Antidepresivos y deterioro cognitivo en el anciano

L.M. Guerra-Cazorla^b, L. Sánchez-Pastor^a, M. Navío-Acosta^a, L.F. Agüera-Ortiz^a

Introducción. La asociación entre clínica depresiva y deterioro cognitivo en ancianos parece cada vez más clara. En relación con este hecho es necesario un estudio más detenido en cuanto al efecto del tratamiento antidepresivo en la cognición. **Objetivo.** Realizar una revisión de la bibliografía en relación con los diferentes tratamientos antidepresivos y sus efectos sobre la cognición. **Desarrollo.** Los estudios realizados sobre el efecto de los fármacos antidepresivos en la cognición tienen una serie de limitaciones. Por un lado, existe la dificultad para diferenciar la mejoría de la función cognitiva derivada de la mejoría de la propia clínica depresiva producida por el tratamiento. Por otro lado, hay una gran variedad de tratamientos antidepresivos, con diferentes mecanismos de acción, que exigen estudios concretos separados y de cada molécula. Del mismo modo existen diferentes áreas cognitivas a estudiar sobre las que pueden actuar los diversos tratamientos. Además, es limitado el número de estudios realizados acerca de los efectos de la administración de medicación antidepresiva a largo plazo sobre la cognición. **Conclusiones.** Los antidepresivos son los fármacos más utilizados en ancianos que padecen clínica afectiva con o sin síntomas cognitivos. Si bien se ha probado la eficacia en cuanto a la clínica afectiva, los resultados respecto al deterioro cognitivo son heterogéneos. Sin embargo, los estudios sugieren que ciertos antidepresivos presentan eficacia respecto a la clínica cognitiva.

Palabras clave. Ancianos. Antidepresivos. Cognición. Demencia. Depresión. Deterioro cognitivo.

Antidepressants and cognitive impairment in the elderly

Introduction. It seems to be increasingly clearer that there is an association between a clinical picture of depression and cognitive impairment in the elderly. In connection with this fact, more detailed studies are required on the effects that

treatment with antidepressants can have on cognition. Aim. To review the literature dealing with the different treatments with antidepressants and their effects on cognition. Development. The studies conducted so far on the effect of antidepressant drugs on cognition have a series of limitations. On the one hand, there is the difficulty involved in singling out the improved cognitive functioning as a result of improvements in the actual depressive condition produced by the treatment. On the other hand, there is a wide range of antidepressant treatments, with different mechanisms of action, which require specific studies that are conducted separately and for each molecule. Similarly, it is also necessary to study a number of cognitive areas which the different treatments can act upon. Furthermore, few studies have been carried out to examine the effects that long-term administration of antidepressant drugs can have on cognition. Conclusions. Antidepressants are the most widely used drugs in cases of elderly persons who suffer from emotional conditions with or without cognitive symptoms. Although effectiveness has been proved in relation to the emotional symptoms, findings with regard to cognitive impairment are heterogeneous. Nevertheless, studies carried out to date suggest that certain antidepressants are effective as regards the cognitive clinical picture.

Key words. Antidepressants. Cognition. Cognitive impairment. Dementia. Depression. Elderly.

Introducción

En la práctica clínica no es infrecuente encontrar asociados cuadros de depresión y deterioro cognitivo en personas de edad avanzada. Los antidepresivos son los fármacos utilizados en el tratamiento de los cuadros depresivos en ancianos, lo que hace necesario un estudio más profundo respecto a sus efectos sobre la cognición.

^a Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

^b Servicio de Psiquiatría. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España.

Correspondencia

Dr. Luis F. Agüera Ortiz. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km 5,4. E-28041 Madrid.

E-mail

luis@aguera.es

En el presente trabajo se realiza una revisión de la bibliografía en relación al tratamiento con los diversos antidepresivos disponibles y sus efectos sobre la cognición.

Depresión y función cognitiva

Según los estudios realizados hasta el momento, un componente clínico importante hallado en la depresión es la disfunción cognitiva, teniendo estos pacientes un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo [1]. Por otro lado, la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes ancianos con deterioro cognitivo leve es más alta que en pacientes ancianos con buen nivel cognitivo. Parece que los déficits cognitivos que se asocian a la sintomatología depresiva en ancianos son un rasgo de la propia enfermedad depresiva que puede persistir incluso una vez el episodio depresivo se ha resuelto [2]. Las alteraciones en la función ejecutiva, la memoria y la velocidad de procesamiento constituyen los dominios principalmente afectados [3].

En otros estudios se señala que si bien la clínica depresiva puede explicar cierto déficit cognitivo, no se relacionaría con el desarrollo de un deterioro cognitivo sustancial en el futuro [4].

Existen varias hipótesis para explicar la dirección de la relación entre depresión y deterioro cognitivo:

- Por un lado, las que atribuyen este riesgo a un daño producido en el hipocampo en relación con el aumento de secreción de corticoides durante la depresión. Varios estudios han demostrado que la depresión se asocia con una hiperactividad del sistema hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA) que da lugar a altos niveles plasmáticos de corticoides. Estos altos niveles se correlacionan con alteraciones en múltiples funciones de la memoria y el aprendizaje. Se ha demostrado que durante el tratamiento antidepresivo se revierte la disfunción cognitiva con la disminución de los niveles plasmáticos de los corticoides y se normaliza la función del eje HPA [5].
- Se ha postulado que la depresión podría ser una reacción psicológica a la pérdida cognitiva percibida en ancianos y que puede existir una relación entre la edad de inicio de la depresión con el deterioro cognitivo. Así, en general, los pa-

cientes que presentan un inicio a edades tardías tienen un mayor riesgo de desarrollar alguna forma de demencia. El inicio tardío se relaciona con patología de estructuras subcorticales y de la materia blanca profunda, asociándose con disfunción cognitiva, lo cual refleja la disrupción subyacente de los circuitos frontoestriatales.

- Otra explicación alternativa de esta relación entre depresión y deterioro cognitivo es que ambas condiciones son el resultado de factores de riesgo o procesos neurodegenerativos subyacentes comunes [6].

En algunos casos se ha partido de la hipótesis de que un déficit en el funcionamiento ejecutivo puede conducir a altas tasas de recaída y recurrencia de la depresión en edades tardías. Hay estudios que se han centrado en áreas detalladas de la cognición, como la relación del deterioro del funcionamiento ejecutivo y la memoria con las recaídas, recurrencias y curso de síntomas residuales después de la remisión de un episodio depresivo mayor en pacientes geriátricos. Las conclusiones extraídas han sido que la disfunción ejecutiva se asocia con la recaída y la recurrencia en depresión geriátrica, así como en la persistencia de sintomatología residual [7]. Sin embargo, los datos aportados por otros estudios no apoyan esta hipótesis y concluyen que, en general, los déficits cognitivos no pueden predecir la tendencia a recaídas ni recurrencias en clínica depresiva en ancianos [8]. En el momento actual, continúa la controversia con respecto a este tema, por lo que se requieren más estudios para confirmar o rechazar esta hipótesis.

En un estudio prospectivo realizado recientemente, los investigadores han hallado que los síntomas depresivos de forma transversal, longitudinal y acumulada tuvieron asociaciones diferenciales con la cognición. La edad avanzada se asoció con un mayor efecto de síntomas depresivos sobre el funcionamiento cognitivo (nivel transversal), pero no sobre el deterioro cognitivo (nivel longitudinal). Los síntomas depresivos crónicos parece que sí mostraron tener un mayor impacto en la cognición que los síntomas depresivos transitorios [6].

Depresión y demencia

La mayor parte de la investigación que estudia la relación entre depresión y demencia se ha centra-

do principalmente en la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular.

Con respecto a la EA existe un debate sobre si la depresión es un factor de riesgo o bien un pródromo de ésta, ya que algunos estudios apoyan esta hipótesis y otros la desmienten. Un reciente metaanálisis ha mostrado que el intervalo entre el diagnóstico de depresión y la EA se relaciona directamente con el riesgo de desarrollar EA, sugiriendo que la depresión puede ser un factor de riesgo más que un pródromo de ésta [9]. En estudios previos también se ha observado que la depresión no afecta a la función cognitiva en los primeros estadios de la EA [10].

Los estudios clínicos han encontrado una mayor prevalencia y gravedad de depresión en la demencia vascular que en la EA [11]. Los datos apuntan a que mientras que los síntomas depresivos en pacientes que padecen demencia tipo Alzheimer tienen una alta frecuencia de resolución espontánea, existen otros tipos de demencia, como es el caso de la demencia vascular, en que los síntomas depresivos son más persistentes y refractarios al tratamiento [12]. La similar anatomía patológica de la depresión vascular y la demencia vascular ha permitido a algunos investigadores especular que el deterioro cognitivo de este tipo de depresión de inicio tardío podría ser la misma entidad que la demencia vascular.

Los porcentajes de prevalencia de depresión en el resto de demencias son también elevados, lo cual refleja la tendencia de comorbilidad entre depresión y condiciones neurológicas que afectan a la cognición [3].

Deterioro cognitivo y respuesta a los antidepresivos

El tratamiento farmacológico de la depresión en pacientes con disfunción cognitiva es similar al tratamiento para los ancianos en general, y los datos actuales sugieren que los pacientes con deterioro cognitivo y depresión pueden tratarse exitosamente con antidepresivos [3].

En un estudio realizado en pacientes ancianos deprimidos se evaluaron y compararon diversos índices relacionados con disfunción prefrontal. Se trató a los pacientes con nortriptilina o, en caso de contraindicación o historia de resistencia a ésta, con otros agentes no tricíclicos (bupropión,

fluoxetina, paroxetina, fenelcina, sertralina, tranilcipromina, trazodona o venlafaxina). Se observó que la disfunción prefrontal se asociaba con una respuesta pobre o tardía a antidepresivos [13]. Otros estudios han mostrado que indicadores de disfunción ejecutiva se relacionan con un menor porcentaje de remisión tras el tratamiento farmacológico y mayores tasas de recurrencia [14]. Sin embargo, algunos trabajos más recientes no apoyan esta hipótesis [8].

Estos hallazgos sugieren que quizá en algunos individuos las funciones ejecutivas son relativamente independientes del estado de ánimo, mientras que en otros, la coexistencia de disfunción ejecutiva y depresión persistente podrían reflejar un sustrato neurológico común, requiriendo la adición de otro tipo de intervenciones.

Antidepresivos y cognición

Es destacable la dificultad inherente al estudio del efecto de los antidepresivos sobre la función cognitiva, ya que un componente clínico de la depresión es la disfunción cognitiva. Por ello, es difícil distinguir el efecto farmacológico directo del antidepresivo sobre la función cognitiva, de los cambios cognitivos que acompañan a la mejora clínica [15].

La atención, la función psicomotora y la memoria son las funciones cognitivas que se ven afectadas por los antidepresivos. En general, parece que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos duales (venlafaxina, bupropión) muestran una mejor tolerabilidad que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) [16].

El riesgo de disfunción cognitiva varía en función de las propiedades farmacológicas de cada antidepresivo. Por otro lado, numerosos estudios sugieren que varios antidepresivos que actúan inhibiendo la recaptación de una o más monoaminas ejercen efectos positivos en la memoria y en la velocidad de procesamiento mental en pacientes con depresión mayor.

Con respecto al tratamiento con fluoxetina, diversos estudios apuntan a que puede producir cierta mejoría en memoria y cognición en pacientes con un deterioro cognitivo leve, incluso sin clínica depresiva sobreañadida [17]. En este sentido, los resultados de algunos estudios sugieren que los ISRS favorecen la neurogénesis en el hipocampo, lo

que viene a apoyar la teoría de que favorecen una mejoría en el funcionamiento cognitivo [18-20].

Se realizó un estudio para comprobar los efectos de la sertralina sobre la función cognitiva en pacientes ancianos con depresión y alteraciones cognitivas, pero sin diagnóstico de demencia. Se observó que, al comparar respondedores con no respondedores al tratamiento, la mejoría cognitiva se limitaba a las medidas de atención y función ejecutiva. Por otro lado, dicha mejoría apreciada con el tratamiento con sertralina era pequeña [21].

En un estudio realizado con ISRS e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) –escitalopram y duloxetina– se observó que ambos grupos respondedores al tratamiento presentaban mejorías en memoria episódica, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento mental. Además, la cognición parecía parcialmente independiente de la mejora de los síntomas clínicos, siendo los ISRN superiores a los ISRS en la memoria episódica y memoria de trabajo de manera significativa [22].

Otros estudios no han mostrados cambios cognitivos en pacientes deprimidos. Dichos estudios se han realizado con antidepresivos tricíclicos, IMAO y paroxetina [23], incluso comparando con placebo [24]. En un trabajo sobre pacientes deprimidos sin diagnóstico de demencia se observaron los efectos del tratamiento antidepresivo con nortriptilina y paroxetina. Se concluyó que es posible que los pacientes ancianos deprimidos con alteraciones cognitivas experimenten una mejoría en determinados aspectos si siguen un tratamiento antidepresivo, aunque no tienen por qué alcanzar los niveles normales, particularmente en memoria y funciones ejecutivas. Es este estudio se hipotetizó que probablemente esto se deba a la existencia de un subgrupo de pacientes que, por cambios subyacentes en el sistema nervioso central, sean más vulnerables a los efectos tóxicos de la depresión en el aspecto cognitivo, existiendo en ellos un alto riesgo de desarrollo de demencia [25].

En un estudio realizado en pacientes con depresión mayor y tratados con imipramina, clomipramina, fluoxetina y sertralina durante un tiempo prolongado, sin deterioro cognitivo previo, se advirtieron ciertos déficits psicomotores y de memoria, pero se describieron como de baja intensidad y escasa relevancia clínica [26].

La utilidad de la mirtazapina se ha probado en el tratamiento de pacientes con EA y clínica depresiva, observándose mejoría en cuanto a pérdida de

peso, insomnio y clínica ansiosa. Esta mejoría podría relacionarse con el aumento de la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica producido por la mirtazapina en el cerebro [27].

Un estudio realizado en ancianos deprimidos, ingresados en centros residenciales y tratados con mirtazapina, observó que ni la edad avanzada ni la comorbilidad médica ni el deterioro cognitivo eran predictores de la respuesta al tratamiento [28].

Son pocos los estudios que comparan el efecto de los antidepresivos con placebo: en un ensayo en el que se estudió el efecto de la duloxetina comparado con placebo se pudo demostrar mejoría en memoria y aprendizaje verbal de manera significativa [29]. Sin embargo, en un estudio reciente llevado a cabo con citalopram y controlado con placebo, los investigadores han encontrado que los cambios en la función cognitiva observada en los respondedores a citalopram no es mayor que los obtenidos en el grupo placebo, existiendo además un deterioro en el aprendizaje verbal y la velocidad psicomotora en los no respondedores al tratamiento. Ello hace concluir a los autores que no deben mantenerse medicaciones en pacientes no respondedores al tratamiento antidepresivo [30].

Al evaluar a pacientes con EA de grado leve-moderado en tratamiento con ISRS y con inhibidores de la acetilcolinesterasa, se observó que la combinación de ambos grupos de fármacos podía dar como resultado una mejoría en el funcionamiento global de los pacientes, así como un gran beneficio en las actividades de la vida diaria [17]. Esta misma hipótesis se ha confirmado en estudios posteriores que apuntan a la existencia de un efecto beneficioso de los ISRS sobre la cognición en pacientes diagnosticados de EA, lo que denota un nexo entre el sistema serotoninérgico y la función cognitiva en la EA. Asimismo, estos estudios refuerzan la teoría de una interacción positiva entre antidepresivos y fármacos colinérgicos [31].

Discusión

En general, parece que la relación entre cognición y deterioro cognitivo no llega a resolverse del todo, existiendo por un lado teorías y trabajos que apoyan una relación directa y otros que la ponen en duda. Sí parece claro que en todos los tipos de demencia se han observado síntomas depresivos que varían en intensidad y duración según el tipo.

Con respecto a la evolución de estos déficits se ha postulado que la disfunción ejecutiva podría relacionarse con los casos de mayor resistencia al tratamiento y recaídas, pero de nuevo surgen estudios que apoyan estas afirmaciones y otros que no lo demuestran. Por tanto, vuelven a establecerse dudas a este respecto, por lo que se requieren más estudios que esclarezcan tales cuestiones. No obstante, algunos autores postulan la existencia de subgrupos de pacientes en los cuales sí influya la disfunción ejecutiva y otros en los que esta área funcione de forma independiente al afecto.

Existen una serie de denominadores comunes en cuanto a las limitaciones que se presentan a la hora de realizar estudios sobre tratamiento con fármacos antidepresivos en pacientes ancianos:

- Dificultad para realizar estudios prospectivos de los efectos del tratamiento antidepresivo administrado de manera crónica. Se advierte la necesidad de hacer estudios sobre los efectos del tratamiento prolongado sobre el funcionamiento cognitivo. Existen estudios retrospectivos.
- Se han publicado relativamente pocos estudios sobre los efectos del tratamiento antidepresivo en pacientes con edades muy avanzadas.
- La mayoría de los estudios se refieren a áreas concretas del funcionamiento cognitivo. Los instrumentos de medida utilizados en los diversos estudios son heterogéneos, por lo que no existe un consenso en este sentido mediante el cual se puedan realizar comparaciones objetivas entre los estudios realizados. Asimismo, en ocasiones se miden áreas muy específicas del espectro cognitivo, lo que si bien supone un punto de partida, hace necesaria la realización de estudios más extensos para poder generalizar los resultados.
- La falta de un mayor número de estudios de los efectos del tratamiento antidepresivo sobre voluntarios sanos (sin clínica depresiva) hace difícil evaluar los efectos psicomotores y cognitivos del tratamiento antidepresivo sin que éstos sean falseados por los efectos de la clínica depresiva.

Conclusiones

Los antidepresivos son actualmente los fármacos utilizados tanto para tratar la depresión en ancianos con deterioro cognitivo o demencia como

para los que no lo presentan. Parece que sí han demostrado efectividad con respecto a la clínica afectiva, siendo los resultados más heterogéneos en cuanto a los déficits cognitivos.

Los antidepresivos que han demostrado su utilidad y eficacia para tratar los déficits cognitivos son los ISRS, los ISRN y la mirtazapina. Además, parece que estas mejoras dependen de si son respondedores o no al tratamiento antidepresivo. Por otro lado, varios estudios han demostrado que ni los antidepresivos tricíclicos ni los IMAO ni la paroxetina mejoran la función cognitiva. Una posible explicación podría ser el mecanismo de acción anticolinérgico de estos fármacos, que se ha relacionado con la sedación y con las alteraciones mnésicas.

Siguen requiriéndose más estudios con un mejor diseño metodológico que puedan comparar fármacos entre sí y con placebo durante mayores periodos de observación y en mayor número de sujetos. Sería interesante realizar este tipo de estudios no sólo con los antidepresivos ya estudiados (para confirmar los resultados antes comentados), sino con los antidepresivos de nueva generación recientemente incorporados al mercado.

Bibliografía

1. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Rietti E, Pisacane N, Mariani E, et al. Prevalent depressive symptoms as a risk factor for conversion to mild cognitive impairment in an elderly Italian cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 834-43.
2. Portella MJ, Marcos T, Rami L, Navarro V, Gastó C, Salamero M. Residual cognitive impairment in late-life depression after a 12-month period follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 571-6.
3. Potter GG, Steffens DC. Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist* 2007; 13: 105-17.
4. Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CC. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 153-60.
5. Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, Von Widdern OC, Metten M, Freymann N, Grasmäder K, et al. Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 377-83.

6. Dotson VM, Resnick SM, Zonderman AB. Differential association of concurrent, baseline, and average depressive symptoms with cognitive decline in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 318-30.
7. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 285-90.
8. Butters MA, Bhalla RK, Mulsant BH, Mazumdar S, Houck PR, Begley A, et al. Executive functioning, illness course, and relapse/recurrence in continuation and maintenance treatment of late-life depression: is there a relationship? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 387-94.
9. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
10. Powlishta KK, Storandt M, Mandernach TA, Hogan E, Grant EA, Morris JC. Absence of effect of depression on cognitive performance in early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1265-8.
11. Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord* 1999; 52: 169-76.
12. Li YS, Meyer JS, Thornby J. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 718-27.
13. Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 713-8.
14. Potter GG, Kittinger JD, Wagner HR, Steffens DC, Krishnan KR. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2266-71.
15. Danion JM. Antidepressive agents and memory. *Encephale* 1993; 19: 417-22.
16. Cassano P, Fava M. Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 15-25.
17. Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Borhani Haghghi A. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 484-7.
18. Manev R, Uz T, Manev H. Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100beta in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 2001; 420: R1-2.
19. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.
20. Jacobs BL, Van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262-9.
21. Devanand DP, Pelton GH, Marston K, Camacho Y, Roose SP, Stern Y, et al. Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 123-30.
22. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 855-63.
23. Nebes RD, Pollock BG, Houck PR, Butters MA, Mulsant BH, Zmuda MD, et al. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 99-108.
24. Georgotas A, McCue RE, Reisberg B, Ferris SH, Nagesandran N, Chang I, et al. The effects of mood changes and antidepressants on the cognitive capacity of elderly depressed patients. *Int Psychogeriatr* 1989; 1: 135-43.
25. Butters MA, Becker JT, Nebes RD, Zmuda MD, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1949-54.
26. Gorenstein C, De Carvalho SC, Artes R, Moreno RA, Marcourakis T. Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 84-92.
27. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1024-7.
28. Nelson JC, Holden K, Roose S, Salzman C, Hollander SB, Betzel JV. Are there predictors of outcome in depressed elderly nursing home residents during treatment with mirtazapine orally disintegrating tablets? *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 999-1003.
29. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 900-9.
30. Culang ME, Sneed JR, Keilp JG, Rutherford BR, Pelton GH, Devanand DP, et al. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 881-8.
31. Mossello E, Boncinelli M, Caleri V, Cavallini MC, Palermo E, Di Bari M, et al. Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 372-9.