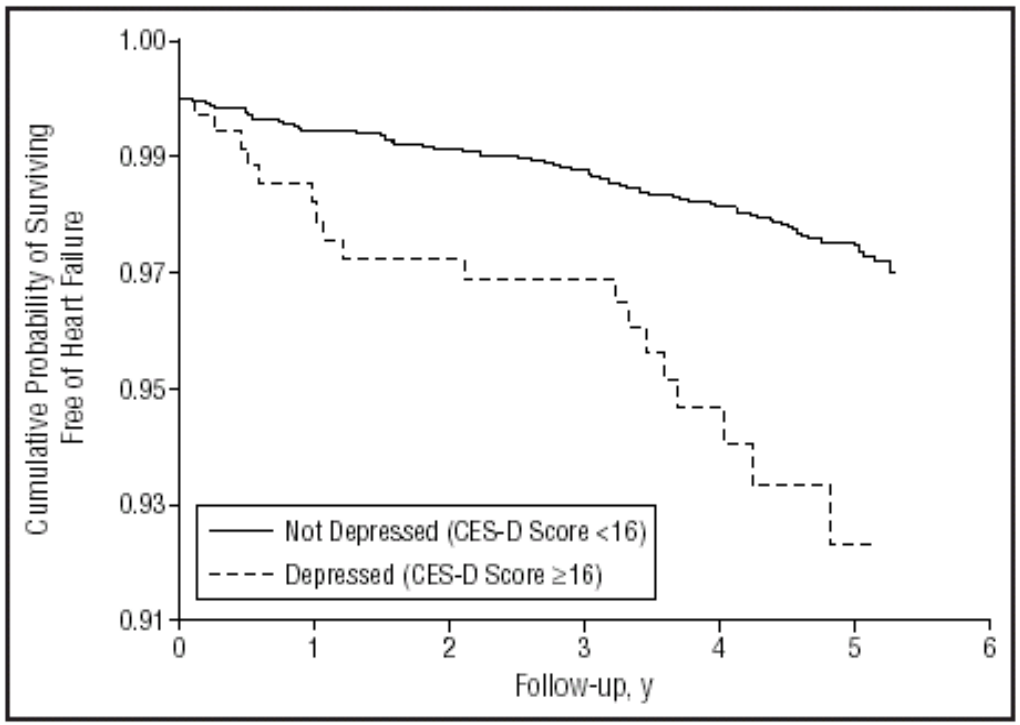
Hypothesis:

- Osteoporosis may result from an *increased production of glucocorticoids* occurring in depressed subjects
- Older patients with depression have higher levels of the cytokine interleukin 6, indicating *increased inflammatory activity*, which may be linked to increased bone resorption
- depressed individuals with psychomotor retardation are *more sedentary*, loading their skeletons less and therefore having higher levels of bone resorption

JAGS, 2001


Depression
More sedentary
Antidepressants
Fall
Osteoporosis
Others
Hip fracture
Disability

Depression and risk of Heart Failure among older persons



Adjusted survival curves showing the probability of surviving free of heart failure (nonfatal or fatal) according to baseline score on the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). Curves are adjusted for age; sex; race; history of myocardial infarction, diabetes, or angina; blood pressure; cholesterol levels; electrocardiographic abnormalities; disability; smoking; and Systolic Hypertension and the Elderly Program treatment status.

J Abramson et al. *Arch Intern Med*, 2001

Depression and major outcomes in older patients with heart failure

Renzo Rozzini, MD, Tony Sabatini, MD, Giovanni B Frisoni, MD, Marco Trabucchi, MD

Arch Int Med, 2002; 162: 362-363

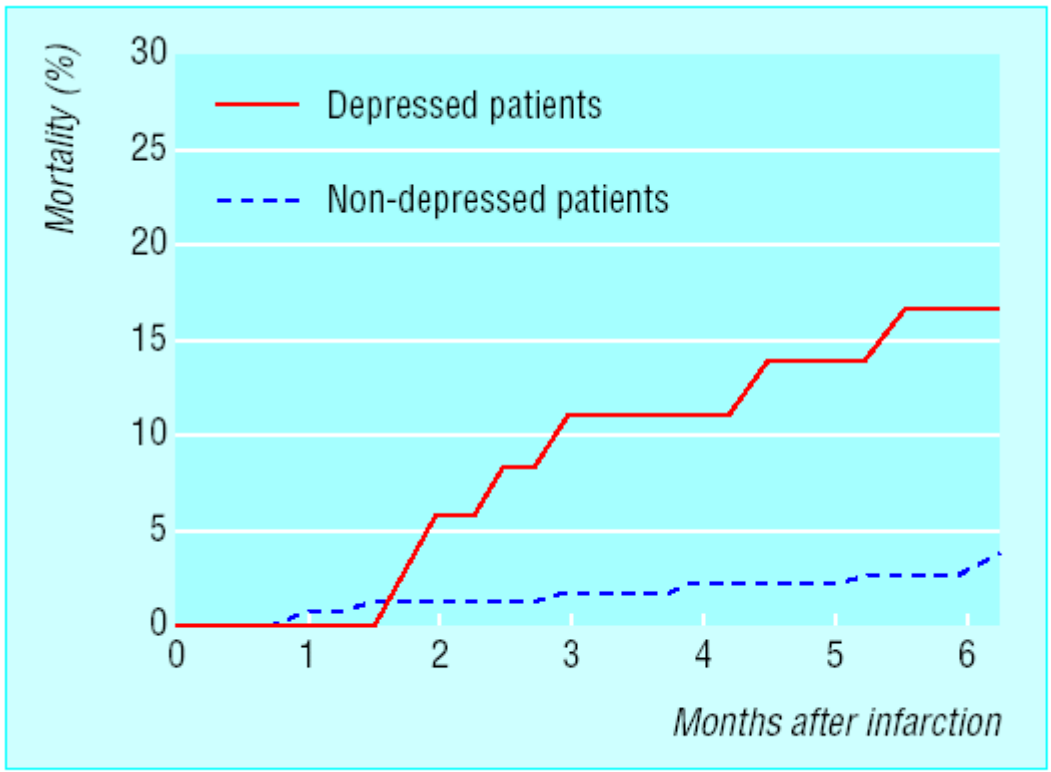
Mortality in patients with neither HF nor depression was 4%; in patients without HF and with depression, 7%; in patients with HF and without depression ,15%; and in those with both HF and depression, 21% (differential survival on long rank test, P<.01). In the same groups, the rate of **re-hospitalization** was 35%, 38%, 44%, and 67%, respectively (chi-square test, P<.01).

Coronary artery disease and depression

- Relative risk for myocardial infarction in patients with depressive symptoms versus non-depressive patients within the same cohort ranged from 1.5 (95% CI 1.0–2.3) to 4.5 (95% CI 1.7–12.4)

- In patients following acute myocardial infarction, up to 25% had severe, often recurrent major depression, while 27–65% manifested symptoms diagnostic of either major or minor depression

Michael J. Zellweger et al.*European Heart Journal*, 2003



The association between depression and mortality after myocardial infarction

Robert Peverel et al. *BMJ*, 2002

Depression and 1-year prognosis in unstable angina

Lesperance F, Frasure Smith N, Juneau M et al. Arch Intern Med. 2000

Possible mechanisms that mediate the effect of depression on cardiovascular outcomes

Possible mechanisms that mediate the effect of depression on cardiovascular outcomes

- **Abnormal platelet function**

Influence of Serotonin-Transporter-Linked Promoter Region Polymorphism on Platelet Activation in Geriatric Depression

Ellen M. Whyte, M.D.
Bruce G. Pollock, M.D., Ph.D.
William R. Wagner, Ph.D.
Benoit H. Mulsant, M.D.
Robert E. Ferrell, Ph.D.
Sati Mazumdar, Ph.D.
Charles F. Reynolds III, M.D.

Objective: Depression has been associated with increased platelet activation. Variations in the serotonin-transporter-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism may influence the degree of activation. The authors examined the association among depression, platelet activation, and 5-HTTLPR genotype.

Method: Elderly subjects with (N=61) and without (N=12) major depression were assessed for cognitive impairment, cardiovascular disease, and two indices of platelet activation. The depressed subjects were genotyped for the 5-HTTLPR polymorphism.

Results: The depressed subjects were older, were more cognitively impaired, and had higher platelet factor 4 and β-thromboglobulin levels; cardiovascular disease was minimal in both groups. In the depressed group, subjects with the 5-HTTLPR *l/l* genotype had significantly higher platelet factor 4 and β-thromboglobulin levels.

Conclusions: Platelet activation is increased in elderly depressed patients, especially those with the 5-HTTLPR *l/l* genotype. This finding suggests how genetic differences may influence cardiovascular mortality in depressed patients with ischemic heart disease.

(Am J Psychiatry 2001; 158:2074–2076)

Possible mechanisms that mediate the effect of depression on cardiovascular outcomes

- Abnormal platelet function
- **Promoting the development of atherosclerosis**

Atherosclerosis and Depression

Table 3. Relationship Between Coronary Calcifications and Depression Expressed as Odds Ratio*

Atherosclerosis Measure	Controls,† No.	Subthreshold Depressive Symptoms†			Depressive Disorders†		
		No.	Odds Ratio	95% CI	No.	Odds Ratio	95% CI
Coronary calcification							
0-100	865	20	1.0	Reference	9	1.0	Reference
101-500	463	13	1.10	0.53-2.30	11	2.45	0.98-6.13
>500	511	12	0.96	0.43-2.16	16	3.89	1.55-9.77

Henning Tiemeier et al, *Arch Gen Psychiatry*, Apr 2004

Possible mechanisms that mediate the effect of depression on cardiovascular outcomes

- Abnormal platelet function
- Promoting the development of atherosclerosis
- **Decreasing heart rate variability**

Depression and decreasing heart rate variability (HRV)

- Patients with mood disorders such as depression have an imbalance in cardiac autonomic tone with excessive sympathetic excitation, which again results in decreased HRV. Alterations in HRV may have substantial clinical implications:
  - accelerated development of atherosclerotic CAD
  - strong predictor of ventricular arrhythmias
  - increased cardiac mortality

Chin K. Kim et al, *Arch Int Med*, June 13 2005

Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction

CONCLUSIONS: Depression while in the hospital *after an MI* is a significant predictor of 18-month post-MI cardiac mortality. Depression also significantly improves a risk-stratification model based on traditional post-MI risks, including previous MI, Killip class, and PVCs*. Furthermore, the risk associated with depression is greatest among patients with > or = 10 PVCs per hour. This result is compatible with the literature suggesting ***an arrhythmic mechanism as the link between psychological factors and sudden cardiac death*** and underscores the importance of developing screening and treatment programs for post-MI depression

* ***Premature ventricular contractions***

Possible mechanisms that mediate the effect of depression on cardiovascular outcomes

- Abnormal platelet function
- Promoting the development of atherosclerosis
- Decreasing heart rate variability
- **Setting the stage for the assumption of unhealthy lifestyles**

Depression and Adverse Drug Reactions among Hospitalized Older Adults

Table 2. Depression and Risk of ADRs

	ADRs, No. (%) of Patients	OR (95% CI)	
		Unadjusted	Adjusted*
All patients			
Nondepressed (n = 1771)	82 (4.6)	Reference	Reference
Depressed (n = 1363)	101 (7.4)	1.65 (1.22-2.23)	1.58 (1.14-2.20)
P value	.001	.001	.006
Men			
Nondepressed (n = 1081)	48 (4.4)	Reference	Reference
Depressed (n = 623)	37 (5.9)	1.36 (0.88-2.11)	1.38 (0.85-2.34)
P value	.17	.17	.19
Women			
Nondepressed (n = 690)	34 (4.9)	Reference	Reference
Depressed (n = 740)	64 (8.6)	1.83 (1.19-2.81)	1.85 (1.16-2.95)
P value	.005	.006	.01

Abbreviations: ADR, adverse drug reaction; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*Adjusted for age; sex; living alone; activities of daily living disability; cognitive impairment; education; alcohol use; Charlson Comorbidity Index; congestive heart failure; diabetes mellitus; cerebrovascular disease; chronic obstructive pulmonary disease; neoplasm; number of drugs taken during hospital stay; use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, digoxin, nitrates, benzodiazepines, corticosteroids, insulin, and antidepressants; and length of hospital stay.

Onder et al. *Arch Intern Med*, 2003

Depression and Adverse Drug Reactions among Hospitalized Older Adults

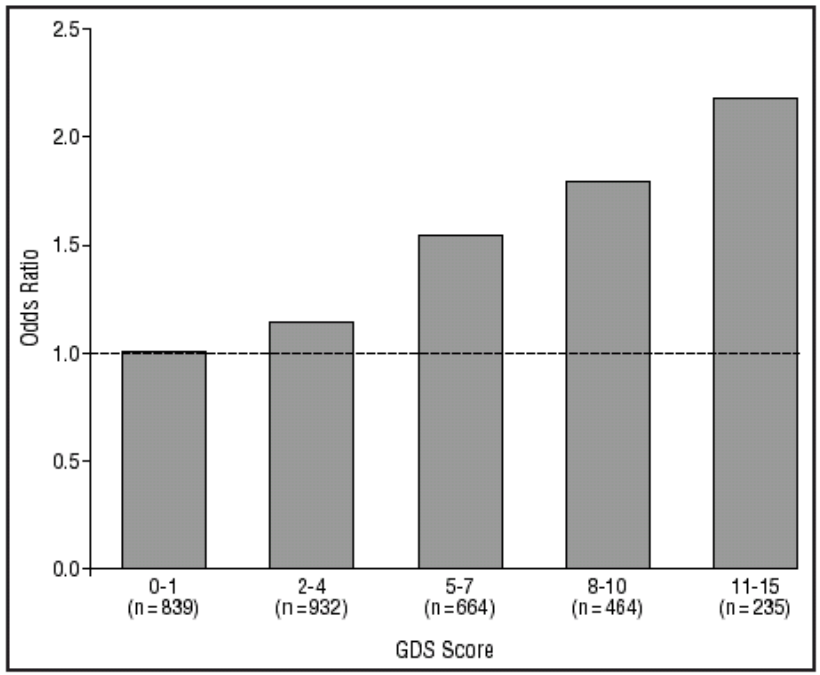


Figure 2. Odds ratios of adverse drug reactions according to Geriatric Depression Scale (GDS) scores (GDS score 0-1 is the reference group). The analysis was adjusted for age; sex; living alone; activities of daily living disability; cognitive impairment; education; alcohol use; Charlson Comorbidity Index; congestive heart failure; diabetes mellitus; cerebrovascular disease; chronic obstructive pulmonary disease; neoplasm; number of drugs taken during the hospital stay; use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, digoxin, nitrates, benzodiazepines, corticosteroids, insulin, and antidepressants; and length of hospital stay. $P=.002$ for linear trend.

Onder et al. *Arch Intern Med*, 2003

Depressione vs Delirium

Table 3 Predisposing factors in delirium[30]

Older age
Male sex
Visual impairment
Presence of dementia
Severity of dementia
Depression
Functional dependence
Immobility
Hip fracture
Dehydration
Alcoholism
Severity of physical illness
Stroke
Metabolic abnormalities

Table 4 Precipitating factors in delirium[30]

Narcotics
Severe acute illness
Urinary tract infection
Hyponatraemia
Hypoxaemia
Shock
Anaemia
Pain
Physical restraint
Bladder catheter use
Iatrogenic event
Orthopaedic surgery
Cardiac surgery
Duration of cardiopulmonary bypass
Non-cardiac surgery
Intensive care unit admission
High number of hospital procedures

Only independent associations are listed.

Burns et al. *JNNP*, February 2004

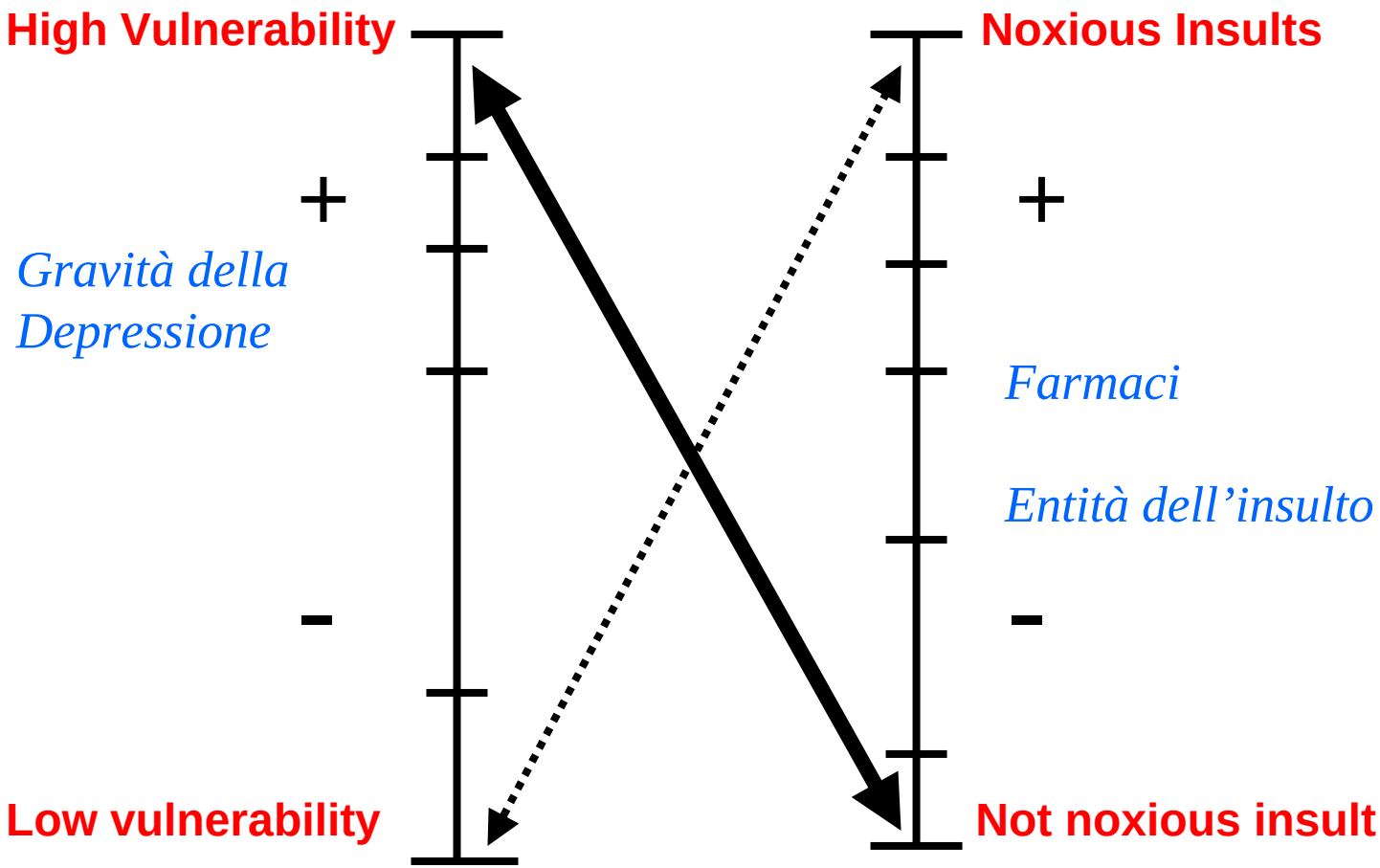
Differential diagnosis of delirium

	Diagnosis			
	Delirium	Dementia	Depression	Schizophrenia
Onset	Acute	Insidious	Variable	Variable
Course	Fluctuating	Steadily progressive	Diurnal variation	Variable
Consciousness and orientation	Clouded; disoriented	Clear until late stages	Generally unimpaired	Unimpaired but patient may be perplexed in acute stage
Attention and memory	Poor short term memory; inattention	Poor short term memory without marked inattention	Poor attention but memory intact	Poor attention but memory intact
Psychosis present?	Common (psychotic ideas are fleeting and simple in content)	Less common	Occurs in small number (psychotic symptoms are complex and in keeping with prevailing mood)	Frequent (psychotic symptoms are complex and often paranoid)
Electroencephalogram	Abnormal in 80-90%; generalised diffuse slowing in 80%	Abnormal in 80-90%; generalised diffuse slowing in 80%	Generally normal	Generally normal

David J Meagher. *BMJ* 2001

Predisposing Factors/Vulnerability

Precipitating Factors/Insults



Diagnosis of depression

Reasons why depression is missed

- Difficulty distinguishing psychological symptoms of depression, such as sadness and loss of interest, from a "realistic" response to stressful physical illness
- Confusion over whether physical symptoms of depression are due to an underlying medical condition
- Negative attitudes to diagnosis of depression
- Unsuitability of clinical setting for discussion of personal and emotional matters
- Patients' unwillingness to report symptoms of depression

Robert Peverel et al. *BMJ*, 2002

Recognition of depression in primary care and general hospital settings

- Screening should be undertaken in primary care and general hospital settings for depression in high-risk groups – for example, those with a *past history of depression*, *significant physical llnesses causing disability*, or other mental health problems, such as *dementia*

- Screening for depression should include the use of at least two questions concerning mood and interest, such as:
  - *"During the last month, have you often been bothered by feeling down, depressed or hopeless?"*
  - *"During the last month, have you often been bothered by having little interest or pleasure in doing things?"*

Management of depression in primary and secondary care.
National clinical Practice Guideline N 23
National Institute for Clinical Excellence

Treatment of depression

Table 3. Consensus Treatments of Late-Life Depression

Diagnosis	Treatment
Major depression	SSRIs plus psychotherapy. Citalopram (20–30 mg) first choice, followed by sertraline (50–100 mg) and paroxetine (20–30 mg); 1-y continued therapy if treatment successful; ECT if the depression is severe and unresponsive to antidepressant medications
Unipolar psychotic major depression	SSRIs plus an antipsychotic agent (risperidone and olanzapine); move quickly to ECT if therapy not effective
Dysthymic disorder	SSRIs plus psychotherapy
Minor depression	Education plus watchful waiting for depression lasting <2 wk; SSRIs plus psychotherapy if symptoms persist

Note: From Alexopoulos et al. (239). SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; ECT = electroconvulsive therapy.

Blazer et al. *Journal of Gerontology*, 2003

Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis

- Escitalopram is an effective, well-tolerated treatment for major depressive disorder
- There is a significant difference in response between escitalopram and citalopram (56 vs. 41%, respectively, $p = 0.007$)
- Symptom improvement in patients treated with escitalopram has been shown to be rapid

Llorca et al. *JAGS*, March 2005

Pharmacological management of psychotic depression

For patients with psychotic depression, augmenting the current treatment plan with ***antipsychotic medication*** should be considered

Management of depression in primary and secondary care.
National clinical Practice Guideline N 23
National Institute for Clinical Excellence

Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction

Results: During a mean follow-up of 29 months, 457 fatal and nonfatal cardiovascular events occurred. The risk of death or recurrent MI was significantly lower in patients taking selective serotonin reuptake inhibitors (adjusted hazard ratio [HR], 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.38-0.84), as were the risk of all-cause mortality (adjusted HR, 0.59; 95% CI, 0.37-0.96) and recurrent MI (adjusted HR, 0.53; 95% CI, 0.32-0.90), compared with patients who did not use selective serotonin reuptake inhibitors. For patients taking non–selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, the comparable HRs (95% CIs) were 0.72 (0.44-1.18), 0.64 (0.34-1.22), and 0.73 (0.38-1.38) for risk of death or recurrent MI, all-cause mortality, or recurrent MI, respectively, compared with nonusers.

Conclusions: *Use of selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients who experience an acute MI might reduce subsequent cardiovascular morbidity and mortality.*

C.Barr Taylor et al. *Arch Gen Psychiatry*, July 2005

Recurrent depression and Relapse prevention

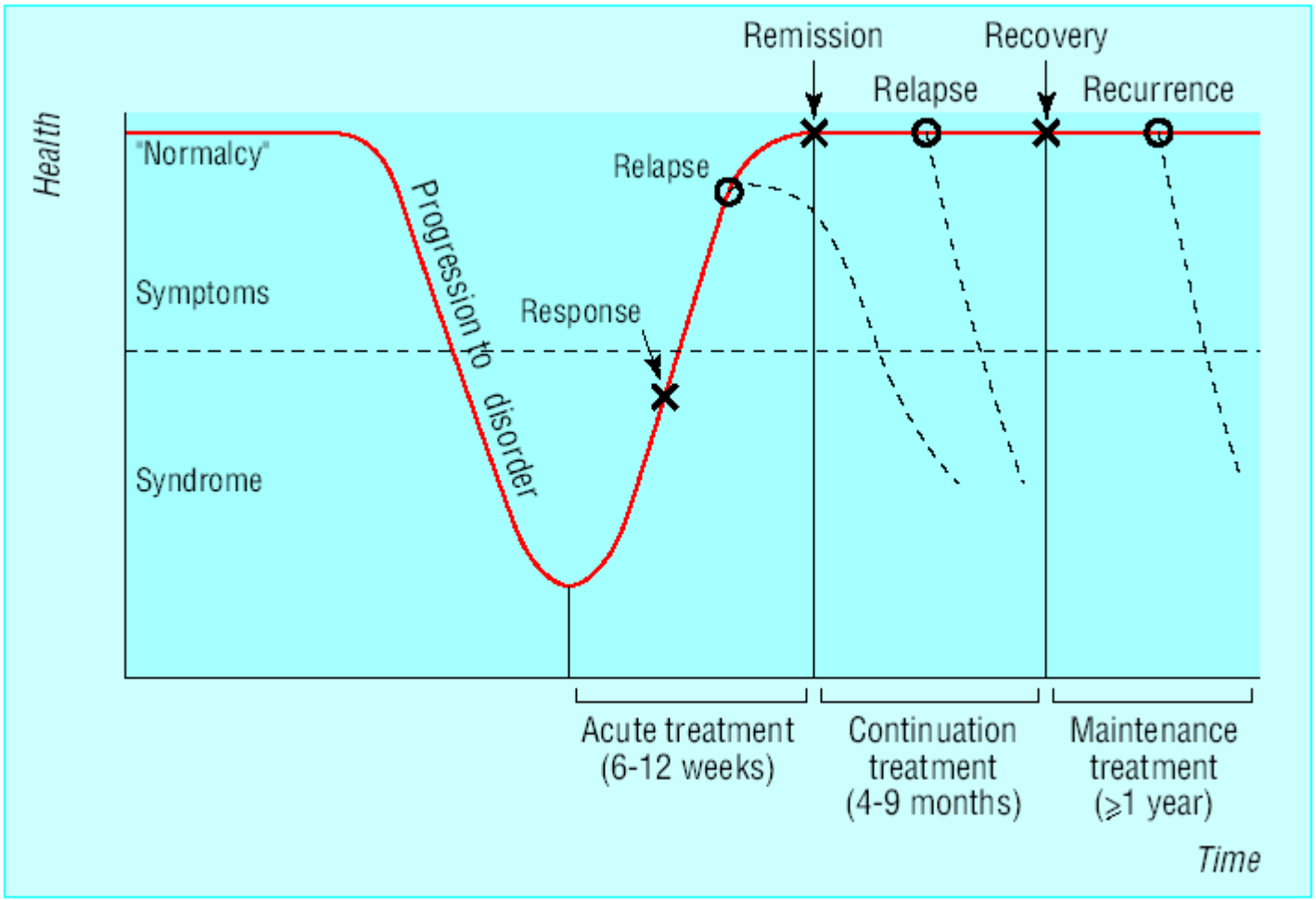


Chart of clinical course indicating remission, recovery, and relapse

Robert Peverel et al. *BMJ*, 2002

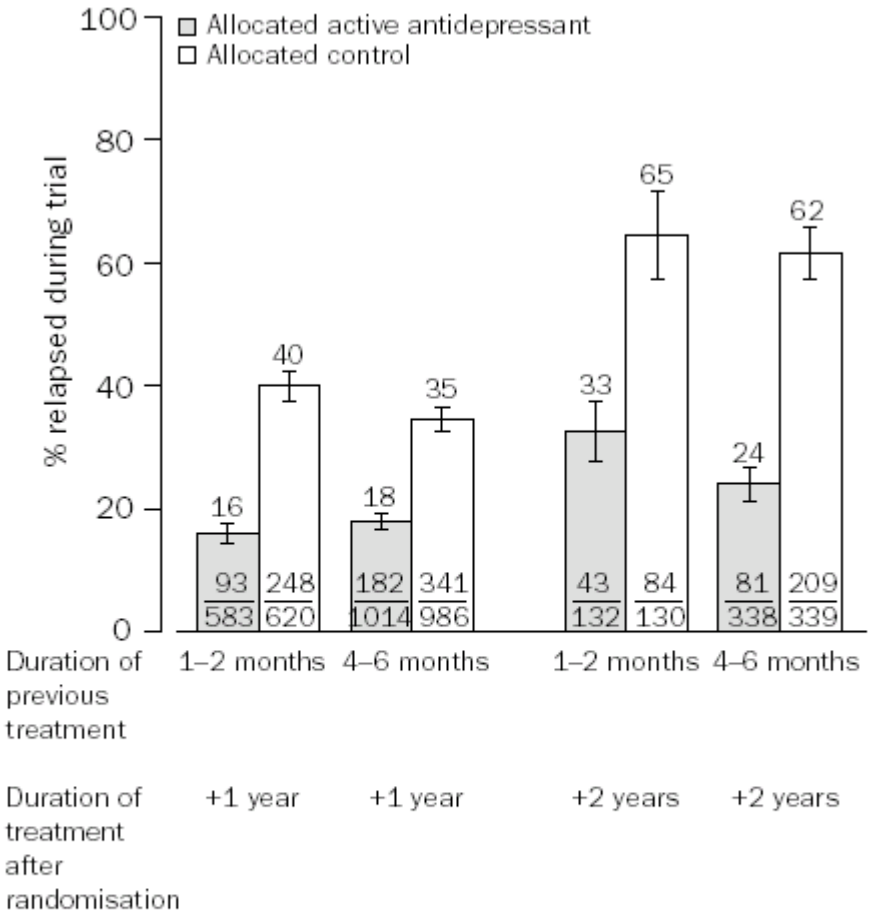


Figure 4: **Relapse rates after 1 or 2 years' prolongation of antidepressant treatment in patients already treated for 1–2 or 4–6 months after an acute episode of depression**

John R Geddes et al. *Lancet* 2003

For maintenance, antidepressants should be used at the same doses as for treatment

George S Alexopoulos. *Lancet*, June 4, 2005

Maintenance treatment (1)

- First episode → 1+ year of continual therapy
- Two episodes → 2+ years of continual therapy
- Three or more episodes → 3+ years of continual therapy

Blazer et al. *Journal of Gerontology*, 2003

Maintenance treatment (2)

- In patients with psychotic depression who achieve remission after treatment with an antidepressant and an antipsychotic, the general recommendation is that the antipsychotic drug be continued for 6 months

- For patients who do not respond to antidepressants but for whom electroconvulsive therapy was effective, continuation or maintenance therapy should consist of an antidepressant not yet tried by the patient and a mood stabiliser. Continuation or maintenance electroconvulsive therapy is another option

George S Alexopoulos. *Lancet*, June 4, 2005

Conclusion

You ought not to attempt to cure the body without the soul. The cure of many diseases is unknown to physicians because they disregard the whole

Hippocrates