



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
División De Ciencias Biológicas - Departamento De Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MAESTRÍA EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO – OPCIÓN NEUROCIENCIA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**“Procesos cognitivos en pacientes con depresión: efecto del tratamiento
con antidepresivos”**

ALUMNA:

Lic. Rebeca Garibay Dueñas*

COMITÉ TUTORIAL:

Mtro. Sergio Meneses Ortega* (Director de tesis)

Dr. Emilio Gumá Díaz

Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez

Guadalajara, Jalisco Enero de 2009

* Instituto de Neurociencias. Francisco de Quevedo 180 Col. Arcos Vallarta, Tel: 3818 0740 ext.5873 rebecagaribay@yahoo.com.mx,
Tel: 3818 0740 ext.5872 smeneses@cencar.udg.mx

Agradecimientos

A Sergio, por brindarme tus conocimientos, por toda tu paciencia al aclarar mis dudas, por apoyarme en este proyecto y ser una gran persona. Muchas gracias por la oportunidad de trabajar en tu laboratorio y así tener una de las mejores experiencias de mi vida.

Al Dr. Gumá, por brindarme sus conocimientos en el área, por sus observaciones al proyecto y sus comentarios tan precisos.

Al Dr. Cerdán, por compartir sus conocimientos en el área clínica, por sus observaciones y sugerencias. Muchas gracias por todo su apoyo.

A los psiquiatras Daniel Vázquez y César Rojas de consulta externa del Hospital General Regional No. 45 del IMSS, por su apoyo para reunir mi muestra.

Al Dr. César González de SALME, por brindarme su apoyo para realizar esta investigación.

A los médicos psiquiatras de consulta externa de SALME quienes me ayudaron a completar mi muestra: Arturo Guani Toledo, Samantha Flores Reynoso, Andrés Magaña, Cecilia Lara Zaragoza, Olga Lidia Rodríguez y Luis Reyes.

A todas las personas que accedieron a participaron en esta investigación, Muchas gracias.

A mis compañeros de laboratorio: Diana, Claudia, Fer, Germán y David, por sus aportaciones al proyecto, su ayuda y amistad.

A mis amigos y compañeros de generación, por compartir tanto las alegrías como las preocupaciones, gracias por estar en esos momentos tan especiales en mi vida.

Al CONACyT por otorgarme la beca para realizar este posgrado.

INDICE

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
1. MARCO TEÓRICO	7
1.1. Definición de depresión	7
1.2. Prevalencia	7
1.3. Diagnóstico	8
1.4. Etiología y fisiopatología de la depresión	15
1.4.1. Aproximaciones biológicas	15
1.4.1.1. Factores neuroquímicos	19
1.4.1.2. Factores genéticos	25
1.4.1.3. Factores neuro-endocrinos	27
1.5. Tratamiento farmacológico de la depresión	33
1.6. Aspectos cognitivos y depresión	41
1.6.1. Procesos cognitivos	41
1.6.2. Evaluación de procesos cognitivos en depresión	47
2. TRABAJO EXPERIMENTAL	53
2.1. Planteamiento del problema	53
2.2. Objetivos	55
2.3. Hipótesis	55
2.4. Método	54
2.4.1. Sujetos	56
2.4.2. Material	58
2.4.4. Procedimiento	65
2.5. Análisis de datos	67
2.6. Resultados	68
2.6.1. Características de la muestra	68
2.6.2. Evaluación de funciones cognitivas	70
2.7. Discusión	86
2.8. Conclusiones	102
Referencias bibliográficas	104

Anexos

- A1. Carta de consentimiento informado
- A2. Escala de Hamilton para depresión
- A3. Entrevista clínica estructurada para diagnóstico del eje I del DSM IV
- A4. Historia clínica

Resumen

Los reportes acerca del estado de los procesos cognitivos en pacientes con depresión han sido inconsistentes. Además, no queda claro cuál es el efecto que los antidepresivos tienen sobre los procesos cognitivos en estos pacientes. Estas inconsistencias pudieran ser explicadas por la falta de control al seleccionar la muestra de pacientes estudiados, dado que en la mayoría de las investigaciones no se toma en cuenta la recurrencia de los episodios depresivos. Por ello, quisimos evaluar, en pacientes con depresión mayor en primer episodio y en episodio recidivante, aspectos cognitivos antes de la administración de antidepresivos y ocho semanas después de haber iniciado el tratamiento, con el objetivo de determinar posibles diferencias en la ejecución de tareas que evalúan procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas. Encontramos un retardo psicomotor en las pacientes con depresión en episodio recurrente en los procesos de atención visuoespacial, así como alteraciones en los procesos de atención dividida, memoria visuoespacial y memoria de reconocimiento. El tratamiento farmacológico no mejoró los procesos de atención sostenida y dividida, sin embargo, el grupo recurrente mejoró en los procesos de memoria visuoespacial y de reconocimiento, además encontramos que ambos grupos con depresión mejoraron en algunos aspectos de la atención visuoespacial y funciones ejecutivas. Nuestros resultados sugieren que la depresión, cuando se presenta en más de una ocasión, afecta ligeramente los procesos cognitivos como la atención visuoespacial, atención dividida, memoria visuoespacial y memoria de reconocimiento, y que el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina mejora parcialmente los procesos relacionados con la atención visuoespacial, memoria visuoespacial y memoria de reconocimiento, sin que éstos alcancen la normalidad.

Abstract

Reports about cognitive functions in depressed patients have been inconsistent. Besides, it is not clear the effects of antidepressants on cognitive functions. These inconsistencies could be due to the lack of having selected the sample of studied patients, given that in the majority of the investigations they do not consider the recurrence of the depressive episodes. For this reason, we evaluate, in patients with a single and recurrent episode of major depression some cognitive domains, before and after the psychopharmacological treatment, with the aim to determine possible differences in the execution of tasks that evaluate attentional processes. We found a psychomotor slowing in patients with recurrent episode in tasks of visuospatial attention, besides, we found impairments on divided attention, visuospatial and recognition working memory. The antidepressant treatment does not improve the processes related with sustained and divided attention, however, the patients with recurrent episode improved in memory tasks (visuospatial and recognition), moreover both groups with depression improve their performance on some executive functions aspects and in visuospatial attention. These findings suggest that major depressive disorder, when is presented more than once, cause reduced cognitive impairments in visuospatial and divided attention and in visuospatial and recognition working memory. And that treatment with serotonin selective reuptake inhibitors partially improves functions like visuospatial attention visuospatial and recognition working memory, without reaching normal levels.

Introducción

La depresión representa un serio problema de salud pública siendo una de las principales causas de incapacidad y pérdida de días laborales en países industrializados (Kessler, Greenberg, Mickelson, Meneades & Wang, 2001), así como la principal causa de consulta psiquiátrica (Caraveo, 1998; Secretaría de Salud Jalisco, 2006).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2001), el trastorno depresivo unipolar representa el 12.15% de la proporción de años vividos con discapacidad, y según la Secretaría de Salud Jalisco [SSJ] (2006), cerca de 308 mil personas en la entidad se encuentran en riesgo de sufrir depresión en algún momento de su vida. Además del gran impacto laboral, esta enfermedad representa el riesgo más importante para el suicidio (Soriano, Diaz, Ochoa, Valencia, García & Meza, 2004), ya que afecta la capacidad para encontrar soluciones alternativas y evadir pensamientos negativos. Estas disfunciones, junto con las alteraciones en el afecto y en otros procesos cognitivos pueden explicar el bajo rendimiento que presentan los pacientes tanto en su trabajo como en sus labores diarias, deteriorando así su calidad de vida (Mental Health Organization [MHO], 2002; Ragozzino–Detrick, 1999; Soriano et al, 2004; Paelecke-Habermann, Pohl & Leplow, 2005; Constant, Adam, Seronn, Bruyer, Seghers & Daumerie, 2005).

La enfermedad depresiva tiene un gran impacto económico debido a los gastos generados por su tratamiento, en especial la compra de medicamentos. No obstante, la adecuada prescripción de psicofármacos puede acelerar el proceso de recuperación (López R., López B., Vargas & Villamil, 2004). En este sentido, se cuenta con el constante desarrollo de técnicas terapéuticas; en el ámbito farmacéutico, se han ido desarrollando antidepresivos con acciones terapéuticas cada vez más específicas sobre los mecanismos neurofisiológicos implicados; reduciendo al máximo los síntomas que incapacitan al paciente.

Por otro lado, en los últimos años se han incrementado los estudios sobre la depresión en el área de la neuropsicología, lo cual ha ayudado a esclarecer la relación entre la depresión y un patrón de disfunciones cognitivas,

tales como: Alteraciones en procesos como atención, concentración, memoria, flexibilidad mental, categorización y organización de información, solución de problemas, coordinación visomotriz y velocidad psicomotriz (Emilien, Penasse & Waltregny, 2000; Houck & Pincus, 2004; Izard, Trentakosta & King, 2005; Merriam, Thase, Haas, Keshavan & Sweeney, 1999; Nelson, Sax & Strakowski, 1998; Farrin, Hull, Unwin, Wykes & David, 2003). Sin embargo, estas funciones han sido escasamente estudiadas en su intensidad y reversibilidad, aunque las mismas sean determinantes para el nivel de funcionamiento cotidiano y el tiempo de regreso al trabajo (Austin, Mitchel & Goodwin, 2001).

En la actualidad se sabe que el afecto y el funcionamiento cognitivo pueden estar relacionados a través de redes neuronales que van desde la formación reticular hasta regiones prefrontales (orbitales y ventromediales), temporo-parietales y sus conexiones con otras estructuras (Austin et al, 2001), sugiriendo que los síntomas depresivos y los cognitivos, instalados o no en un cuadro depresivo, comparten algunos mecanismos fisiopatológicos (Airaksinen, Larson, Lundberg & Forsell, 2004; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Vaccarino & Charney, 2004; Pardo J., Pardo P., Humes & Posner, 2006). Entonces, los síntomas depresivos como los problemas de la atención y concentración, los trastornos mnésicos y los pensamientos “negativos” recurrentes, pueden deberse a alteraciones en los mecanismos neurofisiológicos responsables de los procesos cognitivos. Con base en el conocimiento de la evolución de la depresión (primer episodio y recurrente), es importante identificar y comparar el estado de los procesos cognitivos después del tratamiento con antidepresivos.

1. Marco Teórico

1.1. Definición de Depresión

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su cuarta edición [DSM IV] (APA,1994) la enfermedad depresiva se define como *una patología que altera el ánimo o el humor de manera predominante.*

De manera complementaria, también se define por un tono hipovital traducido en una claudicación psicofísica y de la vitalidad, que supone tristeza, desesperanza, pérdida de autoestima y desinterés en el plano psíquico, y en el somático se puede expresar por hipoactividad, anorexia y alteraciones del ciclo sueño-vigilia (Rodes & Costa, 1997). Además se le añade un patrón cognitivo el cual se extiende desde una falta de motivación intrínseca que afecta la atención-orientación y la toma de decisiones, hasta problemas como olvidos y un pensamiento enlentecido.

En conclusión, la depresión mayor se entiende como una enfermedad biológica crónica y recurrente que afecta la conducta, el pensamiento y los sentimientos.

1.2. Prevalencia

Se considera que la depresión es el trastorno mental más frecuente en el mundo, su prevalencia global es del 8 al 12% (López et al, 2004). Para el trastorno depresivo unipolar es del 5% de la población mundial (Tsuang, Ries & Roy-Byrne, 1995). De acuerdo a las últimas estadísticas de la OMS (2001), en el mundo hay 330 millones de personas con depresión. Además, se ha estimado que para el año 2020 la depresión será la segunda causa de incapacidad en todo el mundo; dichos trastornos dan cuenta de casi 41.9% de la discapacidad por trastornos psiquiátricos entre las mujeres, comparado con el 29.3% entre los hombres. Según la Asociación Psiquiátrica Americana [APA]

(1994) su prevalencia en mujeres y hombres adultos es del 5 al 9% y del 2 al 3% respectivamente.

La prevalencia nacional de depresión según la Encuesta Nacional de Evaluación del Desempeño (2002-2003) es de 4.5% al 5.8% en mujeres y 2.5% en hombres. Se incrementa con la edad y disminuye al aumentar la escolaridad. En Jalisco la prevalencia para hombres es de 5% y para mujeres de 8.2%, ocupando uno de los primeros 5 lugares de mayor prevalencia de depresión dentro de las 32 entidades federativas (Belló, Puentes-Rosas, Medina-Mora & Lozano, 2005).

1.3. Diagnóstico

El paciente con depresión, a menudo reporta quejas tanto de componentes afectivos y somáticos como cognitivos (Tabla 1). Esta diversidad de síntomas es el resultado de la compleja interacción entre sistemas (Rodes & Costa, 1997).

Tabla 1		
<i>Principales grupos de síntomas en la Depresión</i>		
Síntomas cognitivos	Síntomas afectivos	Síntomas somáticos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteraciones en: <ul style="list-style-type: none"> ▪ atención selectiva y concentración ▪ estado de alerta y orientación ▪ memoria ▪ flexibilidad mental ▪ flujo del pensamiento ▪ planeación y toma de decisiones ▪ vivencia del tiempo ▪ desempeño psicomotor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteraciones en: <ul style="list-style-type: none"> ▪ estado de ánimo ▪ estabilidad emocional ▪ tono vital ▪ relaciones sociales y afectivas ▪ pensamientos sobre la muerte ▪ autoestima ▪ motivación e interés ▪ capacidad de disfrutar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ malestar generalizado o dolores físicos ▪ cansancio inadecuado a la actividad realizada ▪ tensión muscular ▪ falta de energía ▪ sistema inmune debilitado

Sin embargo, es necesario entender de manera específica a qué nos referimos cuando se habla de depresión mayor y cuáles son sus síntomas.

De esta manera a finales del siglo pasado, que es cuando se concibe a la enfermedad mental como un trastorno del comportamiento, aparece la primera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la APA [DSM], la depresión se clasificó en la categoría de los trastornos afectivos. En las ediciones posteriores del DSM y de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud [CIE], los diagnósticos de esta categoría se basaron en la agrupación de síntomas, más que en sus factores etiológicos (tabla 2 y 3).

Los principales síntomas de la depresión fueron utilizados para formar los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos detallados actualmente en los dos sistemas internacionales de clasificación para los trastornos mentales, este trabajo se sustenta principalmente en el sistema de clasificación DSM-IV TR el cual es frecuentemente utilizado en la práctica clínica y en proyectos de investigación (tabla 4). Es importante señalar que tanto este sistema como el CIE-10 (tabla 5), hacen referencia a la sintomatología que caracteriza a la depresión, por lo cual, las entidades diagnósticas descritas en cada uno de ellos, varían únicamente en la organización de las categorías y en la denominación de cada trastorno. En el apartado de Trastornos del Estado de Ánimo del DSM-IV TR se describen los criterios diagnósticos de los Episodios Afectivos dentro de los cuales se distinguen el episodio depresivo mayor y el episodio maniaco, los mismos no son considerados como una entidad diagnóstica, sólo son utilizados como referencia para clasificar los diversos trastornos del estado de ánimo. Para diagnosticar los trastornos depresivos mayores: Trastorno Depresivo Mayor [TDM] episodio único, TDM episodio recidivante, es necesario descartar la presencia de un episodio maniaco el cual ante su presencia hablaría de un trastorno bipolar y no depresivo.

Tabla 2		
<i>Clasificación de Trastornos Depresivos (Adaptado de CIE 10, 1992)</i>		
CIE 10		
TRASTORNOS DEL HUMOR	F30 Episodio maníaco	
	F31 Trastorno bipolar	
	F32 Episodios depresivos [ED]	F32.0 ED leve F32.1 ED moderado F32.2 ED grave sin síntomas psicóticos F32.3 ED grave con síntomas psicóticos F32.8 Otros ED F32.9 ED no especificado
	F33 Trastorno depresivo recurrente [TDR]	F33.0 TDR, episodio actual leve F33.1 TDR, episodio actual moderado F33.2 TDR, episodio actual grave sin síntomas psicóticos F33.3 TDR episodio actual grave con síntomas psicóticos F33.4 TDR actualmente en remisión F33.8 Otros trastornos depresivos recurrentes F33.9 TDR sin especificación
	F34 Trastornos del humor (afectivos) [TH] persistentes	F34.0 Ciclotimia F34.1 Distimia F34.8 Otros TH persistentes F34.9 TH persistente sin especificación
	F38 Otros trastornos del humor (afectivos)	

Tabla 3		
<i>Clasificación de Trastornos Depresivos (Adaptado de DSM IV TR, 2001)</i>		
DSM IV		
TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO	1. Trastornos Depresivos (TD) **con episodios depresivos	1.1. TD mayor, episodio único 1.2. TD mayor, recidivante 1.3. Trastorno distímico 1.4. TD no especificado
	2. Trastornos bipolares (TB) **con episodios maníacos y depresivos	2.1. TB I 2.2. TB II 2.3. Trastorno ciclotímico 2.4. TB no especificado
	3. Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica	
	4. Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias	
	5. Trastorno del estado de ánimo no especificado	
<p>NOTA: Clasificación de los episodios afectivos (no aplicables para diagnóstico como entidades independientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Episodios afectivos <ul style="list-style-type: none"> ○ Episodio depresivo mayor (ver tabla 4) ○ Episodio maníaco ○ Episodio mixto ○ Episodio hipomaníaco 		

DSM IV

Episodio depresivo mayor (EDM)		
<p>A. 5 o más de estos síntomas durante 2 semanas; uno debe ser (1) ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ánimo depresivo 2. disminución del interés 3. pérdida o aumento de peso/ apetito 4. insomnio o hipersomnia 5. agitación o enlentecimiento psicomotores 6. pérdida de energía casi cada día 7. sentimientos de inutilidad o culpa inapropiados 8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse 9. pensamientos o ideación suicida, tentativa o plan de suicidio. <p>B. No cumple criterios para episodio mixto.</p> <p>C. Incapacidad clínicamente significativa</p> <p>D. No debido a una sustancia o enfermedad médica</p> <p>E. No se explica por un duelo, persiste durante más de 2 meses.</p>		
TRASTORNOS DEPRESIVOS (TD)		
TD Mayor, episodio único	<p>A. presencia de un único EDM</p> <p>B. No se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, esquizofrenia, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p>C. nunca se ha producido un episodio maniaco, mixto o hipomaniaco. <u>Nota.</u> exclusión no aplicable cuando estos aspectos son inducidos por sustancias, tratamientos o enfermedad médica.</p> <p>*Si cumple, o **Si no cumple los criterios</p>	<p>especificar:</p> <p><i>* si cumple los criterios: Leve, moderado, grave (con o sin síntomas psicóticos), crónico, con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con síntomas atípicos, de inicio en el periodo postparto.</i></p> <p><i>** si no cumple los criterios: En remisión parcial, en remisión total, crónico, con síntomas catatónicos, con síntomas melancólicos, con síntomas atípicos, de inicio en el periodo postparto.</i></p>
TD Mayor recidivante	<p>A. presencia de dos o más EDM (con un intervalo de al menos dos meses). <u>Nota:</u> que cumpla con los mismos criterios para el trastorno depresivo mayor, episodio único, a partir del criterio C, con las especificaciones correspondientes</p> <p>B. Mismo criterio B de DM episodio único</p> <p>C. Mismo criterio C de DM episodio único</p>	<p>especificar:</p> <p><i>*Inicio temprano (antes de los 21 años)</i></p> <p><i>*Inicio tardío (a los 21 años o después)</i></p> <p><i>** para los últimos 2 años de TD si se presentó con síntomas atípicos.</i></p>
Trastorno Distímico (TDIs)	<p>A. estado de ánimo depresivo la mayoría de los días, durante al menos dos años.</p> <p>B. Presencia de dos (o más) de los síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>pérdida o aumento del apetito</i> 2. <i>insomnio o hipersomnia</i> 3. <i>falta de energía o fatiga</i> 4. <i>baja autoestima</i> 5. <i>dificultades para concentrarse o tomar decisiones</i> 6. <i>desesperanza</i> <p>C. Cumple con criterios A y B durante más de 2 meses.</p> <p>D. Sin presencia de EDM concomitante durante los primeros dos años, después si pueden presentarse EDM superpuestos.</p> <p>E. Nunca ha habido un episodio maniaco, mixto o hipomaniaco ni un trastorno ciclotímico.</p> <p>F. No aparece concomitante con un trastorno psicótico crónico.</p> <p>G. Los síntomas no son debidos a una sustancia.</p> <p>H. Malestar clínicamente significativo, deterioro social o laboral del individuo.</p>	<p>especificar:</p> <p><i>*Inicio temprano (antes de los 21 años)</i></p> <p><i>*Inicio tardío (a los 21 años o después)</i></p> <p><i>** para los últimos 2 años de TD si se presentó con síntomas atípicos.</i></p>
TD no especificado	<p>Incluye todos los trastornos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para cualquiera de los trastornos antes mencionados o para el trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo</p>	

TABLA 3. Adaptado de APA, 1994.

CIE 10

TRASTORNOS DEL HUMOR (Apartados para depresión)

EPISODIOS DEPRESIVOS

Presentes, al menos durante 2 semanas, 2 o más de los síntomas, excepto para el ED grave para el cual deberán ser los sig.:

1. humor depresivo
2. pérdida del interés y capacidad de disfrutar
3. disminución de la vitalidad.

Además:

- a) disminución de la atención y concentración,
- b) pérdida de la autoconfianza y sentimientos de inferioridad
- c) ideas de culpa y de ser inútil
- d) perspectiva sombría del futuro,
- e) pensamientos y actos suicidas o de autoagresiones
- f) trastornos del sueño
- g) pérdida del apetito.

El estado de ánimo depresivo: Variable para cada sujeto y cada episodio, similar de un día a otro, no responde a cambios ambientales (solo circadianos), puede enmascarse como irritabilidad, consumo excesivo de alcohol, histrionismo, fobias, síntomas obsesivos o preocupaciones hipocondríacas

- ED leve: dos de los incisos *a* al *g*.*
- ED moderado: tres o cuatro de los incisos *a* al *g*.*
- ED grave: cuatro de los incisos *a* al *g*. diagnosticables con menos de 2 semanas de duración si los síntomas son muy graves o de comienzo brusco.*
- ED grave sin síntomas psicóticos: criterios para ED grave.
- ED grave con síntomas psicóticos: criterios para ED grave, delirios, alucinaciones o inhibición psicomotriz.
- Otras clasificaciones: Otros ED y ED sin especificación

TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE (TDR)

Episodios depresivos repetidos ya sea leve, moderado o grave

Sin antecedentes de manía, pueden haberse presentado episodios breves de hipomanía inmediatamente después de un episodio depresivo, a veces precipitados por el tratamiento antidepressivo.

- Todos los TDR deben cumplir para diagnosticarse con ser por lo menos dos episodios con duración de dos o más semanas.

Incluye:

Episodios recurrentes de: Reacción depresiva, depresión psicógena, depresión reactiva, Trastorno afectivo estacional, depresión endógena, depresión mayor, psicosis maniaco-depresiva, depresión psicótica psicógena o reactiva, depresión vital.

Excluye:

Episodios depresivos breves recurrentes.

TDR leve* **	TDR moderado* **	TDR grave	TDR - remisión actual
-criterios de TDR más criterios para ED leve.	-criterios de TDR más criterios para ED moderado	<i>sin síntomas psicóticos</i> -criterios para TDR más criterios para ED grave sin síntomas psicóticos. <i>con síntomas psicóticos:</i> -criterios de TDR más criterios para ED grave con síntoma psicóticos	-los ED debieron cumplir criterios de TDR, pero actualmente no es diagnosticable para cualquier ED.

NOTA.

Además se clasifican dentro de los TDR, los siguientes:

- Otros trastornos depresivos recurrentes
- Trastorno depresivo recurrente sin especificación (Incluye: Depresión monopolar sin especificación).

Especificar para episodios depresivos y para trastorno depresivo recurrente:

*Especificar para episodio actual: Sin síndrome somático / Con síndrome somático; **Especificar para episodios previos: leve, moderado, grave o incierto

TABLA 4. Adaptado de OMS, 1992

En este sentido, se puede diagnosticar un trastorno depresivo mayor de acuerdo a su curso o evolución, es decir, el número de periodos durante los cuales la persona ha presentado la sintomatología que caracteriza a dicho episodio. Entonces se habla de *episodio único*, cuando los síntomas depresivos que se instalan en el paciente duran al menos dos semanas y desaparecen al poco tiempo (DSM-IV, 1994). En contraste, el termino *recurrencia o episodio recidivante* hace referencia a la presencia de dos o más episodios depresivos a lo largo de la vida. Ambos aspectos son determinantes en el nivel de deterioro y disfunción del paciente deprimido. La importancia de identificar la recurrencia de la depresión surge al plantear que es, junto con el tipo melancólico, una de las depresiones consideradas endógenas (Fañanás, 2002).

Por otra parte se han diseñado diversas escalas para evaluar los síntomas depresivos. Entre las principales escalas utilizadas en investigación, se encuentran el Inventario de Depresión de Beck y la escala de Depresión de Hamilton [HAM-D], ambas utilizadas para identificar la intensidad de la depresión. En esta investigación se utilizará la **Escala de Depresión de Hamilton (1960)** la cual es suficientemente sensible para apreciar el cambio de puntuación antes y después del tratamiento con antidepresivos (Berman, 1999).

En las dos versiones de esta escala (17 ó 21 ítems), el rango de valor para cada ítem varía entre 0 y 3 puntos, entonces entre mayor sea el puntaje global obtenido, más grave será el cuadro depresivo. De esta manera un puntaje de entre 10 y 13 pts indican síntomas depresivos ligeros; de 14 a 17, síntomas depresivos de ligeros a moderados; más de 18, síntomas depresivos moderados a severos. Una depresión de más de 21 pts es considerada como severa. Por otra parte, se considera que los síntomas han remitido cuando se presenta un puntaje menor a 7 puntos.

1.4. Etiología y Fisiopatología de la Depresión

La actual interrelación de las neurociencias y la psiquiatría promete la posibilidad de contestar algunas preguntas en torno al funcionamiento cerebral y la manifestación conductual de sus alteraciones, como pueden ser las alteraciones psiquiátricas.

La alta interacción entre los sistemas cognitivos y emocionales, parece ser un argumento más para explicar la hipótesis de la integración de sistemas, la cual a su vez ayuda a entender que la expresión simultánea de síntomas preconcebidos como independientes se manifiestan como un mismo síndrome (como la depresión). Se ha sugerido que las interacciones, entre regiones límbicas (núcleo subgenual del cíngulo) y la corteza prefrontal derecha presentadas ante cambios en el estado de ánimo, actúan mediando la estrecha relación del “circuito” emoción-atención (Mayberg et al., 1999; Prado & Mena, 1999), tanto en condiciones normales como patológicas. Autores como Pizzagali (2005) se han enfocado en estudiar un poco más los componentes neuronales de la depresión y comentan que es un síndrome en el cual éste vínculo es disfuncional.

Para las Neurociencias resulta de mayor interés abordar la depresión desde su faceta biológica a través de bases neuroquímicas, neuroendocrinas, neuroanatómicas y genéticas, entendiendo que el ser humano es un organismo en el cual trabajan de manera conjunta infinidad de subsistemas que además interactúan con el entorno.

1.4.1. Aproximaciones Biológicas

Cabe señalar que los aspectos biológicos involucrados en la depresión actúan mediante interacciones neuroanatómicas, que pueden o no estar sustentados en una base genética, acentuándose o exacerbándose según los factores psicosociales que envuelven al paciente (López et al., 2004; Heinze, 2004).

Los factores biológicos tales como la conformación neuroanatómica, los sistemas de neurotransmisión, y en un sentido extenso la comunicación cerebral, tienen, como en la mayoría de las patologías psiquiátricas y neurológicas, alteraciones que resultan en su etiopatogenia o en su sintomatología (Figura 1).

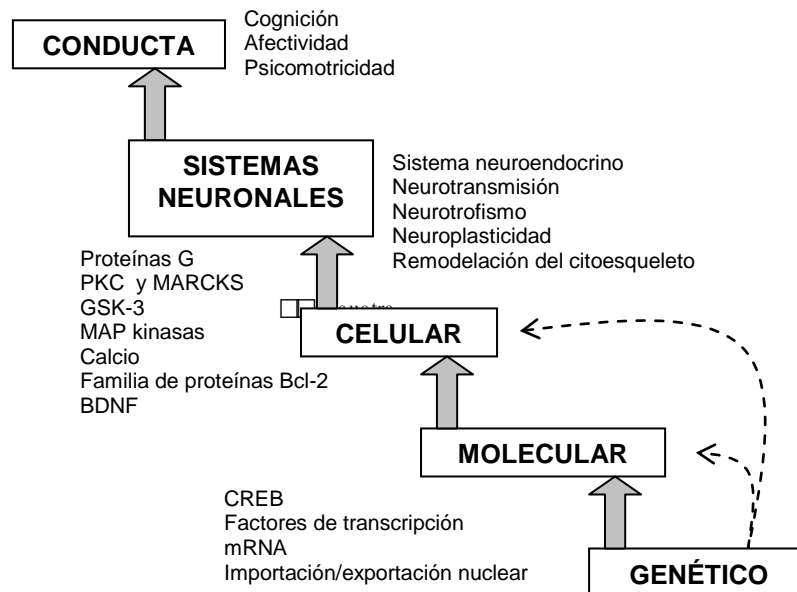


Figura 1. Modelo fisiopatológico de Manji (modificado de Manji & Lenox, 2000). CREB: elemento unido a proteína en la respuesta AMPcíclica, mRNA: RNA mensajero, PKC: proteinkinasa C, GSK3 [enzima glicógeno sintasa quinasa 3beta, BDNF: factor neurotrófico cerebral.

En años recientes han tenido lugar descubrimientos complementarios sobre la fisiopatología de la depresión. Entre éstos, se ha demostrado que en personas deprimidas aparece una disminución de monoaminas como la serotonina, noradrenalina y dopamina a nivel del sistema nervioso central; además de modificaciones neuroanatómicas, alteraciones neuroendocrinas y desarreglos entre éste y el sistema inmune (Montes, 2004). No se puede marcar una separación clara entre los diversos componentes biológicos que subyacen a los trastornos psiquiátricos, sin embargo, con fines teóricos se describirán estos procesos de manera independiente.

Desde hace algunos años los investigadores han tratado de relacionar los defectos en la estructura cerebral, mecanismos moleculares, mutaciones

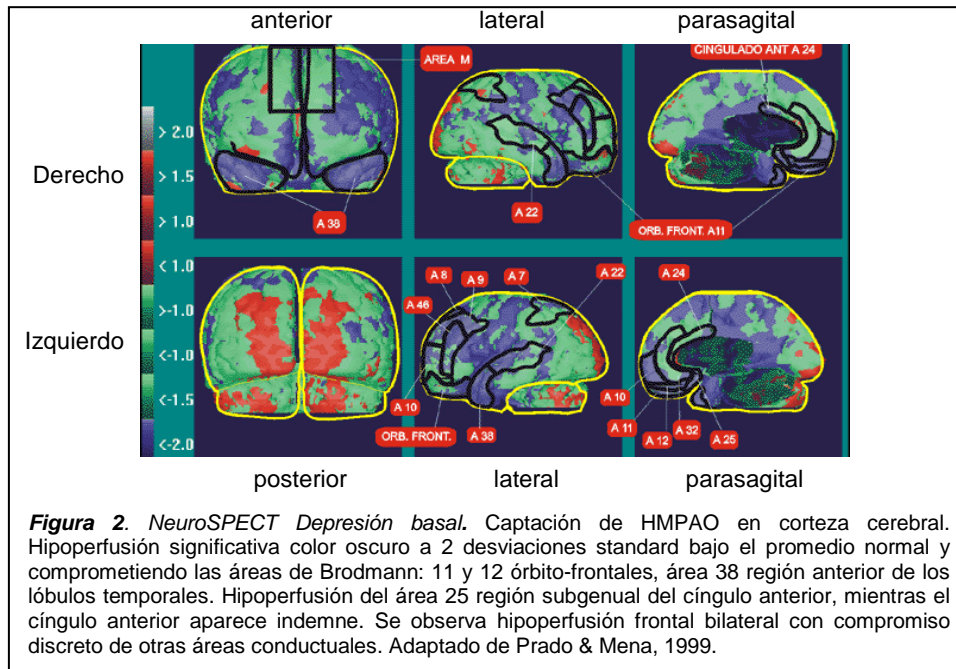
genéticas y alteraciones protéicas cerebrales con las patologías del estado de ánimo. De esta manera las neurociencias han revelado las alteraciones en la síntesis y metabolismo de las monoaminas y sus precursores justificando de este modo las patologías psiquiátricas según la concentración de monoaminas en la hendidura sináptica. Posteriormente, el estudio a nivel molecular, permitió conocer las estructuras de las proteínas transmembranales y los mecanismos de liberación de neurotransmisores, explicando las alteraciones en el estado de ánimo como consecuencia de la disfunción de éstos procesos.

El área de la genética pregenómica, por su parte, ha revelado la existencia de los mecanismos de señalización intraneuronal e intranuclear, al mismo tiempo que la existencia de procesos de señalización retrógrados que luego darían origen a las investigaciones referentes a los procesos de neurogénesis. A finales del siglo pasado, la genética postgenómica, apoyándose en las conclusiones del Proyecto Genoma Humano, comenzó a describir mutaciones genéticas relacionadas directamente con las diversas patologías psiquiátricas. Hoy en día, se avanza además en la investigación proteómica, mediante la cual está quedando en claro que no son solamente las mutaciones en determinados genes las que alteran el funcionamiento cerebral sino las fallas en los sistemas protéicos para los cuales codifican específicamente los genes que se encuentran mutados (Marquet, 2003).

Algunos investigadores se han enfocado en proporcionar a la ciencia evidencias sobre las alteraciones manifestadas en una disfuncionalidad cerebral o alteración en el metabolismo de estos sistemas. Utilizando técnicas como el Spect, se ha corroborado el hipometabolismo o hipoperfusión significativa en áreas cerebrales correspondientes a sistemas tanto emocionales como cognitivos (principalmente sistema límbico y corteza prefrontal) (Figura 2) (Kohn, Freedman, Lester, Krausz, Chisin, Lerer & Bonne, 2007; Prado & Mena, 1999; Mazo, Martín & Arénalo, 1999).

La afectación de la corteza prefrontal, observada como hipoperfusión dorsolateral principalmente en el hemisferio izquierdo, deteriora la tendencia natural de búsqueda de estímulos nuevos, las conductas exploratorias y la

capacidad de dirigir y sostener la atención frente a dichos estímulos, todo lo cual podría contribuir con la aparición de la apatía en la depresión (Rozados, personal Communications, 2001).



Por medio de otras técnicas como lo es la Tomografía Axial Computarizada, ha sido posible observar la consecuencia última de los desarreglos neurofisiológicos que se han propuesto. Se ha utilizado para observar el volumen del hipocampo en pacientes con depresión comparando sujetos deprimidos con controles o sujetos deprimidos de primer episodio y recurrentes con sujetos normales. Encontrando un volumen hipocampal izquierdo reducido en personas deprimidas jóvenes de inicio temprano comparado con el volumen hipocampal de personas sanas (MacMaster F & Kusumakar V, 2004). También se ha reportado una reducción del volumen del hipocampo, principalmente derecho, en personas con depresión recurrente, pero no en las personas con depresión de primer episodio ni en los sujetos sanos (Videbech & Ravnkilde, 2004). Esta evidencia parece estar estrechamente relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad, parecer ser que el volumen hipocampal se correlaciona inversamente con la duración total acumulada de la depresión o el número acumulado de episodios

(Videbech & Ravnkilde, 2004; Sheline, Wang, Gado, Csernansky & Vannier, 1996).

1.4.1.1. Factores Neuroquímicos.

Los sistemas neuroquímicos más relacionados con los trastornos del estado de ánimo son los correspondientes a la serotonina, dopamina y noradrenalina (Guadarrama, Escobar & Zhang, 2006). Sin embargo cada día son más los estudios dirigidos a entender la participación de otros sistemas de neurotransmisión como el sistema gabaérgico y el glutamatérgico.

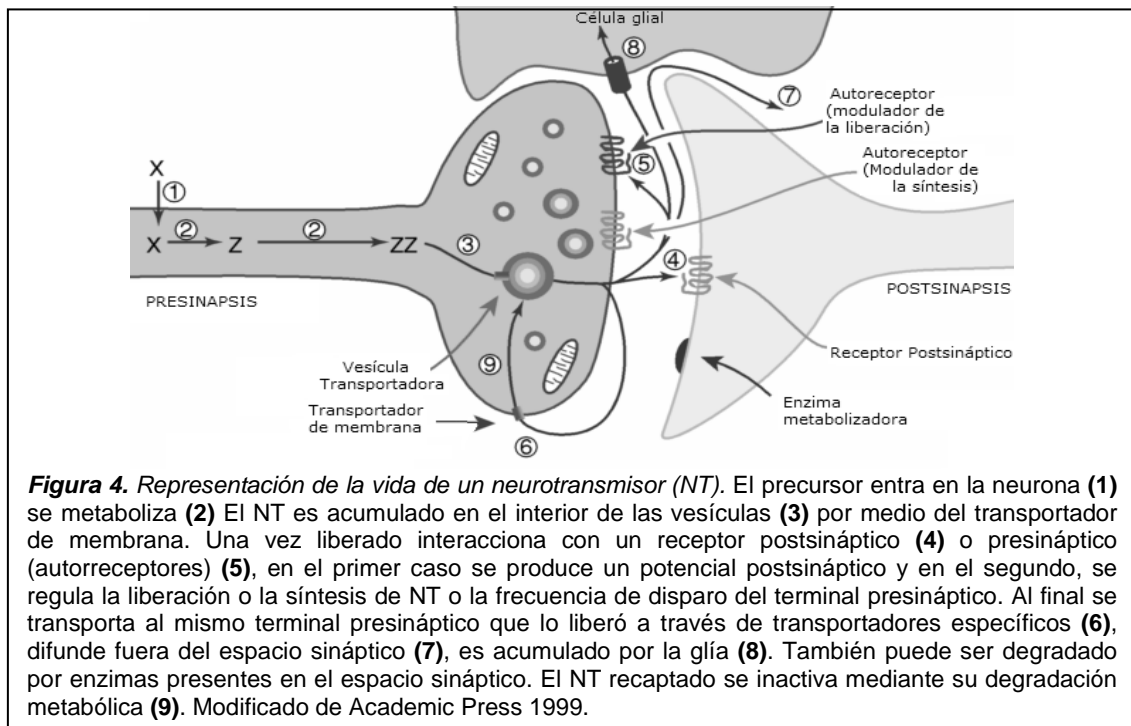
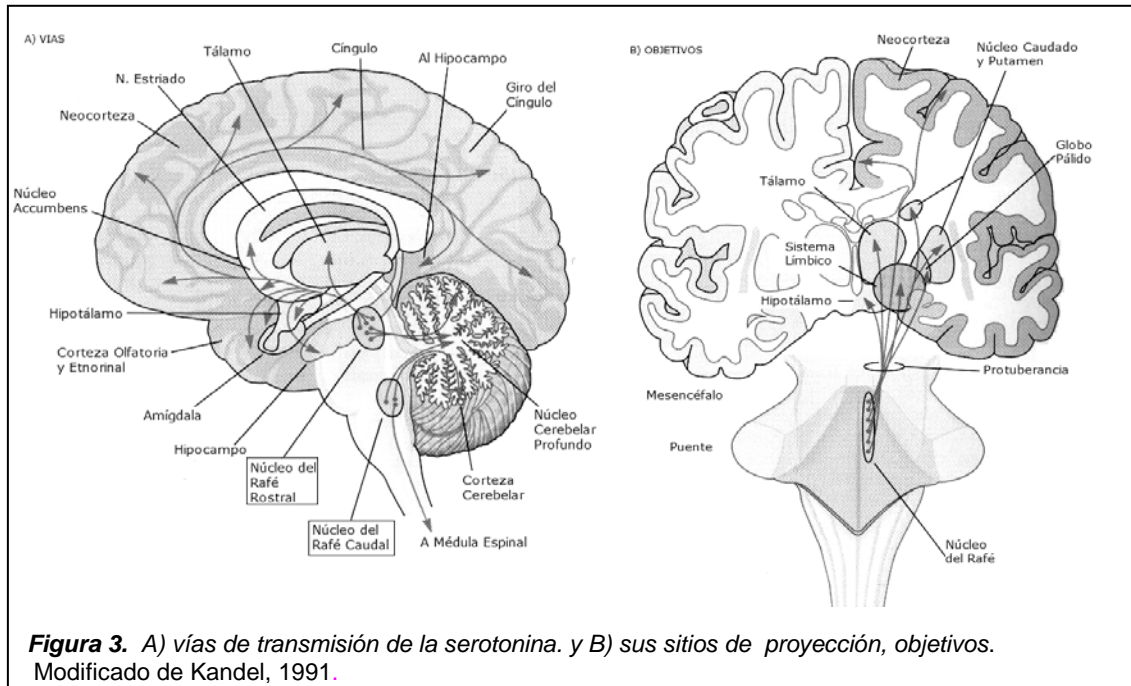
La **adrenalina** y la **noradrenalina**, además de participar en la activación cerebral generalizada, estimulan la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) la cual favorece el aumento en la secreción de cortisol, sustancia relacionada estrechamente con la depresión (Salín-Pascual, 2003). Por esta razón, se ha inferido que la **CRH** y el sistema noradrenérgico se refuerzan entre sí (Wong et al., 2000).

En cuanto al sistema **dopaminérgico** y el sistema de recompensa, en los últimos años se ha desarrollado la línea de investigación tendiente a estudiar las alteraciones en el circuito mesolímbico de recompensa de dopamina como posible responsable de la sintomatología depresiva como anhedonia, baja motivación y energía reducida (Nestler & Carlezon, 2006).

Por otro lado, se sabe que la **serotonina**, amina biógena, actúa modulando el funcionamiento de estructuras correspondientes a procesos cognitivos, ritmos biológicos y aspectos emocionales. Al igual que la Noradrenalina y la Dopamina, la 5HT es destruida por la enzima monoaminoxidasa (MAO) y convertida en metabolito inactivo (Stahl, 1998, 1999). Sus principales vías de proyección parten del núcleo del rafé y viajan a extensas áreas cerebrales tanto corticales como subcorticales (Figura 3).

En general, actúa sobre receptores presinápticos y postsinápticos en la hendidura sináptica, siendo retirada de este espacio por medio de su recaptura

o degradación evitando de esta forma que continúe la neurotransmisión (Figura 4).



Las principales alteraciones neuroquímicas en los trastornos depresivos se refieren a una disminución en los niveles de noradrenalina [NA] y principalmente de serotonina (5HT) en el espacio sináptico, lo cual genera una

disminución en la activación de los receptores postsinápticos alterando también los mecanismos de segundos mensajeros correspondientes.

El papel de la 5-HT en el SNC está completamente ligado al de la NA, ya que ambos intervienen en la regulación de la vigilancia, en el ciclo del sueño, en la atención, en los procesos motivacionales y en la regulación de los estados de ánimo.

La 5HT es sintetizada a partir del triptófano, su precursor, el cual se adquiere a través de la dieta. El mismo es transportado desde el plasma al cerebro, donde la enzima triptófano-hidroxilasa facilita su conversión en 5-hidroxitriptófano para que por acción de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos se convierta en serotonina.

En la actualidad se han descrito por lo menos siete sitios distintos de unión a serotonina, estos sitios se han diferenciado por medio de técnicas de radioligandos: 5-HT_{1A,B,C,D,E,F}; 5-HT_{2A,B,C}; 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ (tabla 6). Los receptores 5-HT_{1A} están localizados postsinápticamente en alta densidad en el hipocampo, septum, amígdala, hipotálamo y neocortex (Montes, 2004; Salin-Pascual, 2003), regiones que componen al sistema límbico implicado en la modulación de la emoción, razón por lo cual ha sido uno de los receptores más estudiados en estados emocionales. Se cree que los efectos propuestos para la 5-HT en los estados emocionales, pueden estar mediados por los receptores 5-HT_{1A} principalmente. Por otra parte el receptor 5-HT₄, localizado en el hipocampo, se ha relacionado con funciones cognitivas.

Se ha subrayado la importante participación de la serotonina en la génesis y evolución de los trastornos depresivos, así como en la remisión de los síntomas, actualmente la prescripción de antidepresivos de la familia de los Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS) son el tratamiento de primera elección gracias a los grandes beneficios que ofrecen en la recuperación de la enfermedad y a los reducidos efectos secundarios.

Tabla 6				
<i>Receptores a Serotonina (Adaptada de Glennon, Dukat & Westkaemper, 2000)</i>				
	Región	2° mensajero¹	Regiones	Funciones asociadas
5HT1A ²	Presináptico autorreceptor Postsináptico	adenilciclase (5HT1A ó 5HT4)	Regiones límbicas, cortezas límbica, temporal y prefrontal, ganglios basales y n. del raphé	Control inhibitorio de la liberación de serotonina
5HT1B	Presináptico (liberación de 5HT) Posináptico	adenilciclase	Postsináptico: Sustancia nigra, globo pálido y subiculum dorsal	Termorregulación, sueño, agresión, ansiedad, locomoción, respiración, control apetitivo y sexual,
5HT1D (α y β)	Presináptico	adenilciclase	Distribuidos a lo largo del SNC	Regulan secreción de 5HT. Tr. neuropsiquiátricos y migraña
5HT1E		adenilciclase		
5HT1F		adenilciclase	En tejido vascular y neural	Asociados con contracción vascular, migraña
5HT1S		adenilciclase		Aferencias dolorosas a médula
5HT2	Posináptico	fosfatidil- inositol [IP3]	Regiones límbicas, plexo coroideo, hipotálamo, sust. innominada y ganglios basales	
5HT2A	Posináptico (excitadores) Aumenta ante estrés	IP3	Neocorteza (nivel central) y a nivel periférico	Modulación fisiológica cardiovascular y muscular, conducta apetitiva, sueño, termorregulación. Acción antipsicótica, antidepresiva
5HT2B		IP3		
5HT2C	Posináptico	IP3		Control de la ingesta Sensibilidad incrementada en estados depresivos
5HT3	Canal iónico	Canal iónico	Tracto gastrointestinal. N. del haz solitario y área postrema	Asociados a vómito, y efectos secundarios de los ISRS
5HT4		adenilciclase	Hipocampo, cx frontal, nigro- estriado, Tracto gastrointestinal	Funciones cognitivas Secreción y peristalsis
5HT5				
5HT6		adenilciclase	Sistema límbico, estriado y cerebelo	Alta afinidad por las drogas antidepresivas
5HT7		adenilciclase	Sistema límbico, tálamo	

¹ todos los receptores están acoplados a proteínas G y al segundo mensajero especificado, excepto el 5HT3

² El estrés y los glucocorticoides los reduce en el hipocampo

Sin embargo, en un alto porcentaje de casos, la mejoría que ofrecen estos medicamentos es parcial, razón por la cual se ha pensado que no sólo la regulación monoaminérgica es responsable de la acción de los antidepresivos. Por otro lado, técnicas terapéuticas como la privación de sueño y la terapia electroconvulsiva tienen efectos antidepresivos parciales, lo que ha desencadenado la búsqueda de otros elementos que permitan entender y tratar de manera más eficaz la depresión.

Se sabe que la depresión es el resultado de una alteración en diversos niveles fisiológicos, los cuales van desde las alteraciones moleculares, pasando por la desregulación de la neurotransmisión, neuroendocrinológica y neuroinmune, que se reflejan en las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad (Zandio, Ferrín & Cuesta, 2002).

En los últimos años se ha ido acumulando nueva evidencia sobre el rol que tienen algunas sustancias en la génesis o evolución de los síntomas depresivos. Por un lado, cada día crecen más los hallazgos relacionados con neurotransmisores excitatorios e inhibitorios como el **ácido gamma-aminobutírico** [GABA], el **glutamato** [Glu] y sus receptores en la depresión y en la actividad antidepresiva. (Paul & Skolnik, 2003; Hasler, Van der Veen, Tumonis, Meyers, Shen & Drevets, 2007). Se sabe que las neuronas que utilizan neurotransmisores excitatorios comprenden aproximadamente el 30% de las neuronas del prosencéfalo. Se han encontrado neuronas glutamatérgicas en alta densidad en la corteza, como interneuronas y como neuronas piramidales de las capas IV y V y en regiones subcorticales como el hipocampo, núcleo caudado, núcleos talámicos y en el cerebelo (Paul & Skolnik, 2003).

Se ha sugerido una diferencia en el metabolismo glutamatérgico en pacientes con depresión y en sujetos sanos, la cual se reestablece tras un tratamiento prolongado con antidepresivos. De hecho, se sabe que la supresión total del sueño de movimientos oculares rápidos [MOR] eleva los niveles glutamatérgicos en el núcleo pontino.

Se ha encontrado, en cerebros de pacientes con depresión, niveles plasmáticos bajos de glu y Gaba así como niveles bajos de éstos en regiones frontales. Actualmente con técnicas como la resonancia magnética espectroscópica ha sido posible observar diferencias en los niveles de glutamato/glutamina [Glx] entre controles y pacientes depresivos quienes presentan niveles más bajos (Hasler et al, 2007). Algunas regiones cerebrales con bajos niveles de Glx en los pacientes con depresión son áreas prefrontales ventromediales, dorsomediales y dorsales anterolaterales, así como la corteza cingulada anterior izquierda y la amígdala izquierda, niveles que son reversibles después de un tratamiento exitoso con terapia electroconvulsiva. De esta manera ha sido posible observar en modelos animales de depresión la acción del glu y sus receptores, sobretodo los N-metil de aspartato [NMDA], en la reversibilidad de la sintomatología depresiva. Se ha observado que los antagonistas a los receptores NMDA poseen un alto potencial antidepresivo similar al obtenido con antidepresivos tricíclicos. Las anomalías en estos receptores han sido relacionadas con pacientes con depresión mayor y suicidas.

En cuanto a los niveles de Gaba ha sido identificada una disminución en los niveles de este neurotransmisor en pacientes con depresión con características melancólicas en regiones prefrontales dorsomediales y anterolaterales. Estos hallazgos sugieren que la alteración en la funcionalidad de este neurotransmisor con amplia distribución puede explicar los desequilibrios en la modulación de otros sistemas neuroquímicos; así mismo, la incapacidad para detener ideas reverberantes con signos emocionales negativos o conductas impulsivas como la agresividad y autolesión presentes en la enfermedad depresiva pueden ser una manifestación de esta falta de inhibición gabaérgica.

Por otro lado, algunos autores (Sanacora, Gueorguieva, Epperson, Nelly, Wu, Appel, Rothman, Krystal & Mason, 2004) no han encontrado un incremento en los niveles de glutamato en personas deprimidas comparadas con sujetos sanos.

Aún no es suficientemente claro cuál es el mecanismo por medio del cual los niveles de glutamato/glutamina y gaba interactúan y favorecen la aparición de sintomatología depresiva, sin embargo, actualmente se proponen medicamentos que actúan en estos niveles de neurotransmisión por su clara acción antidepresiva.

Una de las cuestiones principales se refiere a los factores que originan estas alteraciones neuroquímicas. Se cree que diversos factores pudieran estar contribuyendo en su generación: *Alteraciones en la síntesis de neurotransmisores* (p.ej. una disminución en la disponibilidad del triptófano cerebral, para que sea metabolizado en serotonina), una *regulación a la baja en el número de receptores postsinápticos*, *aumento en el número de receptores presinápticos*, *disminución de la frecuencia de disparo de las neuronas* (p. ej. serotonérgicas) *secundario a la hipersensibilidad del autorreceptor*, *aumento de los mecanismos de recaptura* y una *disminución en la responsabilidad del receptor postsináptico*.

Estos planteamientos, a su vez, provocan el surgimiento de nuevas líneas de investigación encaminadas a descubrir los factores que causan estas alteraciones. Una alternativa lógica se refiere a los factores genéticos implicados.

1.4.1.2. Factores Genéticos.

En diversos estudios se ha determinado la ubicación de genes relacionados con trastornos en el estado de ánimo en los cromosomas 12q22-12q23.2, 12q23-q24, 15q25.3-26.2, entre otros (Abkevich et al., 2003).

Los estudios genéticos familiares demuestran, analizando los porcentajes de riesgo para presentar la enfermedad entre parientes, un alto grado de probabilidad lo que confirma la carga genética que se porta para la expresión de la enfermedad (Sullivan, F.R.A.N.Z.C.P., Neale & Kendler, 2000). Diversos autores han encontrado que los familiares de personas con depresión tienen un riesgo más elevado de presentarla, que los familiares de sujetos

control. Además, se ha visto que los parientes de sujetos con depresión unipolar tienen un riesgo elevado de adquirir la enfermedad pero no el mismo riesgo para adquirir el trastorno bipolar.

Gracias a los estudios en el área de la biología molecular sabemos que el comportamiento es, en parte, el resultado de la expresión de la información genética, la cual puede ser influenciada por el entorno. Esta misma lógica es utilizada para entender que las alteraciones, tanto en la producción de los neurotransmisores como en sus receptores, se encuentran de alguna manera predeterminadas, reflejando una característica heredada (Sullivan et al., 2000). De hecho se habla de que la influencia genética es más marcada en pacientes con formas graves de trastorno depresivo y síntomas de depresión endógena (melancólica), en la cual predominan los síntomas vegetativos (pérdida de peso, despertar temprano, malestar matutino, etc.) (Guadarrama et al., 2006).

Los factores genéticos que participan en la causa y evolución de los trastornos depresivos, se relacionan estrechamente con los receptores de las principales sustancias neuroquímicas involucradas en los mecanismos de la depresión, como la serotonina, sus alteraciones se expresan principalmente en una regulación a la alta o a la baja tanto de los receptores presinápticos como postsinápticos (Figura 3). Otro de los factores genéticos relacionados, han sido aquellos relacionados con las enzimas que participan en la síntesis de estos neurotransmisores, especialmente la 5HT, o en la degradación del mismo.

Por medio de estudios de asociación y ligamiento se han descrito algunos genes asociados con los mecanismos neuroquímicos implicados en la depresión, entre éstos se encuentran los siguientes:

a) *Gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina (5HTT) (nivel presináptico)*, con sus variantes alélicas S y L. Pacientes homocigotos al alelo S presentan alteraciones metabólicas en regiones del sistema límbico que han mostrado un funcionamiento inadecuado en la depresión, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal (Figura 2), y se ha relacionado con la presencia de una mayor susceptibilidad a presentar dicho

trastorno (Graff-Guerrero, 2004; Canli, Qiu, Omura, Congdon, Haas, Amin, Herrmann, Constable & Lesch, 2006). Estudios *in vivo* en humanos, para cuantificar los sitios de unión al 5HTT han mostrado una menor disponibilidad en el núcleo del raphé mesencefálico de sujetos portadores del alelo S.

b) *Gen que codifica para la enzima triptofano-hidroxilasa2 (hTPH2)*, la enzima está implicada en la síntesis de serotonina, en depresión se ha descrito su alteración lo cual sugiere menor producción y menor disponibilidad de 5HT en la hendidura sináptica.

c) *Gen CREB1*, que participa en la regulación transcripcional de los genes implicados en la síntesis de los receptores a serotonina 5HTT1A y 5HTT2.

Los trastornos mentales deben entenderse en el contexto de “factores genéticos de susceptibilidad” que, al interactuar con el medio ambiente y su componente psico-socio-cultural, pueden inducir los cambios psicopatológicos característicos de las diferentes enfermedades mentales, entre ellas la depresión (Heinze, 2004).

1.4.1.3. Factores Neuro-endocrinos.

En los últimos años ha surgido un especial interés en el descubrimiento de nuevos tratamientos farmacológicos relacionados con la modulación de los ritmos biológicos en las personas con depresión y que al parecer la depresión está relacionada con una alteración en el funcionamiento del reloj biológico central y no con un ritmo en específico (San & Arranz, 2008).

Algunas investigaciones recientes y otras no tan recientes ya habían sugerido el posible efecto del tratamiento enfocado en la regulación biorítmica para disminuir síntomas relacionados con la depresión. Son tan frecuentes los disturbios en los ritmos biológicos que el DSM considera dentro de los síntomas de los trastornos depresivos las alteraciones del sueño. Por otro lado, se ha encontrado que en ocasiones la aparición de la depresión puede ser consecuencia de un estado crónico de estrés, bajo el supuesto de los efectos neurotóxicos de algunas neurohormonas.

Varias líneas de investigación relacionan los niveles de algunas hormonas con los síntomas depresivos, subrayando la participación del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal [HHA] en la aparición de los síntomas (Antonijevic, 2006; Sheline et al., 1996). Este eje es responsable de la secreción de la hormona adrenocorticotropa [ACTH], las variaciones en dicha hormona se reflejan en las variaciones circadianas del cortisol en plasma. Se sabe además, que las variaciones en los niveles circulantes de ACTH y de cortisol siguen un ritmo paralelo al de la secreción de la hormona liberadora corticotropa [CRH] (Cauter, Linkowski & Mendlewicz, 1992). Por ejemplo, los sujetos sanos presentan un ritmo circadiano en los niveles de cortisol, mostrando los mayores niveles inmediatamente después del despertar, seguida por una reducción significativa a lo largo del día, en cambio, en el estado depresivo aparece amortiguado el ritmo circadiano del cortisol además de que el 50% de los pacientes deprimidos presentan un nivel anormalmente alto del mismo a lo largo de todo el día (Figura 5) (Wong et al., 2000; Cauter et al., 1992). Entonces, el aumento de la secreción de cortisol es el resultado final de la hipersecreción de la CRH en el hipotálamo. El cortisol en estos pacientes no es capaz de retroalimentar negativamente al hipotálamo para detener o regular la liberación de CRH, y así regular la secreción de la ACTH por la adenohipófisis (Figura 6). Sin embargo, se ha descrito una normalización de la hiperactividad del eje HHA en pacientes que fueron tratados con antidepresivos como resultado de una potenciación del "feedback" negativo, lo que normalizaría los niveles de glucocorticoides elevados (Álamo, López-Muñoz & Cuenca, 1998).

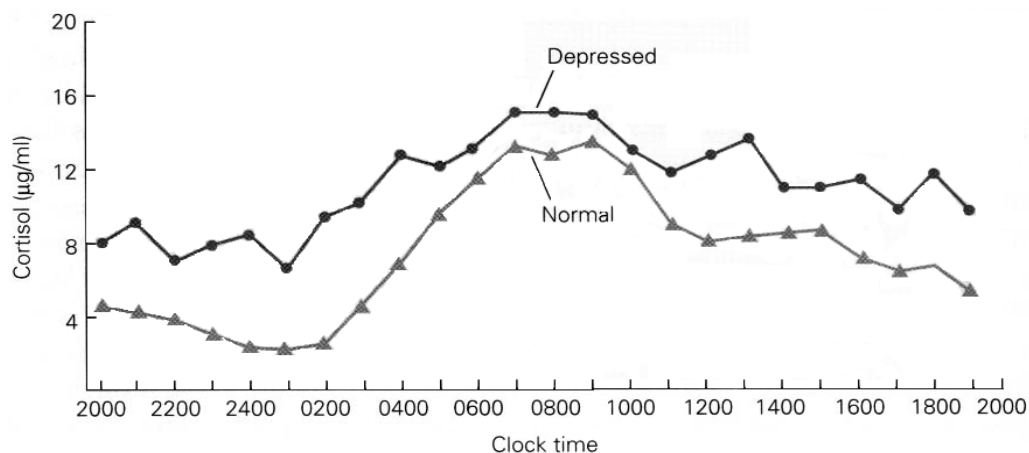


Figura 5. Niveles de cortisol durante el día en una persona con depresión y una normal. Muchos pacientes con depresión, secretan en exceso ACTH y cortisol durante el día. Tomado de Kandel, 1991.

Los niveles de CRH se correlacionan en forma positiva con la depresión, pues la liberación de esta hormona es estimulada por la noradrenalina y la acetilcolina. En una serie de estudios realizados recientemente en el laboratorio del Prof. Meir Shinitzky, en el Instituto Científico Weizmann de Rehovot, Israel (2001), se observó que el cortisol es capaz también de incrementar la captación de serotonina y disminuir su disposición en la hendidura sináptica. Se sabe que el cortisol actúa uniéndose a sus receptores presentes también a nivel neuronal, pasa al núcleo y así regula o altera la expresión de diversos genes, entre ellos el gen transportador de serotonina.

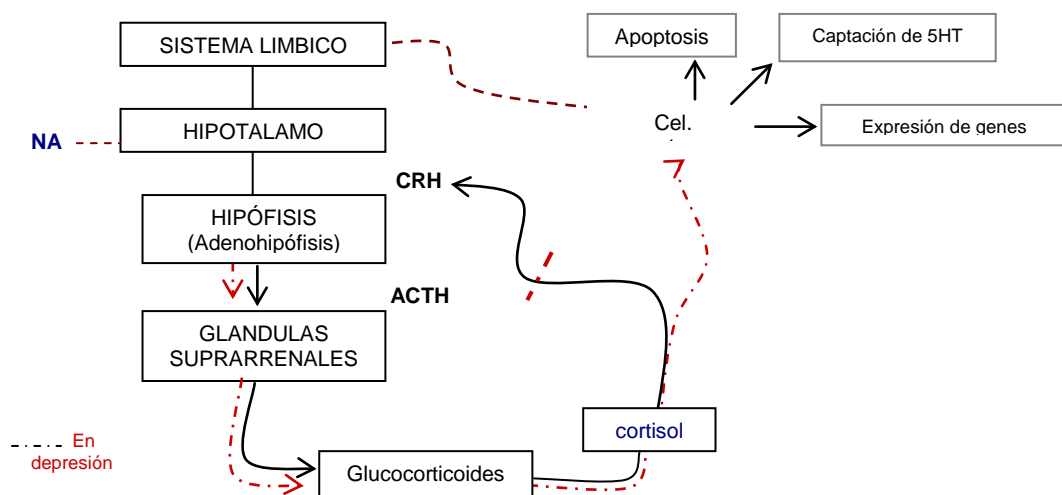


Figura 6. Representación del eje Hipotálamo hipofisiario suprarrenal y el efecto de la hipercortisolemia

Por otro lado, algunos autores han sugerido que el incremento en los niveles de cortisol en pacientes deprimidos, es en parte el reflejo de la mutación genética en sujetos homocigotos al alelo S del gen transportador de 5HT, el cual como ya se ha visto, se asocia con un incremento en la susceptibilidad para desarrollar depresión.

La hipercortisolemia durante periodos prolongados puede producir toxicidad en las células del hipocampo, lo cual ha sido corroborado por estudios imagenológicos realizados en pacientes con depresión grave recurrente, encontrándose una reducción en el volumen cerebral en esa región del cerebro (Videbech & Ravnkilde, 2004). Por otro lado, se ha descrito una reducción en la

materia gris de regiones límbicas (particularmente en la región perigenual del cíngulo y la amígdala), las cuales son regiones críticas para el procesamiento de emociones negativas (Pezawas et al., 2005).

Se conoce que el hipocampo tiene la particularidad de integrar la respuesta cognitiva, neurohormonal y neuroquímica, a las emociones y al estrés (Heinze, 2004), afectando por su disfunción en pacientes deprimidos las funciones ejecutivas (Egeland et al, 2005).

Por otro lado, algunos autores han descrito que la hipercortisolemia también se relaciona con los trastornos del sueño presentes durante los episodios depresivos. Además del cortisol, los desarreglos en otros sistemas neuroquímicos presentes en la depresión parecen afectar el ciclo normal de sueño. Cerca del 90% de los pacientes con depresión reportan dificultades para conciliar el sueño y despertares nocturnos frecuentes, siendo estas dificultades las más comunes. Es importante señalar que algunas funciones cognitivas, en especial la consolidación de la memoria, va a depender en gran medida de la calidad de sueño que el paciente presente.

Los estudios polisomnográficos, en particular los electroencefalográficos han mostrado una macroarquitectura del sueño alterada durante el episodio depresivo. Con una latencia de sueño prolongada, despertares intermitentes, una fase 1 del sueño no restauradora, un déficit en el sueño de ondas lentas en el primer ciclo de sueño y una fase de movimientos oculares rápidos (MOR) incrementada pero acortada en su latencia, de hecho el incremento en la fase MOR puede ser específica para un estado depresivo recurrente (Mouchet-Mages & Olié, 2007). Estas características se han relacionado, como ya se mencionó, con los efectos del cortisol, además de las alteraciones en la actividad de los neurotransmisores presentes durante las diversas fases del sueño.

Se ha hablado, de un efecto diferente según la disponibilidad de la serotonina y noradrenalina, esto podría explicar en parte, los diferentes efectos de los antidepresivos en el sueño. Un agonista del receptor a serotonina 5-

HT1_A podría ser responsable de la supresión del sueño MOR, si fuera agonista del receptor 5-HT2 de la discontinuidad del sueño de la misma manera que lo sería un antagonista del α 2-adrenoreceptor. Por otro lado, un bloqueo del α 1-Adrenoreceptor y del receptor de histamina H1 podría promover el sueño.

Junto con las alteraciones en la ciclicidad de actividad de la CRH, se han descrito anormalidades en las variaciones nocturnas de la hormona tirotrópica [TSH], la cual en condiciones normales se mantiene estable durante el día para presentar un pico al iniciar la noche culminando hacia la media noche, sin embargo en sujetos que cursan con depresión se encuentra reducida esta elevación nocturna la cual se amortigua más en aquellos pacientes que presentan simultáneamente concentraciones elevadas de cortisol.

La hormona de crecimiento [GH] presenta también una ciclicidad circadiana importante en el humano. En condiciones normales, la secreción de esta hormona se estimula con el adormecimiento generándose un pico de secreción asociado con este estado. Se ha visto que además de la alteración en el eje corticotropo y tirotrópico los pacientes con depresión muestran alteraciones en el eje somatotropo, responsable de la secreción de la GH. Al comparar los niveles de secreción circadiana entre sujetos normales y con depresión, se observa un aumento en el número de episodios secretores diurnos en los pacientes deprimidos, acompañándose por un adelanto en el pico asociado al adormecimiento.

Tras el tratamiento con antidepresivos ISRS (fluoxetina y sertralina) y la remisión clínica de la depresión, la hipercortisolemia, la anticipación de fase y el acortamiento de la latencia de la primera fase REM, desaparecen junto con los síntomas relacionados con el sueño de la escala de depresión de Hamilton (Mouchet-Mages & Olié, 2007). El ritmo de cortisol del paciente deprimido en remisión presenta una ciclicidad completamente superponible al de un individuo normal. Además, las anomalías en la secreción de GH y su organización temporal remiten de forma importante, sin embargo, los perfiles de GH no llegan a ser completamente superponibles a los perfiles normales.

Las anomalías en la ciclicidad de secreción de las distintas hormonas previamente descritas sugieren la alteración en la actividad de los ritmos biológicos durante el estado depresivo. Un importante marcador de los ritmos biológicos es la secreción de la melatonina, la cual sigue una ciclicidad circadiana que, en condiciones normales, mantiene niveles circulantes bajos durante todo el día, elevándose al atardecer y maximizándose hacia la mitad de la noche. Mientras que, en condiciones depresivas, estos niveles nocturnos se disminuyen (Cauter et al, 1992) y su ciclicidad se ve desfasada. Uno de los hallazgos más consistentes es una baja concentración sanguínea de melatonina en pacientes con depresión comparada con la encontrada en controles (Van Reeth & Maccari, 2007). Gracias a los receptores a melatonina MT1 y MT2 se facilita la inducción del sueño y la inducción de los cambios de fase del sueño en condiciones normales. Debido a estos hallazgos, y a que al administrar melatonina a pacientes con depresión mejora su sueño, es que ha sido el centro de atención para desarrollar nuevas terapias y fármacos antidepressivos como la agomelatina, una sustancia análoga a la melatonina, agonista a los receptores MT1 y MT2 y antagonista al receptor a serotonina 5HT2C, favoreciendo así la remisión de sintomatología ansiolítica y depresiva (San & Arranz, 2008). Otros autores además, han destacado el rol que la agomelatina ha presentado bloqueando el efecto adverso del estrés en tareas de memoria hipocampo dependientes (Conboy et al., 2008).

Partiendo de estos supuestos surgen algunas teorías sobre la etiología de la depresión, una de las cuales sugiere que la modificación de las condiciones socioculturales que acompañan la situación perturbadora del paciente, vuelven vulnerable al mismo lo cual contribuye con la inestabilidad de su rutina y a su vez con la inestabilidad de los ritmos biológicos causantes del cuadro depresivo.

Lo que resulta evidente es que el paciente que cursa con un cuadro de depresión presenta alteraciones en los ritmos biológicos manifestados en su mayoría como alteraciones del ciclo sueño-vigilia y en el patrón de alimentación, en casos de depresiones más profundas, las mujeres deprimidas suelen presentar irregularidades en su ciclo menstrual. Los hallazgos

reportados hasta hoy día contribuyen al esclarecimiento en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a patologías como la depresión, sin embargo, contribuyen a su vez a dar explicaciones sobre su etiología en una sola dimensión, lo que resulta inexplicable de otra manera que no resulte del entendimiento conjunto de la desregulación multisistémica favoreciendo así un enfoque holista y no monocausal.

En resumen podemos referirnos al supuesto en el que se basa Mc Ewen quien propone una serie de eventos en cascada que surgen antes y durante la enfermedad depresiva; cuando la tendencia del organismo al estado de equilibrio y estabilidad (homeostasis) que le permite enfrentarse a agresiones externas ya no surte efecto o presenta una actividad disfuncional el sistema cerebro–hormonal–inmunológico, se generan estos cambios los cuales inducen un desbalance del sistema y entonces, los síntomas de la enfermedad depresiva, tanto emocionales como cognoscitivos. Este proceso se inicia con la hiperactividad de la amígdala, asociada a una desregulación del HPA con, entre otras, alteraciones de los patrones del sueño. En periodos variables pueden ocurrir una serie de cambios metabólicos y otras complicaciones como las cardiovasculares que han llevado a muchos científicos y especialistas a afirmar que la depresión es, en verdad, una enfermedad crónica y multisistémica.

1.5. Tratamiento Farmacológico de la Depresión

Mucho se ha hablado en el área de la salud acerca del tratamiento de las enfermedades mentales, sin embargo, parece ser además importante el decidir cuándo y cómo tratarla. El reto consiste en saber elegir el tratamiento más adecuado para las necesidades específicas de cada paciente. Se ha corroborado el hecho de que el tratamiento para la depresión en el cual se incluyan elementos psicofarmacológicos resulta el método más efectivo en la recuperación de los mismos (López et al., 2004). En 1993 la APA reportó una probabilidad del 60% de recuperación en pacientes que fueron tratados adecuadamente con fármacos antidepresivos (Schulberg, 2001), lo cual indica

que se deben seguir ciertas pautas para el manejo farmacológico tomando en cuenta los medicamentos de primera elección, además de la existencia de episodios previos. Con este fin se han estructurado algoritmos para el tratamiento con antidepresivos (Figura 7).

Uno de los grandes avances en la medicina psiquiátrica, ha sido el manejo farmacológico de la enfermedad mental. De hecho, la depresión mayor es una de las enfermedades psiquiátricas que pueden tratarse con mayor eficacia hoy en día.

La evolución histórica de esta rama de la farmacología ha tenido avances muy notables, específicamente a partir de la década de los cincuenta cuando se descubrieron las propiedades antidepresivas de los medicamentos antituberculosos (iproniazida), los cuales inhiben a la monoaminoxidasa [MAO]; así como la eficacia del carbonato de litio en diversas enfermedades mentales, lo que ha sentado las bases de la moderna psicofarmacología. En esa misma década, se sintetizó la imipramina (primer compuesto tricíclico), posteriormente se hizo la observación de que todos los medicamentos que mejoraban la depresión parecían trabajar aumentando la cantidad de noradrenalina y sobretodo de serotonina en las sinapsis cerebrales. Esta *hipótesis monoaminérgica* es importante sobretodo para explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos más utilizados en la actualidad como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o de serotonina y noradrenalina (Galindo, 2005).

Cada día se avanza más en el descubrimiento de sustancias implicadas en la fisiopatología de la depresión, a la par sigue avanzando el esfuerzo de las compañías farmacológicas en desarrollar antidepresivos capaces de eliminar los síntomas primarios causando los menores efectos secundarios. De tal forma que el medicamento actúe específicamente sobre los sistemas involucrados tanto en la génesis como en el desarrollo de la patología. Las aproximaciones descritas sobre la neurofisiología de la depresión nos ayudan a entender el mecanismo de acción de los antidepresivos. En la tabla 7 se muestra una de las clasificaciones más utilizadas para los fármacos

antidepresivos, los cuales se explican a continuación.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa [IMAO] (1950). Primeros fármacos desarrollados con función antidepresiva. Han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, debido a su toxicidad y dificultad en el manejo son ahora medicamentos de segunda o tercera elección.

Agonistas Inhibidores de la Serotonina [SARI] (1970). En este grupo se encuentran la trazodona y la nefazodona. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos, en combinación con una acción menos potente de inhibición de la 5HT (efecto IRS) y de la NA (efecto IRN).

Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Noradrenalina y Serotonina [ISRN-S] (1990). Son medicamentos exclusivamente antidepresivos, con un perfil de eficacia y seguridad semejante a los ISRS. Sus efectos secundarios son mayores ya que inhiben tanto la recaptura de serotonina como de noradrenalina.

Potenciadores de la acción Noradrenérgica y Serotoninérgica [NASSA] (1990). Actúan en los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, incrementando o potenciando su acción. Son seguros, con buena tolerabilidad y confiables para su uso y manejo. Indicados para cualquier tipo de depresión con síntomas asociados a estos sistemas.

Antidepresivos Tricíclicos y Tetracíclicos [ATC] (1960). Se consideraban dentro del manejo estándar de la depresión hasta la aparición de los ISRS, aunque todavía son medicamentos de 1° o 2° elección. Su problema son los efectos colaterales por actuar sobre el sistema noradrenérgico y el serotoninérgico, y sus interacciones medicamentosas, no son muy seguras ya que generan toxicidad en sobredosis. Dirigidos principalmente para disminuir la intensidad y el número de recaídas en depresiones recurrentes.

Estabilizadores del Animo [EA]. Grupo de medicamentos con un amplio espectro para las psicopatologías, sin embargo tienen grandes interacciones medicamentosas y efectos secundarios. En este grupo se incluyen el litio, los antiepilépticos y los antagonistas de los canales de calcio, son principalmente utilizados en cuadros bipolares y ciclotimia aunque pueden utilizarse para depresiones unipolares.

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

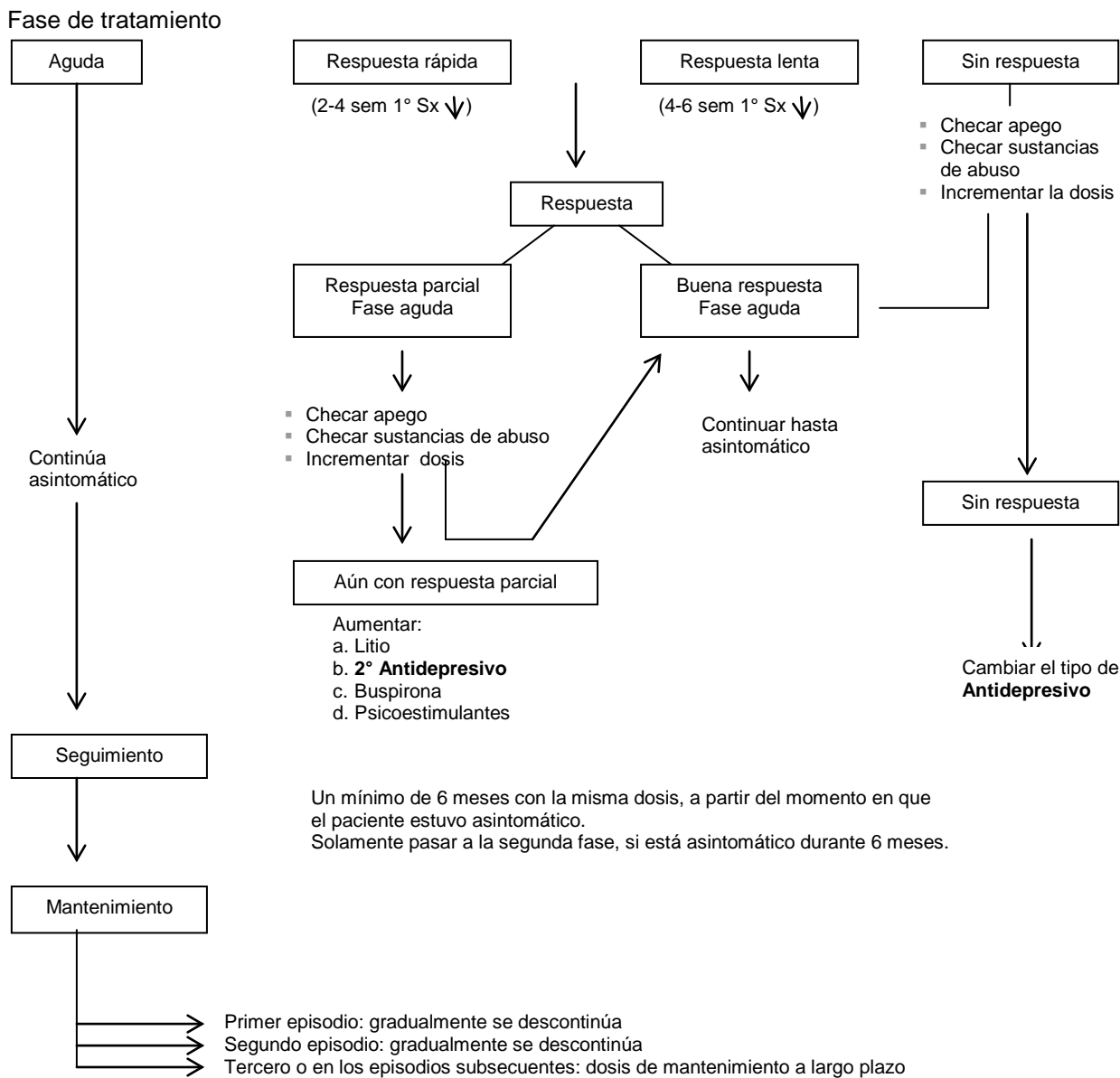


Figura 7. Algoritmo para manejo farmacológico de la depresión. El tratamiento comienza en la etapa aguda de la enfermedad. Los ISRS requieren de al menos 2 a 4 semanas para empezar a reducir los síntomas de la depresión y el tratamiento debe continuar por lo menos 6 a 8 semanas para considerar que hay resistencia al tratamiento. La respuesta terapéutica puede ser parcial o adecuada entonces se continua con la dosificación constante hasta que el pacientes esté asintomático, en el caso de que la respuesta sea parcial o exista resistencia al tratamiento, se valora el apego al tratamiento y se considera aumentar la dosis entre las 4 y 6 semanas, si tras este cambio de dosificación todavía hay respuesta parcial, se agrega otro fármaco ya sea un 2° antidepressivo o medicamentos de otra familia. Cuando el paciente sigue resistente se cambia a un antidepressivo de 2ª o 3ª elección. Cuando se logra que el paciente esté asintomático, se da seguimiento y mantenimiento por lo menos durante 6 meses con la misma dosis y si sigue asintomático pasa a la segunda fase de tratamiento. Si la fase aguda por la cual es tratado es el primer episodio depresivo o el segundo, en la segunda fase se descontinúa gradualmente el uso del medicamento, sin embargo, si es recidivante en tercer episodio o más se da una dosis de mantenimiento a largo plazo. Tomado de Galindo Morales, 2005.

Tabla 7

Clasificación de los antidepresivos por su mecanismo de acción. (Galindo Morales, 2005)

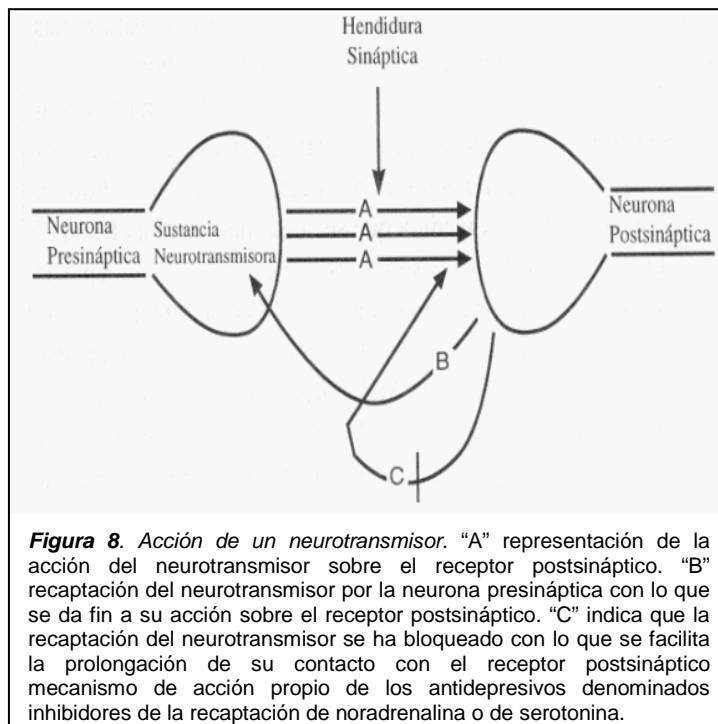
- I. Inhibidores de la Recaptura de Monoaminas/ Heterocíclicos
 - i. Tricíclicos aminas terciarias/ clásicos:
 - amitriptilina
 - clomipramina
 - doxepina
 - imipramina
 - ii. Tricíclicos aminas secundarias:
 - desipramina
 - nortriptilina
 - iii. Tetracíclicos:
 - mianserina
 - maprotilina
- II. Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina (ISRS)
 - Citalopram
 - Escitalopram
 - Fluoxetina
 - Fluvoxamina
 - Paroxetina
 - Sertralina
- III. Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Dopamina (ISRD)
 - Bupropión o Anfebutamona
- IV. Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Noradrenalina (ISRN)
 - Reboxetina
- V. Inhibidores Específicos de la Recaptura de Noradrenalina y Serotonina (ISRN y S)
 - Venlafaxina
 - Duloxetina
- VI. Inhibidores Reversibles de la MAO-A (RIMA)
 - Moclobemida
- VII. Estabilizadores del Afecto (EA)
 - Litio

Inhibidores de la Recaptura de Dopamina [ISRD] (1980). Clase de medicamentos que actúan sobre el sistema dopaminérgico. Actualmente se ha incrementado el número de estudios para su uso en la depresión, ya que su acción antidepresiva resulta muy eficaz en aquellos casos en que se presenta

incrementada somnolencia y dificultades en concentración, generando menos efectos secundarios asociados a la sexualidad.

Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina [ISRS] (1980) (Figura 8). Brindan mayor seguridad, facilidad en su uso y por lo mismo más confianza en el tratamiento farmacológico además de sus bajos efectos secundarios. Indicados en cualquier tipo de depresión pero mayormente recomendados en aquellas que cursan con ansiedad, con una eficacia del 70% pero una recaída después de dos meses de haber suspendido el tratamiento del 85 al 90%. Las moléculas farmacológicas como la fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina entre otras, bloquean al transportador de serotonina sodio dependiente, inhibiendo su recaptura y aumentando su disponibilidad inicialmente a la alta a nivel somatodendrítico y no en el axón terminal, lo que teóricamente podría explicar la presentación de síntomas secundarios diferentes a la acción antidepresiva deseada (Cauter et al., 1992). Este incremento de serotonina somatodendrítica parcial, como consecuencia de su acción en los autorreceptores 5HT_{1A} causa una desregulación a la baja, misma que desencadena en el cuerpo neuronal el impulso para la descarga de serotonina a nivel axonal. A este nivel, las bombas de recaptura están bloqueadas, aumentando en forma muy importante la disponibilidad de 5HT sináptica, actuando sobre los diferentes receptores postsinápticos 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃ y 5HT₄. Finalmente con los bloqueos de las bombas de recaptura, se establece el incremento y disponibilidad del neurotransmisor tanto a nivel somatodendrítico como a nivel de los axones terminales desencadenando acciones específicas sobre los diferentes receptores postsinápticos, lo que genera como consecuencia una disminución de los efectos no deseados y un efecto franco de la acción antidepresiva.

El efecto terapéutico de los antidepresivos se obtiene entre las primeras cinco a siete semanas de uso continuo del medicamento, entonces la administración a largo plazo de los mismos se acompaña de una regulación adaptativa de receptores monoaminérgicos (β y α -adrenérgicos y 5HT_{4,6,7}), sistemas de segundos mensajeros, transportadores (NET y SERT) y sistemas de síntesis de enzimas (tirosina y triptófano hidroxilasa).



Actuando sobre estos factores, es como se obtiene la remisión parcial o total de la sintomatología depresiva que en el 60% de los casos resulta parcial. La resistencia al tratamiento de algunos subtipos de depresión no psicótica, como la depresión con síntomas melancólicos en pacientes tratados con ISRS, así como el efecto antidepresivo parcial de otros tratamientos como la terapia electroconvulsiva y la privación de sueño junto con estos datos, sugieren que no sólo la adaptación monoaminérgica cuenta para la acción antidepresiva (Paul & Skolnick, 2003; McGrath, Khan, Trivedi, Stewart, Morris, Wisniewski, Miyahara, Nierenberg, Fava & Rush, 2008).

Disminución de los síntomas

Se ha reportado a partir de la tercera semana de tratamiento con antidepresivos una reducción de los puntajes en la HAM-D para depresión en tres grupos de pacientes tratados respectivamente con fluoxetina/entrevista no psicoterapéutica, sólo psicoterapia y fluoxetina/psicoterapia, en comparación con el grupo de pacientes a quienes se les dio un tratamiento placebo y una

entrevista no psicoterapéutica. A la séptima semana se observó una mayor disminución en los puntajes de esta escala para los pacientes de los dos grupos tratados con psicofármacos en comparación con los otros dos grupos (López et al, 2004).

La meta de los tratamientos para las enfermedades depresivas es la **recuperación** del paciente. Se entiende por recuperación a la presencia de un periodo de ocho semanas en el que el paciente no cumple ya los criterios diagnósticos para su trastorno depresivo. En términos psiquiátricos se le denomina remisión. Entonces una *remisión parcial* es un periodo en el cual existe una mejoría considerable del trastorno sin erradicarse completamente los síntomas. La mejoría implica la reducción hasta el 20% del total de molestias, los síntomas que persisten no son suficientes para cumplir los criterios diagnósticos del trastorno; la remisión parcial se presenta en el 20-30% de los pacientes y se asocia con malestar y cierta incapacidad; a diferencia de la *remisión total*, la cual corresponde a la mejoría en una magnitud tal que el paciente se percibe casi asintomático (Heinze, 2002). Se debe entender la *remisión total* como una eliminación completa de los síntomas y un retorno al funcionamiento premórbido.

Ellen Frank (1991) propuso como “respuesta” una disminución mayor del 50% con respecto a la puntuación basal en la escala HAM-D. Por su parte, Nierenberg (2001) propuso considerar como remisión una calificación de 7 puntos en el HAM-D. Sin embargo, si el paciente inicia el tratamiento con una calificación de 40 puntos en la versión de 21 ítems, aún disminuyendo un 50%, el paciente todavía estaría clínicamente sintomático aunque para él sea ya una disminución significativa (Ontiveros & Chávez, 2005). Esto se considera una *respuesta sin remisión*, y es a la par un claro ejemplo de respuesta al fármaco.

Respuesta a los psicofármacos

El efecto de los medicamentos depende, además de la sintomatología y diagnóstico, de las características individuales de los pacientes. Se mencionan algunos *predictores de respuesta a antidepresivos*.

Favorables: menor edad y menor número de fases previas, información al paciente y familia, antecedentes de buena respuesta, características de melancolía, monopolaridad, ausencia de trastornos de personalidad.

Desfavorables: mayor edad, género femenino, síntomas atípicos, bipolaridad, precipitantes severos, ideación incongruente con el humor, hipocondría, pobre soporte sociofamiliar y/o ambiental, dosis insuficientes o inadecuada elección terapéutica, efectos que no favorecen el apego al tratamiento.

1.6. Aspectos Cognitivos y Depresión

1.6.1. Procesos Cognitivos

Al hablar de procesos cognitivos, podemos mencionar un sin fin de funciones; sin embargo, en un aspecto general, se han descrito los procesos cognitivos “indispensables” para el funcionamiento intelectual de los individuos.

Es preciso señalar que la atención, así como la memoria y las funciones ejecutivas, no son procesos unitarios sino un “conjunto” de subprocesos como sería: el alertamiento, la atención voluntaria, automática, visuoespacial, entre otras; así como la memoria de reconocimiento, memoria episódica, memoria visuoespacial, entre otras.

Atención

Se sabe que la atención no es una función que pudiera ser asociada a una región cerebral particular. Se ha hablado de la participación coordinada de diversas redes neuronales que al activarse favorecen dicho proceso. Se han propuesto diversos modelos para entender y explicar la anatomía y fisiología de los mecanismos activados en la atención. De estos modelos dos son los que explican de una manera clara y completa el funcionamiento neuronal en dicho proceso.

Modelo de Mesulam. Propone una red neuronal constituida por cuatro regiones cerebrales responsables de la atención visuoespacial:

- *Formación reticular:* mantiene un nivel de alertamiento adecuado, el cual permite el funcionamiento óptimo de los demás sistemas de procesamiento. El alertamiento se incrementa ante la presencia de estímulos novedosos además de permitir una reacción de orientación hacia dichos estímulos.
- *Corteza parietal posterior (dorsolateral):* posee una representación espacial del mundo externo, que permite la orientación hacia los estímulos relevantes dentro del campo visual.
- *Circunvolución del cíngulo* (componente límbico de la atención): participa en la regulación de los aspectos motivacionales que intervienen en la selección de los eventos del ambiente que son relevantes. Proyecta hacia regiones dorsolaterales de la corteza parietal posterior, la cual recibe aferencias de otras regiones del sistema límbico como la sustancia innominada e hipotálamo lateral.
- *Corteza prefrontal orbital:* coordina los programas motores requeridos tanto para la orientación hacia los estímulos relevantes, así como para los que conduzcan a alcanzar los objetivos previamente seleccionados dentro del campo visual.

Las estructuras que participan en los movimientos oculares voluntarios son los colículos superiores, el núcleo pulvinar del tálamo, la corteza parietal y los campos oculares frontales.

Modelo de Posner y Petersen (1990). Para estos autores, la atención se compone de tres sistemas divididos en varios subprocesos. Estos sistemas parecen correlacionar con localizaciones anatómicas diferenciadas.

1. Arousal o activación general (alerta fásica).
 2. Orientación espacial manifiesta (*overt spatial orienting*).
 3. Orientación encubierta de la atención: cambio de la atención mental hacia el punto de interés.
- *Red funcional de Atención sostenida:* es la habilidad para mantener la atención consciente o vigilancia en largos periodos de tiempo.

Las áreas implicadas son el locus coeruleus (mediante conexiones noradrenérgicas con la corteza) y el hemisferio derecho para cambios fásicos en el nivel de alerta. Si este sistema sufre alteraciones, el paciente será incapaz de mantener su atención en una tarea durante periodos de tiempo relativamente prolongados (Ríos, Muñoz-Céspedes, Abad, Periañez, Barceló, Abad, Periañez & Barceló, 2000).

- *Red funcional de Selección:* sistema flexible y voluntario, con un componente más ejecutivo, controla, dirige y selecciona las estructuras encargadas de desarrollar tareas cognitivas complejas. Selecciona los objetivos de la atención, tanto sensoriales como de la memoria. Representa un sistema “anterior” de control general relacionado con la corteza frontal medial, el área cingulada anterior, el área motora suplementaria y los ganglios basales; es capaz de controlar el sistema posterior, a pesar de ser sistemas independientes. Así, se asumen los lóbulos frontales como reguladores de la atención.

El fallo en alguno de sus componentes se refleja en dificultades en la ejecución de tareas de atención dividida y respuestas ante la presencia de estímulos novedosos, ya que los individuos están bajo el control del procesamiento automático.

- *Red funcional de Orientación:* orientación hacia el estímulo, genera la conciencia de que se ha percibido algo. Corresponde con los reflejos involuntarios de orientación y con el procesamiento automático de la información. Este proceso está dividido en tres componentes: desenganche del foco actual, movimiento direccional y reenganche al nuevo foco atencional. Representa la actividad de la red atencional “posterior”, que incluye los lóbulos parietales posteriores, encargados del desenganche de la atención, los núcleos pulvinares del tálamo, que controlan el enfoque de la atención y los núcleos reticulares del tálamo junto con los colículos superiores mesencefálicos, que se encargan del desplazamiento de la atención de una zona a otra del campo visual. Por otro lado, Goldman-Rakic (1995) ha propuesto la participación del giro del cíngulo anterior en tareas que requieren del sistema atencional posterior jugando así un papel importante en aspectos de la atención así como en la negligencia. La

producción de respuestas arbitrarias se ha tomado como evidencia de que este sistema ha detectado una señal (Posner & Petersen, 1990).

Memoria

La memoria es un proceso cognitivo por medio del cual el sistema nervioso codifica los eventos en forma tal que nos permite conservarlos, guardarlos y recordarlos de manera consciente y vívida, acompañados de un componente emocional como si hubiesen ocurrido en el momento en que los recordamos.

La memoria es una función que, como toda la cognición, se va formando con aspectos dentro de un procesamiento continuo. Tenemos que los **componentes** de la memoria son:

1. *Registro*: entrada de información, sensorial.
2. *Codificación* o registro inicial: organización del material, efecto de primacía y resencia.
3. *Almacenamiento*: la memoria requiere de una consolidación del material codificado y de un adecuado proceso de atención, así como de una óptima capacidad de organización de la información.
4. *Evocación*: capacidad de traer al presente información demandada, esta capacidad requiere una correcta organización del material y adecuadas estrategias.

Clasificación de la memoria:

Se ha dividido a la memoria en términos de lo recordado en:

- memoria implícita (de procedimiento) y explícita (declarativa), (debida a Squire & Zola-Morgan, en Alcaraz & Gumá, 2001). La memoria implícita se refiere a las sensaciones, capacidades y habilidades que se recuerdan de modo inconsciente, permite realizar acciones de manera automática. Por otro lado, la memoria explícita se refiere a hechos, personas, lugares o cosas que se recuerdan mediante un esfuerzo consciente y deliberado, a su vez se divide en episódica y semántica.

- memoria episódica y semántica. La memoria episódica es el proceso por medio del cual almacenamos y recordamos sucesos o acontecimientos y nuestra experiencia personal específica. La memoria semántica nos permite recordar información general de la cual no siempre se es consciente del origen.

En términos de la duración y capacidad se ha dividido en:

- memoria a largo plazo: tiene una capacidad de almacenaje ilimitada y la información puede ser almacenada por años.

- memoria reciente: almacena información durante un periodo intermedio entre memoria a corto plazo (segundos o minutos) y la memoria a largo plazo (la cual puede perdurar toda la vida).

- memoria a corto plazo: su almacenamiento dura pocos segundos. Tiene una capacidad limitada de siete más menos dos objetos. Sin embargo, aumenta esta capacidad al hacer uso de estrategias de almacenamiento. La información almacenada puede ser olvidada o almacenada en la memoria a plazo intermedio o largo según su relevancia.

En la memoria a corto plazo se distingue la *memoria de trabajo*, la cual es la habilidad básica para mantener pistas y actualizarlas según la información requerida en el momento (Goldman-Rakic, en Grafman et al., 1995). Responde a las necesidades de *almacenaje* temporal haciendo uso de un adecuado *procesamiento*¹ del material en uso, ya sea actual o información antigua que toma de la memoria a largo plazo. Las estructuras que han sido relacionadas con este proceso temporal son: la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior y la corteza parietal (Simonotto, Ebmeier & Rose, 2006).

Además, se puede dividir a la memoria sensorial en: visual o icónica y auditiva o ecoica. Otros tipos de memoria pueden ser descritos como:

La memoria de reconocimiento: se piensa que los recursos cerebrales utilizados en el reconocimiento son específicos en distinguir entre estímulos

¹ Componentes de la memoria de trabajo según Goldman-Rakic: almacenaje y procesamiento

novedosos de los familiares, el área peririnal de la corteza temporal está especializada en procesar esta información en la modalidad visual. Se propone que este sistema neuronal se activa ante estímulos nuevos y que decrementa su actividad ante los estímulos ya conocidos aunque hayan sido expuestos una sola vez a nuestra experiencia visual.

Memoria visuoespacial. Esta modalidad mnésica participa en la retención y evocación de manera precisa de información visual dentro del espacio. Es la capacidad de almacenar ordenadamente dicha información tanto en un orden jerárquico como temporal para el rápido acceso a la misma. Se involucran regiones cerebrales que participan en las funciones cognitivas complejas como la corteza prefrontal dorsolateral-medial, la región del campo visual de los ojos, áreas motoras y motoras suplementarias, sobretodo del hemisferio derecho (Emilien et al., 2000).

Funciones ejecutivas

Durante los últimos años, se ha estudiado la participación de los mecanismos cerebrales en los procesos cognitivos superiores dando lugar a la extensa variedad de conocimientos en el área y a las controversias respecto a los procesos que corresponden a las funciones ejecutivas. Una aproximación disponible señala a la corteza frontal, sobretodo prefrontal, como responsable de ejecutar procesos superiores como el pensamiento, el razonamiento, la planeación, organización, conductas dirigidas a metas, memoria de trabajo, metamemoria, metacognición, utilización y cambio de estrategias, y solución de problemas, por mencionar algunas.

Se cree que la corteza prefrontal es el resultado tardío del desarrollo filogenético y ontogenético de los seres humanos, razón por la cual se le atribuye una función reguladora y de monitoreo de las demás estructuras cerebrales para ejecutar una acción adecuada con la situación ambiental, es decir, adaptable a las demandas externas.

Por consiguiente, un daño en el funcionamiento prefrontal desencadenaría un decremento en la inhibición que esta área ejerce sobre muchas otras que impulsan la conducta o el pensamiento.

1.6.2. Evaluación de los Procesos Cognitivos en Depresión

La mayor parte de la comprensión de las relaciones entre los mecanismos cerebrales y los procesos como la atención, la memoria, el lenguaje, el procesamiento y la planificación proviene de la observación de los trastornos en estos procesos a consecuencia de lesiones cerebrales. Los estudios de pacientes han mostrado que algunos síndromes parecen estar relacionados con distintas regiones cerebrales (Iglesias, 2002). Es por esto que, a nivel conductual, se han empleado tareas que evalúan distintos procesos cognitivos tanto en sujetos normales como en pacientes que presentan algún trastorno de la atención (Morales & Meneses, 1993), como es el caso de la esquizofrenia y la depresión.

Si la depresión es el resultado último de una alteración cerebral, entonces el estudio de las disfunciones cognitivas en los pacientes puede llevarnos a entender los sustratos neurales relevantes en esta enfermedad y, de manera contraria, el entendimiento de dichos sustratos neurales puede ayudarnos a explicar las alteraciones cognitivas presentes en estos pacientes.

El perfil de disfunción cognitiva en pacientes con depresión mayor así como en pacientes esquizofrénicos se ha atribuido parcialmente a un déficit en los componentes ejecutivos centrales de la memoria de trabajo, como consecuencia de un déficit funcional en regiones corticales asociadas con este proceso mnésico y con la capacidad de cambiar el foco de atención como la corteza orbitofrontal medial, dorsolateral y la corteza cingulada anterior rostral, sugiriendo una activación anormal en los circuitos fronto-límbicos en estos pacientes (Simonotto, Ebmeier & Rose, 2006). Estos hallazgos complementan las evidencias que asocian el perfil cognitivo de estos pacientes con una

actividad anormal en estructuras subcorticales como el hipocampo, amígdala, cíngulo anterior y regiones parieto-temporales principalmente, así como en los circuitos que conectan dichas regiones y que son responsables de modular las respuestas cognitivas bajo el influjo de la conducta motivada, del procesamiento mnésico (espacial) y atencional.

Con base en el conocimiento de los mecanismos subcorticales y corticales que subyacen a la respuesta conductual, se puede conocer el estado de estos sistemas neurales evaluando las funciones cognitivas de las cuales son responsables y que nos permiten suponer que un buen desempeño en las tareas conductuales reflejará en gran medida el buen funcionamiento neurofisiológico subyacente y que un inadecuado rendimiento en la evaluación conductual reflejará una alteración en el funcionamiento de estos sistemas cerebrales.

Con el objetivo de cuantificar y evaluar dichas alteraciones presentes en la condición depresiva, en el ámbito de las neurociencias se han utilizado herramientas como el electroencefalograma o los estudios de neuroimagen y se ha hecho uso de pruebas que ayudan a determinar el nivel de funcionamiento neurológico y cognitivo involucrado.

Durante los últimos años se ha incrementado el estudio de las alteraciones cognitivas en la depresión (Constant et al., 2005; Porter, Gallagher, Thompson & Young et al., 2003; Pizzagalli, 2005; Rose & Ebmeier, 2006; Steele, Kumar & Ebmeier, 2007; Vázquez, Hartlage, Alloy & Jiménez, 1995), y se ha sugerido que las disfunciones cognitivas, manifestadas como parte de la sintomatología de la enfermedad, van a estar moduladas por la gravedad de la depresión, la valencia de la información que se debe procesar y el grado de exigencia de la tarea (Vázquez et al., 1995).

En algunas evaluaciones conductuales, se ha registrado el nivel de ejecución de pacientes con depresión mayor en tareas que involucran aspectos

como atención, memoria, percepción visuoespacial, velocidad visomotriz, solución de problemas y flexibilidad mental (Airaksinen et al., 2004).

Atención

En cuanto a la evaluación de los procesos de atención, se ha mencionado que los pacientes depresivos muestran dificultades en la ejecución de tareas que demandan dicha función, manifestadas como un incremento en el tiempo de reacción en tareas de reconocimiento y desempeño continuo, ha sido reportado en varias investigaciones el déficit de estos pacientes en tareas que requieren de un esfuerzo continuo, como las tareas de atención sostenida. Dicho déficit se manifiesta como un mayor número de errores en comparación con sujetos sanos, además no se observa un cambio en la tasa de errores a lo largo del tiempo, mientras que en los sujetos sanos si se observa este cambio después de dos minutos de haber comenzado la prueba (Cohen, citado en Pardo et al, 2006; Erickson K. et al, 2005; Porter, Gallagher, Thompson & Young, 2003; Farrin et al, 2003; Egeland et al, 2005).

Ha sido poco estudiado el desempeño de los pacientes con depresión en tareas de atención dividida, se ha reportado que presentan un desempeño pobre en comparación con sujetos sanos manifestado en un tiempo de ejecución más lento para los estímulos incongruentes comparado con estímulos neutros y congruentes (Channon, 1999; Constant, et al, 2005; Lohr, 1999). Al evaluar procesos de atención visuoespacial se ha encontrado que los pacientes con depresión se ven más afectados por la validez o invalidez de las pistas que los sujetos sanos, esto es, su desempeño empeora si la pista que le indica el atender al lado donde se presenta el estímulo blanco lo engaña al presentarse del lado contrario. Este efecto ha sido observado en muestras con sujetos normales, sin embargo es más evidente en pacientes con depresión, sugiriendo la dificultad o enlentecimiento en el cambio de foco de atención (Porter et al., 2003; Rose & Ebmeier, 2006).

Por otro lado, se ha reportado que el hemisferio no dominante, generalmente el derecho, participa en la atención sostenida y juega un papel

importante en la regulación emocional. En la depresión unipolar, se ha observado una disfunción en el hemisferio derecho (Pardo et al., 2006).

Memoria

Por otro lado, se han reportado déficits en tareas que evalúan memoria en pacientes con depresión. Se sabe que la intensidad de la depresión correlaciona inversamente con la cantidad de información que puede ser atendida, aprendida y recordada (Emilien et al., 2000). En algunas investigaciones se ha encontrado reducida su ejecución en tareas de memoria episódica y de trabajo, aunque también se han reportado déficits en la ejecución en cuanto a tareas con altas demandas de carga de memoria. También se ha observado un déficit en la ejecución de tareas de memoria visuoespacial, con un aumento en el tiempo de reacción, así como un mayor número de respuestas imprecisas en los sujetos deprimidos en comparación con sujetos sanos, sobre todo si la tarea de retención espacial involucra seis o más estímulos en un ensayo (Porter et al. 2003; Rose & Ebmeier, 2006). Otras tareas que miden también procesos de memoria como la tarea de memoria de reconocimiento han permitido observar que los pacientes con depresión ejecutan más lentamente y con menos precisión el reconocimiento comparado con sujetos normales y que también se ven más afectados por efecto del retraso en las tareas de memoria (Emilien et al., 2000). En este sentido, se cuenta con resultados contradictorios, ya que otras investigaciones, han reportado que los pacientes deprimidos presentan una ejecución en tareas de memoria similar a la de los sujetos sanos (Erickson, Drevets, Clark, Cannon, Bain, Zarate, Charney & Sahakian, 2005).

Funciones ejecutivas

Algunas tareas empleadas para la evaluación de los procesos ejecutivos en pacientes con depresión han permitido conocer las deficiencias de estos pacientes en cuanto a un mayor número de respuestas y errores perseverativos en tareas que requieren categorización y cambio de estrategias. También se ha reportado un déficit en cuanto a completar categorías, presentando respuestas que manifiestan una incapacidad para el

mantenimiento de las respuestas retroalimentadas positivamente, y estas respuestas se incrementan al incrementar la severidad de la depresión (Merriam et al, 1999; Beats, 1996, citado en Austin et al, 2001); además se ha observado una incapacidad para responder a la información de las respuestas que han sido retroalimentadas, esto medido a través del tiempo de reacción en una tarea de apuestas elaborada con resonancia magnética funcional. En esta investigación encontraron que mientras las personas control respondieron con un aumento en el tiempo de reacción ante las respuestas retroalimentadas negativamente y con un decremento del tiempo de reacción ante las respuestas retroalimentadas positivamente, las personas con depresión no aumentaron ni disminuyeron el tiempo de reacción según se esperaba por el desempeño del grupo control. De la misma manera en las personas con depresión no se activó el cíngulo anterior ante las respuestas retroalimentadas negativamente, ni el estriado ventral ante las retroalimentadas positivamente como lo hicieron las personas del grupo control; lo anterior sugiere un funcionamiento inadecuado de la corteza frontal medial responsable de la corrección de los errores y que a su vez incluye proyecciones de los sistemas monoaminérgicos (Steele et al, 2007).

Lo anterior también sugiere la presencia de un déficit en procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas en los pacientes con depresión mayor, funciones que se ha visto pueden mejorar a medida que el estado de ánimo deprimido disminuye, entre tres y siete semanas posteriores al inicio del tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina (sertralina) (Constant et al, 2005; Paelecke-Habermann et al, 2005).

Por otra parte, se ha reportado que el desempeño mnésico y atencional de estos pacientes *después del tratamiento con antidepresivos* (Fluoxetina) tienen una mejoría parcial (Gallassi, Morreale & Amore, 2006). Observaciones recientes sugieren que bajo tratamiento con ISRS pueden detectarse déficits ligeros y reversibles de la memoria a corto plazo y problemas de detección de estímulos (O' Hanlon, 1996).

Aunque existen varios estudios en cuanto al síndrome depresivo, la mayoría han centrado su atención en trastornos depresivos mayores sin especificar las alteraciones cognitivas según la evolución del padecimiento, por lo mismo, poco se sabe acerca del efecto que los medicamentos antidepresivos pudieran tener sobre dichas alteraciones cognoscitivas.

Aunque se sabe que los mecanismos neurológicos implicados en los trastornos depresivos son similares independientemente del diagnóstico, se deduce que debido a la diferente evolución de los síntomas (depresión mayor, episodio único y recidivante), pueden expresarse también diferentes alteraciones en procesos cognitivos y conductuales.

2. Trabajo Experimental

2.1. Planteamiento del Problema

La depresión genera una pérdida importante en la productividad y calidad de vida de quienes la padecen, siendo hoy en día un grave problema de salud pública.

Aunque es ampliamente aceptada la existencia de alteraciones cognitivas presentadas en los pacientes con depresión mayor (Fierros, Villatoro, Flores & Mendieta, 2003; Porter et al, 2003; Prado y Mena, 1999; Sandoval, Flores, Mendieta & Lugoles, 1999; Steele et al, 2007), aún no queda suficientemente claro el efecto de la presencia repetida de los episodios depresivos sobre el funcionamiento cognitivo.

Los datos respecto a los procesos cognitivos de estos pacientes han sido inconsistentes (Paelecke-Habermann et al, 2005; Sheline et al, 1996). Por un lado, algunos autores concluyen que los pacientes con depresión mayor tienen un pobre rendimiento en tareas que involucran atención, memoria y el logro de metas utilizando estrategias (Channon, 1999; Gualtieri, Johnson & Benedict, 2006; Pardo et al, 2006; Porter et al, 2003); por el contrario, otros no han observado diferencias significativas entre pacientes con depresión mayor y sujetos controles en la ejecución de tareas que demandan procesos neurocognitivos (Grant, Thase & Sweeney, 2001). Hay quienes sugieren que la severidad y recurrencia de la depresión se asocia con déficits en procesos mnésicos y no atencionales.

Por otro lado, debido al escaso número de estudios que estudian la acción de los antidepresivos sobre el funcionamiento cognitivo, no se sabe con exactitud cuál es el efecto del tratamiento farmacológico sobre el desempeño cognitivo de los pacientes en su primer episodio depresivo y en pacientes con episodios recurrentes. Algunos autores reportan mejorías en funciones ejecutivas en pacientes con depresión tratados con inhibidores de la recaptura

de serotonina [ISRS], sin embargo, otros han sugerido que el uso de estos medicamentos altera, de manera reversible, el funcionamiento mnésico de los pacientes (Emilien et al., 2000).

Dichas inconsistencias, pueden deberse a deficiencias metodológicas en las investigaciones al no diferenciar los subtipos según la recurrencia o no de la depresión (Gualtieri et al, 2006). De la misma manera, al evaluar el perfil neuropsicológico no profundizan en los subprocesos cognitivos y, en ocasiones, al no tener como objetivo controlar el efecto farmacológico, no se reporta con exactitud la acción de los ISRS en dichas disfunciones.

Por ello, creemos que es importante conocer las diferencias en diversos procesos cognitivos entre los pacientes con depresión mayor en primer episodio y aquellos en episodio recurrente, antes y después del tratamiento farmacológico.

2.2. Objetivos

- Comparar el desempeño que presenten los sujetos con depresión mayor (en episodio único [TDMu] y recurrentes [TDMr]) antes del tratamiento farmacológico con el desempeño de sujetos sanos, en la realización de tareas que evalúan atención (selectiva, sostenida y visuoespacial), memoria (de reconocimiento y visuoespacial) y funciones ejecutivas.
- Evaluar en pacientes con Depresión Mayor (en primer episodio y recurrentes) el efecto del tratamiento farmacológico sobre diversos procesos cognoscitivos como la atención, memoria y funciones ejecutivas.

2.3. Hipótesis

- Las participantes con depresión (TDMu y TDMr) presentarán un bajo rendimiento en las tareas que evalúan atención, memoria y funciones ejecutivas en comparación con sujetos sanos.
- Los pacientes con trastornos depresivos tendrán una mejor ejecución en tareas que demanden procesos más automáticos, como la atención visuoespacial, en comparación con su ejecución en tareas que demanden procesos más controlados como la atención sostenida, atención dividida, memoria visuoespacial, memoria de reconocimiento y funciones ejecutivas. Se espera que estas diferencias se acentúen en función de la intensidad de los síntomas depresivos y la recurrencia de sus episodios.
- Los sujetos con trastornos depresivos (TDMu y TDMr), presentarán un rendimiento más alto en las tareas de atención selectiva, memoria visuoespacial y flexibilidad mental después de ocho semanas de tratamiento con antidepresivos, en comparación con su propio desempeño previo al tratamiento.
- El efecto del tratamiento será mayor en los sujetos con depresión mayor en episodio único en comparación con los sujetos con depresión mayor recurrente, sin embargo, este desempeño será menor que el desempeño de los sujetos control en las dos evaluaciones.

2.4. Método

2.4.1. Sujetos

Criterios generales de inclusión

Se evaluaron un total de 20 pacientes con depresión, 10 con un diagnóstico de depresión mayor en primer episodio y 10 con un diagnóstico de depresión mayor en episodio recurrente. Además se evaluaron 11 participantes sin depresión quienes conformaron el grupo control.

Los participantes en este estudio fueron mujeres con edades comprendidas entre 18 y 50 años, con escolaridad mínima de seis años. Sin limitaciones sensoriales, motoras o enfermedades crónico-degenerativas. No presentaban alteraciones o daños neurológicos. No habían consumido alcohol y/o sustancias psicoactivas 48 horas previas a la evaluación cognitiva; no fueron tratadas con terapia electroconvulsiva 12 meses previos a la primera evaluación. Todas firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Las participantes fueron agrupadas de la siguiente manera:

1. Grupo experimental -TDMu- Formado por 10 personas con Trastorno Depresivo Mayor, episodio único.
2. Grupo experimental -TDMr- Formado por 10 personas con Trastorno Depresivo Mayor recidivante.
3. Grupo de sujetos control -GC- Formados por 11 personas sanas pareadas por edad y nivel de escolaridad. Aunque la mayoría de los controles pudieron ser pareadas con una participante del grupo en episodio único y con una participante del grupo en episodio recurrente, dos participantes de este último grupo no pudieron ser pareadas junto con una del grupo en episodio único, por esto el grupo control estuvo conformado por 11 participantes.

Criterios de inclusión para grupos experimentales

Las participantes debían cumplir los criterios generales de inclusión para esta investigación, además debían cumplir los criterios diagnósticos del DSM-

IV para trastorno depresivo mayor, ya fuera en episodio único o recidivante, además de tener un puntaje mínimo de 14 en la escala de depresión de Hamilton.

Las pacientes fueron remitidas por médicos psiquiatras de consulta externa del Hospital Regional General No. 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social y por médicos psiquiatras de consulta externa del Instituto Jalisciense de Salud Mental [SALME].

Criterios de inclusión para el grupo control

Las participantes fueron reclutadas de manera voluntaria. Cumplían con los criterios generales de inclusión para esta investigación. Además, no presentaban ni tenían antecedentes de alteraciones psiquiátricas y no estaban bajo tratamiento con fármacos que pudieran afectar el funcionamiento del sistema nervioso.

Las participantes de este grupo, se parearon con las participantes de los grupos experimentales por edad y escolaridad.

Criterios Generales de exclusión:

Fueron excluidas del estudio 10 participantes que no completaron las dos evaluaciones, también se excluyeron 3 participantes que en la segunda evaluación tuvieron un puntaje sintomático de depresión en la HAM-D (mayor ó igual a 14 puntos).

Criterio de exclusión para grupos experimentales:

Fueron excluidas 5 pacientes de los grupos experimentales que interrumpieron por más de dos días consecutivos el tratamiento con antidepresivos, aquellas que recibieron otros medicamentos que afectaban el sistema nervioso y aquellas que recibieron psicoterapia en el periodo entre evaluaciones.

2.4.2. Material

Escalas

Con la finalidad de confirmar el diagnóstico realizado por el psiquiatra, determinar la intensidad de los síntomas depresivos y los antecedentes de las participantes, así como sus datos generales, se utilizaron los siguientes instrumentos:

- *Escala de Hamilton para Depresión:* Esta escala se utilizó para determinar la intensidad de la depresión (anexo 2). Al inicio del estudio las participantes experimentales tuvieron puntajes mayores a 14 puntos lo cual correspondía con la presencia de síntomas depresivos moderados a severos. Por otra parte, se consideró que los síntomas habían remitido cuando se obtuvo un puntaje menor a 7 puntos en la segunda evaluación.

- *Entrevista clínica estructurada para diagnóstico del eje I del DSM IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV [SCID I]):* Se aplicó esta entrevista basada en los criterios diagnósticos del DSM IV a todas las participantes, ya fuera para corroborar que el diagnóstico de depresión mayor hecho por el psiquiatra se ajustara a los criterios establecidos en el DSM IV o para descartar la presencia de un episodio depresivo mayor en las participantes control (anexo 3). Con esta información se asignó a los sujetos a cada grupo experimental.

- *Historia clínica (semiestructurada):* Se llenó una historia clínica para cada participante obteniendo datos generales, como información sobre su desarrollo, datos personales, antecedentes familiares y antecedentes médicos (anexo 4).

Tareas

A las participantes del estudio se les aplicaron seis pruebas para evaluar los procesos cognitivos. Las evaluaciones se realizaron en las instalaciones de la clínica de consulta externa perteneciente al IMSS (Hospital General Regional No. 45), en la clínica de consulta externa del Instituto Jalisciense de Salud Mental o en el laboratorio de Neurofisiología de la Atención del Instituto de Neurociencias. Los sitios en donde se realizaron las evaluaciones presentaron

condiciones adecuadas de luz y privacidad, y se evitó la presencia de distractores.

Las pruebas aplicadas fueron las siguientes:

- a. Prueba de desempeño continuo, en su variante CPTxx
- b. Prueba de atención visuoespacial, basada en el paradigma de Posner de atención encubierta, presentando pistas periféricas.
- c. Prueba Stroop, con cinco variantes: denominar el color de barras y de palabras no congruentes, denominar palabras escritas en blanco y negro, denominar palabras congruentes y no congruentes.
- d. Prueba de memoria de reconocimiento de Sternberg, variando el número de elementos a memorizar y el tiempo de almacenamiento.
- e. Prueba de memoria espacial, variando el número de elementos a memorizar y el tiempo de almacenamiento.
- f. Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin –WSCT-, para evaluar funciones ejecutivas, en versión computarizada.

A continuación describiremos cada una de las tareas.

a. Prueba de Desempeño Continuo [CPT]. Esta prueba se basa en la teoría de detección de señales y evalúa la capacidad para mantener la atención a lo largo del tiempo. Existen diversas versiones de esta prueba (CPTx, CPTax, CPTxx), las cuales poseen distintos grados de dificultad.

La versión CPTxx computarizada consistió en la presentación individual de letras, en el centro del monitor, con una duración de 50 mseg. para cada estímulo y un IIE variable entre 600 y 1000 mseg.

El sujeto se encontraba sentado a 50 cm. de la pantalla de la computadora. Las letras presentadas medían 3 cm de alto, se encontraban pintadas en color amarillo y se presentaron sobre el fondo negro de la pantalla.

La tarea del sujeto consistió en oprimir el botón izquierdo del ratón cuando se presentaban dos letras similares en forma consecutiva (estímulo prueba), la distribución del estímulo prueba fue aleatoria y su presentación ocurría con una probabilidad del 20%, el número total de estímulos de esta tarea fue de 1450 estímulos. La duración total de la prueba fue de 20 minutos.

Analizamos el porcentaje de aciertos a lo largo de la prueba (10 segmentos de 2 minutos), el tiempo de reacción y los errores de omisión (no responder al estímulo prueba).

b. Prueba de Atención Visuoespacial: Esta prueba computarizada tiene como objetivo evaluar la detección de estímulos que se presentan en diversas regiones del campo visual, con la finalidad de evaluar el funcionamiento de los procesos de activación de las estructuras y sistemas encargados tanto de prestar atención como de inhibirla, según el objetivo a atender.

Se presentaron en la pantalla de una computadora dos cuadros (de 2 x 2 cms.) ubicados a siete grados a la derecha y a la izquierda de un punto central en la pantalla (Figura 9). Los cuadros se presentaron sobre el fondo negro de la pantalla.

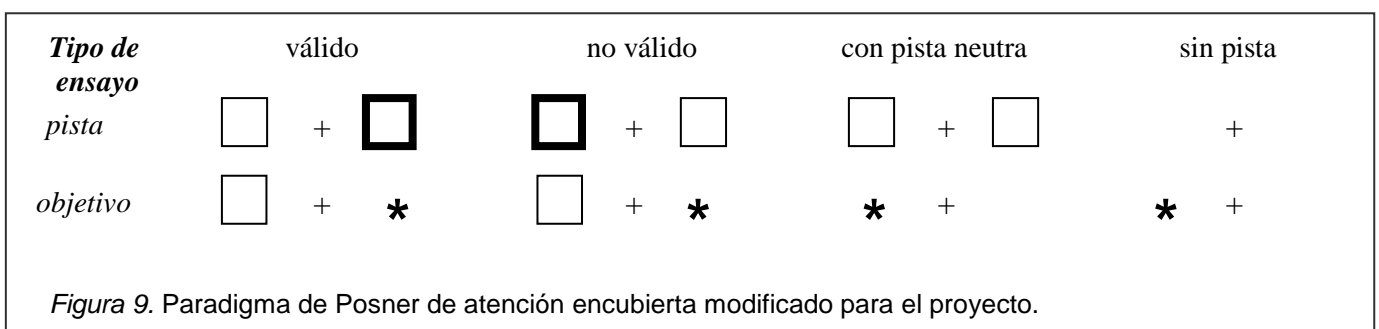
La tarea del sujeto consistió en detectar y responder lo más rápido posible ante el estímulo prueba (un asterisco blanco), que podía aparecer en cualquiera de los cuadros periféricos. El sujeto debía responder presionando el botón derecho del ratón si el estímulo prueba aparecía en el campo visual derecho y el botón izquierdo si aparecía en el campo visual izquierdo. Antes de la aparición del asterisco, aparecía una *señal* que consistía en un cambio del color en alguno de los dos cuadros que le indicaba al sujeto el sitio en el que se presentaría el estímulo prueba.

En función de la relación entre el lugar de aparición de la señal y del estímulo prueba se registraron cuatro tipos de ensayos:

1. Válidos. Cuando la señal y el estímulo prueba aparecían en el mismo lado.
2. Inválidos. Cuando la señal y el estímulo prueba aparecían en distintos lados.
3. Neutros. Cuando no se presenta la señal (los dos cuadrados periféricos se presentaron en color blanco).
4. Sin Pista: Cuando aparecía el estímulo prueba sin haberse presentado los cuadros periféricos.

Las pistas válidas se presentaron en el 70% de los ensayos, las pistas inválidas, neutras y sin pista se presentaron en el 10% de los ensayos cada una. El intervalo que transcurría entre la señal y el estímulo prueba fue de 500 mseg, y el intervalo interensayos de 1500 mseg.

Las pistas se balancearon y distribuyeron aleatoriamente respecto al lado (derecho o izquierdo) del estímulo prueba. La tarea consistió en 266 ensayos válidos, 38 ensayos no válidos, 38 neutros y 38 sin pista, y tuvo una duración total de diez minutos aproximadamente.



La variable analizada fue el tiempo de reacción para los ensayos con pistas válidas, inválidas (no válidas), neutras y sin pista, presentadas tanto a la derecha como a la izquierda del campo visual del sujeto.

c. Prueba de colores de Stroop (Bausela y Santos, 2006). Permite evaluar el grado de *interferencia cognitiva* y la atención selectiva. La ejecución de esta tarea involucra habilidades como atención, concentración y procesos frontales de inhibición, control de impulsos y toma de decisiones, ya que requiere que los sujetos atiendan a una dimensión del estímulo (palabra o color), ignorando simultáneamente otras dimensiones que no son relevantes.

Utilizamos la prueba constituida por 5 tarjetas, cada una de las cuales con 100 estímulos.

- Tarjeta 1: formada por rectángulos de diferentes colores; los sujetos tenían que nombrar los colores con que están dibujados los rectángulos.

- Tarjeta 2: formada por palabras escritas en tinta negra que denominaban el nombre de colores, la tarea de los sujetos consistía en leer las palabras.

- Tarjeta 3: contenía palabras que denominaban colores, sin embargo, cada una de las palabras estaba escrita en un color de tinta distinto a la palabra que denominaban (estímulos incongruentes); la tarea de los sujetos consistía en leer las palabras.

- Tarjeta 4: similar a la anterior aunque en este caso se le pedía a los sujetos que nombraran el color con el que estaban escritas las palabras.

- Tarjeta 5: conformada por una mezcla de estímulos incongruentes y estímulos congruentes (palabras que denominaban colores, que estaban escritas con el mismo color que denominaban); nombrando solamente los estímulos congruentes.

En resumen, evaluamos la atención enfocada al color con las tarjetas 1 y 4, la atención enfocada a la palabra con la tarjeta 2 y 3, y la atención dividida con la tarjeta 5.

Se registró, en cada una de las tarjetas, el tiempo que tardaron los sujetos en nombrar los 100 estímulos.

d. Prueba de Memoria de Reconocimiento de Sternberg: Esta tarea evalúa la memoria de trabajo a través del reconocimiento.

En cada ensayo de la tarea se presentó, en el centro del monitor de una computadora portátil, una serie de letras de manera individual con una duración de 100 mseg. cada una y un intervalo interestímulo (IIE) de 900mseg., las cuales debía memorizar el sujeto; un segundo después de la presentación del último estímulo de la serie se presentaba un estímulo auditivo que indicaba el final de la misma y, finalmente se presentaba una letra como estímulo prueba, reconociendo si pertenecía o no a la serie presentada con anterioridad. La presentación del estímulo prueba podía ir precedido por un retraso de 1 seg. o de 5 seg. respecto al estímulo auditivo.

Las letras presentadas se encontraban pintadas en color amarillo y aparecían sobre el fondo negro de la pantalla de la computadora. Medían aproximadamente 3 cm de alto. El sujeto se encontraba sentado a 50 cm de distancia de la pantalla.

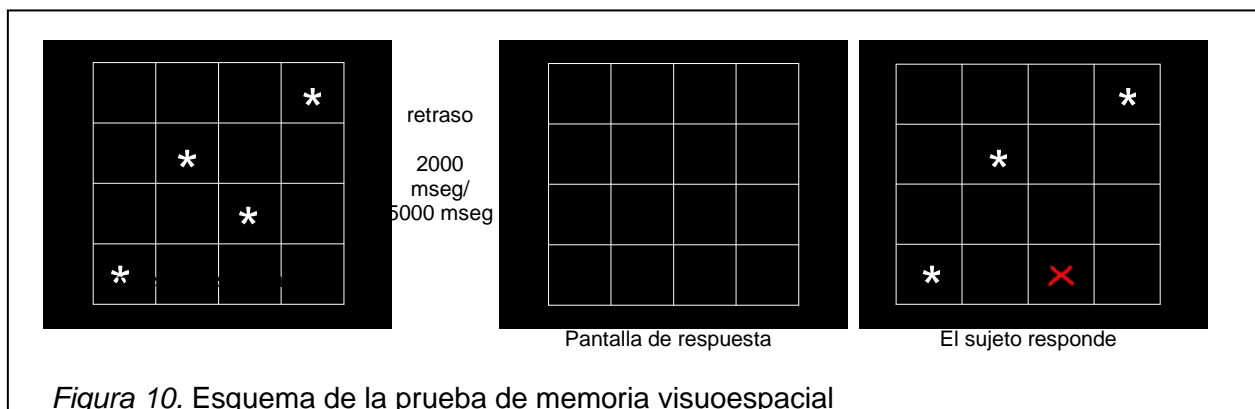
Las series presentadas durante la prueba diferían en el número de estímulos a memorizar (cuatro, siete o diez estímulos por secuencia). El lugar que ocupaba el estímulo prueba dentro de la secuencia estaba contrabalanceado, así como el número de estímulos de la serie.

La tarea del sujeto consistió en oprimir el botón izquierdo del ratón en caso de que el estímulo prueba se hubiese presentado dentro de la lista de letras, en caso contrario, debía oprimir el botón derecho del ratón. El número total de ensayos de la tarea fue de 48 (32 que si presentaban el estímulo a reconocer y 16 que no presentaban el estímulo a reconocer). La duración de la prueba fue de 10 minutos.

Las variables evaluadas fueron el tiempo de reacción y el porcentaje de aciertos, tanto para los ensayos en los que se presentó el estímulo blanco, como en los que no se presentó el estímulo blanco.

e. Prueba de Memoria Visuoespacial (López y Zuviría, 2006): esta prueba fue realizada por alumnos y maestros de la Universidad Autónoma de Guadalajara para utilizarla en esta investigación con el objetivo de evaluar la memoria visual espacial a corto plazo. Pretende evaluar el funcionamiento de los procesos de activación de las estructuras y sistemas encargados de memorizar y evocar la información requerida.

La prueba consistió en presentar a los sujetos, en la pantalla de una computadora con fondo negro, una cuadrícula de cuatro por cuatro espacios (Figura 10), enseguida aparecían dentro de los espacios de la cuadrícula asteriscos blancos (estímulos prueba) de manera secuenciada, los cuales debía recordar el sujeto para responder según el lugar y el orden en el que fueron presentados.



Se presentaron dos ensayos por cada cantidad posible de estímulos en la secuencia (3, 4, 5, 6 ó 7 estímulos por ensayo). Además, se manipuló el tiempo de almacenamiento (intervalo entre la presentación de la secuencia y la emisión de la respuesta) el cual podía ser de 2 segundos o de 5 segundos, por lo que se presentó un total de 20 ensayos.

Analizamos el tiempo de reacción y el número de aciertos de acuerdo al número de estímulos presentados (3, 4, 5, 6 ó 7) y el retraso de la respuesta (2 ó 5 segundos).

f. Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin [WCST]: Esta prueba permite estimar la flexibilidad del sujeto en la elección de estrategias para solucionar problemas, así como la capacidad para planear y mantener una estrategia.

Se le presentó a los sujetos cuatro tarjetas de manera simultánea en la parte superior de una pantalla de computadora, las cuales diferían en el tipo de símbolo gráfico (triángulos, estrellas, cruces y círculos), en el color con que estaban dibujados (rojo, azul, amarillo y verde), y en el número de elementos (1, 2, 3 ó 4 figuras). En la parte inferior de la pantalla se presentaba una tarjeta y la tarea del sujeto consistía en acomodarla sobre alguna de las tarjetas que se encontraba en la parte superior.

Una vez que el sujeto emitía su respuesta recibía retroalimentación visual y auditiva informándole si su criterio de selección había sido correcto o incorrecto. En caso de que los sujetos emitieran 10 respuestas correctas de manera consecutiva, el programa cambiaba el criterio de selección sin informarle al sujeto. La tarea se daba por concluida cuando se completaban 6 secuencias correctas (en el orden: color, forma y número) o se completara un total de 128 ensayos.

Se analizaron el número de aciertos, el número de categorías completadas, el número de errores perseverativos y respuestas perseverativas (cuando, a pesar de que la computadora le indica al sujeto que cometió un error, continúan los sujetos utilizando el mismo criterio de respuesta).

2.4.3. *Procedimiento*

Evaluación clínica: Una vez que los pacientes fueron remitidos por el Psiquiatra de las Instituciones de Salud, se llevó a cabo la entrevista en la cual registramos los datos generales (historia clínica), se corroboró el diagnóstico

(utilizándose el SCID) y se les aplicó la escala Hamilton para depresión (21 items).

Evaluación cognitiva: Una vez realizada la entrevista, se realizó la primera evaluación. En el caso de los pacientes con depresión la evaluación se realizó en dos sesiones consecutivas antes de iniciar el tratamiento farmacológico. El orden de aplicación de las tareas fue aleatorio y de manera independiente para cada sujeto.

Posteriormente en los sujetos con depresión se inició el tratamiento farmacológico, el cual tuvo una duración de ocho semanas y, al final del mismo se aplicó la *evaluación post-tratamiento*. El orden de aplicación de las tareas fue el mismo que el de la primera sesión. Además, en esta evaluación se aplicó nuevamente la escala de Hamilton con el fin de analizar los cambios en los síntomas depresivos asociados al tratamiento farmacológico.

El grupo control no recibió ninguna clase de tratamiento farmacológico que pudiera afectar el funcionamiento del sistema nervioso, sin embargo, entre la primera y segunda evaluación conductual transcurrió un lapso similar al de los pacientes de los grupos experimentales (ocho semanas).

En el tiempo entre la primera y la segunda evaluación se realizó una llamada telefónica a la semana a las participantes de cada grupo, en el caso de los grupos con depresión, con la finalidad de dar seguimiento acerca del tratamiento y favorecer así el apego al tratamiento. En el caso del grupo control se realizó esta llamada para igualarlas con la situación de los grupos con depresión.

Tratamiento farmacológico:

Una vez realizado el diagnóstico psiquiátrico y la primera evaluación conductual, las pacientes empezaron el tratamiento farmacológico con antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina). A todas las pacientes se les prescribió una dosis de 20

mg una vez al día (por la mañana), la cual mantuvieron a lo largo de las ocho semanas de tratamiento para esta investigación.

2.5. Análisis de Datos

Los datos de las dos evaluaciones de los tres grupos se analizaron de forma cuantitativa empleando un diseño mixto. Se realizaron comparaciones entre las variables evaluadas de cada prueba.

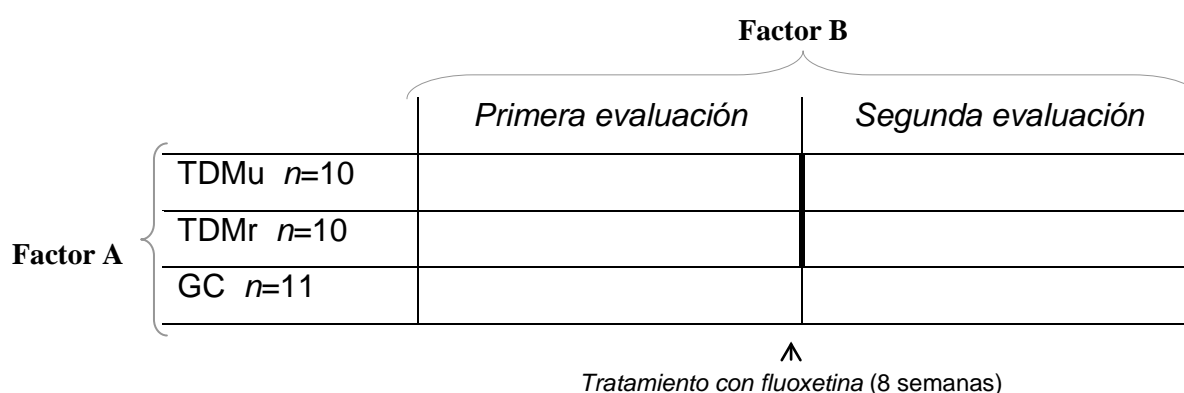


Figura 11. Diseño experimental del proyecto. Diseño mixto al considerar el factor A: grupos (variable independiente) y el factor B: evaluaciones (variable dependiente).

Análisis Estadístico

Mediante los estadísticos como la prueba de Shapiro-Wilk y el test de Leven se analizó la distribución de los datos y la homogeneidad de las varianzas.

Las variables analizadas en las distintas tareas no presentaron una distribución normal y sus varianzas no fueron homogéneas, razón por la cual aplicamos pruebas no paramétricas: Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney para comparar la ejecución entre los grupos en las dos evaluaciones, la prueba de Wilcoxon para evaluar la diferencia entre la primera y la segunda evaluación y la prueba de Friedman para comparar la ejecución entre condiciones (diferentes demoras, tipos de tarea, etc.).

Además, se aplicó la prueba no paramétrica de correlación de rangos de Spearman para establecer la posible relación entre la severidad de los síntomas (puntajes de la escala de Hamilton –D) y la ejecución de las distintas tareas.

2.6. Resultados

2.6.1. Características de la muestra

Se evaluaron un total de 31 participantes: 20 de los grupos experimentales y 11 del grupo control. Las características de las participantes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la muestra

		<i>edad</i>	<i>escolaridad</i>	<i>no. de</i>	<i>HAM-D</i>	
		(años)	(años)	<i>episodios</i>	<i>ev1</i>	<i>ev2</i>
TDM episodio único (N=10)	<i>Media</i>	29.6	12.5	1	21.1	5.4
	<i>SD</i>	5.0	3.2	-	4.2	2.3
	<i>Min</i>	22	6	-	15	2
	<i>Max</i>	37	16	-	28	9
TDM episodio recurrente (N=10)	<i>Media</i>	34.5	10.1	2.5	21.8	6.9
	<i>SD</i>	9.1	3.3	0.7	2.8	2.8
	<i>Min</i>	22	6	2	18	3
	<i>Max</i>	50	16	4	26	10
Grupo control (N=11)	<i>Media</i>	32.0	11.5	-	1.9	1.3
	<i>SD</i>	10.1	2.8	-	2.2	1.2
	<i>Min</i>	20	9	-	0	0
	<i>Max</i>	50	16.5	-	6	4

SD: desviación estándar

Tabla 1. Datos generales de las participantes, se muestra el promedio y la desviación estándar de la edad, la escolaridad, el número de episodios y el puntaje en la escala de depresión de Hamilton en la primera evaluación (ev1) y en la segunda evaluación (ev2) de los tres grupos. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los grupos en la edad ($X^2_{(2)} = 1.50$, $p = 0.472$) y escolaridad ($X^2_{(2)} = 3.23$, $p = 0.20$) (Figura 1).

Por otro lado, se observa que los grupos con depresión presentaron puntajes significativamente más altos en la escala de depresión de Hamilton tanto en la evaluación pretratamiento ($X^2_{(2)} = 20.90$, $p \leq 0.0001$) como postratamiento ($X^2_{(2)} = 19.01$, $p \leq 0.001$) en comparación con el grupo control, estas diferencias no se encontraron entre los grupos con depresión (Figura 1).

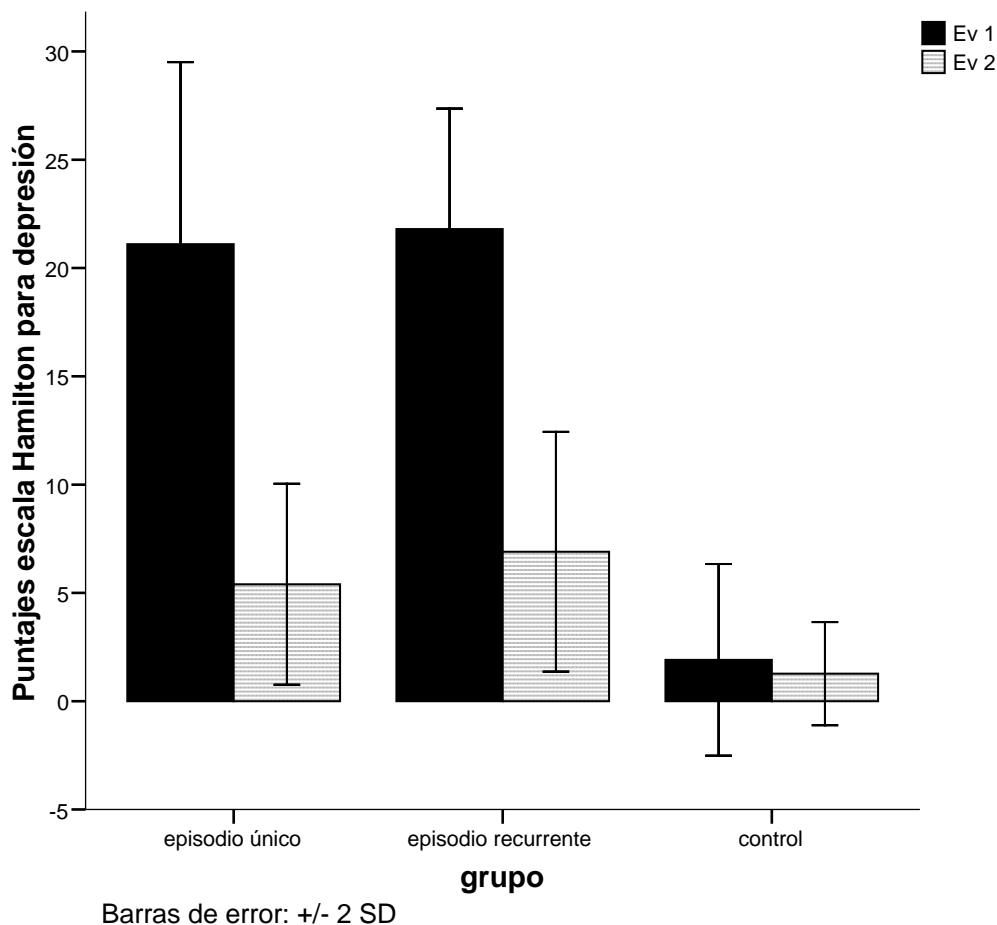


Figura 1. Puntaje promedio (± 2 SD) en la escala de depresión de Hamilton en los tres grupos, en la primera y en la segunda evaluación. Se observan diferencias entre los grupos depresivos y control en las dos evaluaciones. También se observan diferencias entre la primera y la segunda para los grupos con depresión.

Al comparar los puntajes de la escala de depresión antes y después del tratamiento, observamos que la sintomatología depresiva disminuyó significativamente para los grupos con depresión en episodio único ($Z = -2.81$, $p \leq 0.005$) y en episodio recurrente ($Z = -2.81$, $p \leq 0.005$) después del

tratamiento, y que el puntaje en esta escala no cambió para el grupo control ($Z = -0.63$, $p = 0.53$) (Figura 1).

2.6.2. Evaluación de funciones cognitivas

Los resultados se muestran a continuación organizados por el proceso evaluado de la siguiente manera:

a) pruebas que evalúan atención:

- atención sostenida,
- atención visuoespacial y
- atención dividida.

b) pruebas que evalúan memoria:

- memoria de reconocimiento y
- memoria visuoespacial

c) prueba que evalúa funciones ejecutivas

▪ Pruebas que evalúan atención

a) Atención sostenida.- Para evaluar este proceso utilizamos la prueba de ejecución continua (Continuous Performance Test –CPT-) en la versión xx.

Se analizó la ejecución en esta tarea dividiendo los 20 minutos de duración de la prueba en bloques de dos minutos, esto se hizo para el porcentaje de aciertos, para el tiempo de reacción y para los errores de omisión.

El análisis estadístico del desempeño de las participantes no revela diferencias significativas entre los tres grupos para el **porcentaje de aciertos** tanto en la primera como en la segunda evaluación (Figura 2).

El análisis del porcentaje de aciertos entre las evaluaciones no mostró diferencias entre la primera y la segunda evaluación para ninguno de los grupos (Figura 2).

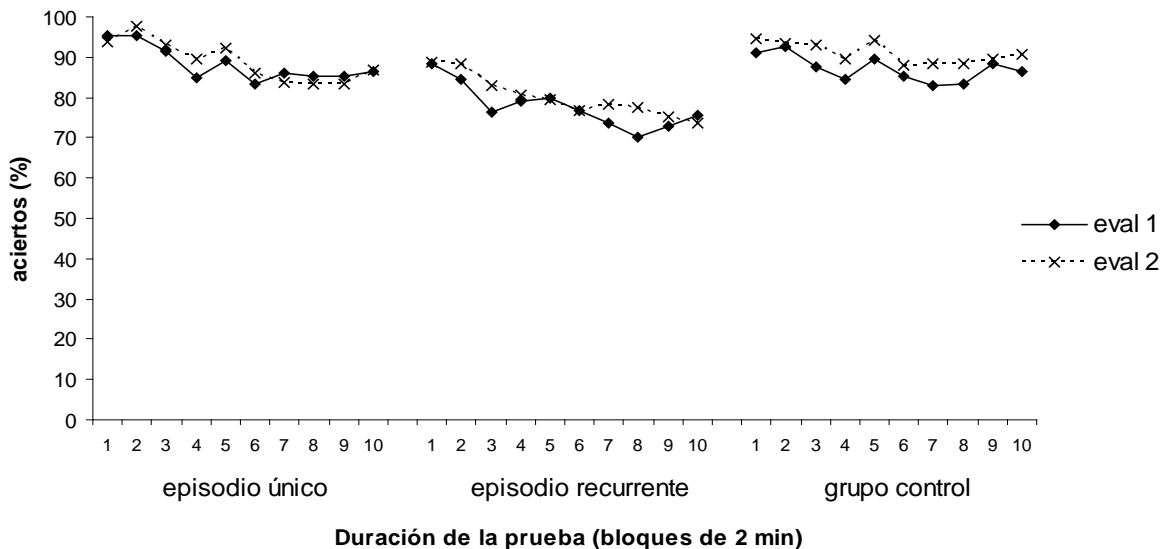


Figura 2. Promedio del porcentaje de aciertos obtenidos en las dos evaluaciones de los tres grupos. No se encontraron diferencias entre los grupos en las dos evaluaciones ni entre evaluaciones para los tres grupos.

Utilizando un α' de 0.001, se observó un mayor porcentaje de aciertos en el primer bloque respecto a los demás bloques en los tres grupos en la primera evaluación ($X^2_{(9)}=48.89$, $p\leq 0.001$) y en los grupos con depresión en la segunda evaluación ($X^2_{(9)}=68.26$, $p\leq 0.001$) (Figura 2).

En cuanto al **tiempo de reacción**, en la primera evaluación sólo se encontraron diferencias entre los grupos en los primeros dos minutos de la tarea, en los cuales el grupo con depresión en episodio recurrente presentó un mayor tiempo de reacción respecto al grupo control ($U=17.0$, $p\leq 0.007$). Sin embargo, en la segunda evaluación no se encontraron diferencias entre los grupos en el tiempo de reacción (Figura 3).

Se comparó el tiempo de reacción de las participantes en la segunda evaluación respecto a la primera y, estableciendo un nivel de significancia

estadística de 0.005, se encontró una tendencia que no alcanza la significancia estadística tanto del grupo control como en episodio único y recurrente ($Z = -2.05$, $p = 0.041$; $Z = -1.89$, $p = 0.059$; $Z = -2.60$, $p \leq 0.009$ respectivamente) a responder más rápido en la segunda evaluación respecto a la primera, sin embargo se observa esta tendencia más marcada en el grupo en episodio recurrente (Figura 3).

Al analizar las diferencias en el tiempo de reacción entre los bloques en la primera evaluación encontramos, en el grupo control un menor tiempo de reacción en el primer bloque respecto a los siguientes bloques ($\chi^2_{(9)} = 35.54$, $p \leq 0.001$) y en el grupo control y recurrente esta diferencia se presentó en la segunda evaluación ($\chi^2_{(9)} = 35.42$, $p \leq 0.001$) (Figura 3).

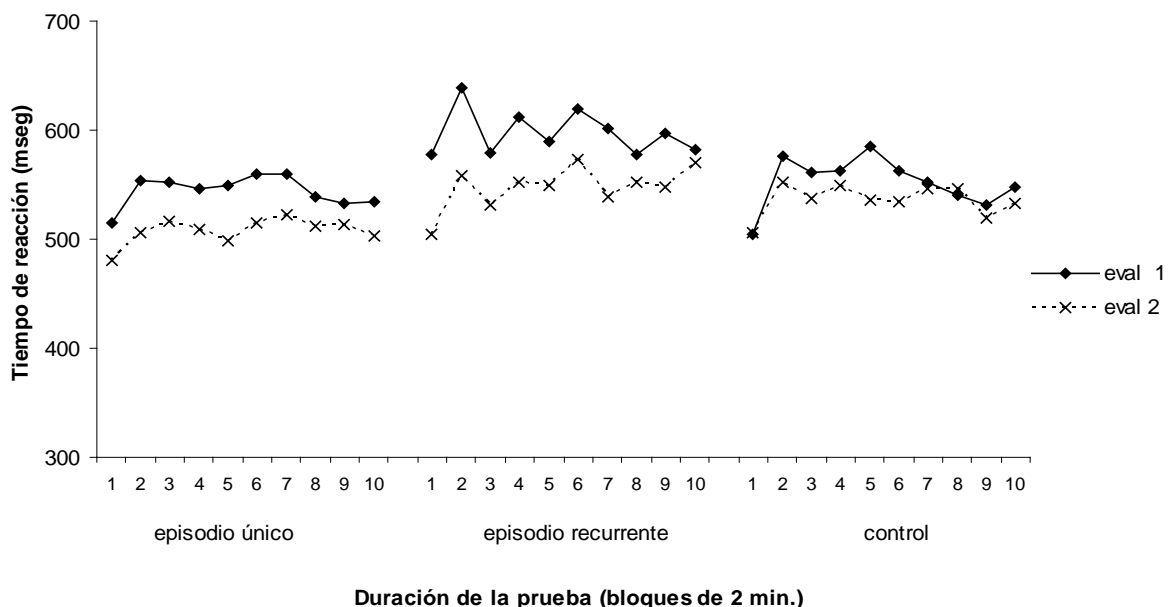


Figura 3. Promedio del tiempo de reacción en milisegundos de la evaluación 1 y 2 para los tres grupos. Se observa en la primera evaluación un mejor desempeño del grupo control respecto al grupo en episodio recurrente en los primeros dos minutos de la prueba. Así como una tendencia, principalmente de los grupos con depresión, a presentar un menor tiempo de reacción en la segunda evaluación respecto a la primera.

Por otro lado, en la primera evaluación no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los errores de **omisión**. Las diferencias posteriores al tratamiento se observan entre el grupo en episodio recurrente y el grupo control en un mayor número omisiones del

grupo recurrente en el bloque 10 ($U= 6.92$, $p= 0.031$). No existen diferencias entre las evaluaciones para ninguno de los grupos en los errores de omisión.

El análisis de correlación de rangos de Spearman² realizado entre la intensidad de la depresión y el porcentaje de aciertos y entre la intensidad de la depresión y el tiempo de reacción no mostró asociaciones consistentes en ninguna de las dos evaluaciones; sin embargo, si encontramos una correlación significativa entre la intensidad de la depresión y las omisiones de los grupos con depresión en los bloques 3 y 6 ($r_s= 0.47$, $p= 0.04$; $r_s= 0.50$, $p= 0.02$ respectivamente), en la primera evaluación. En la segunda evaluación se observa una asociación entre la intensidad de los síntomas depresivos y los errores de omisión en el bloque 1 sólo en el grupo control ($r_s=0.65$, $p=0.03$).

En resumen, no encontramos diferencias significativas entre los grupos en la primera evaluación tanto para el porcentaje de aciertos como para las omisiones, sin embargo, el grupo recurrente presentó un mayor tiempo de reacción respecto al grupo control en los dos primeros minutos. En la segunda evaluación no se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de aciertos y el tiempo de reacción, sin embargo, el grupo recurrente presentó más omisiones respecto al grupo control en los últimos dos minutos de la tarea. Además, no se encontraron diferencias entre las evaluaciones para ninguno de los grupos en el porcentaje de aciertos y el número de omisiones, sin embargo, se observó una tendencia en los grupos de pacientes con depresión a presentar un menor tiempo de reacción en la segunda evaluación respecto a la primera.

b) Atención visuoespacial.- para evaluar este proceso utilizamos una prueba basada en el paradigma de Posner para atención encubierta.

Según lo que se esperaba, debido al efecto de orientación espacial en los ensayos con pista válida, se presentó un menor tiempo de reacción que en los ensayos con pistas no válidas. Por otro lado, los ensayos con pista neutra

² estableciendo un nivel de significancia de $\alpha=0.05$

presentaron un tiempo de reacción intermedio ya que sólo proporcionan una pista temporal y no espacial, mientras que los ensayos sin pista no proporcionan información temporal ni espacial y tuvieron el mayor tiempo de reacción.

Para evaluar las diferencias entre los grupos con depresión y control en el tiempo de reacción, tanto en la primera como en la segunda evaluación, utilizamos la prueba estadística no paramétrica para grupos independientes de Kurskal Wallis. En la primera evaluación sólo se encontraron diferencias entre los grupos en los ensayos sin pista ($X^2_{(2)}=7.57$, $p=0.023$), el análisis posterior con el estadístico U de Mann Whitney reveló que estas diferencias se dan porque el grupo en episodio recurrente presentó un mayor tiempo de reacción que el grupo en episodio único ($U=16.0$, $p\leq 0.009$) (Figura 5).

En la evaluación postratamiento se encontraron diferencias entre los grupos en los ensayos con pista no válida y neutra ($X^2_{(2)}=7.35$, $p=0.025$; $X^2_{(2)}=6.63$, $p=0.036$ respectivamente), dadas porque el grupo recurrente presentó un mayor tiempo de reacción que el grupo único tanto en las pistas no válidas como neutras ($U=17.00$, $p=0.011$; $U=17.00$, $p=0.011$ respectivamente), el grupo único presentó un mayor tiempo de reacción que el grupo control en los ensayos no válidos ($X^2_{(2)}=25.00$, $p=0.036$) (Figura 5).

El análisis del desempeño de las participantes en la segunda evaluación respecto a la primera reveló diferencias significativas entre las dos evaluaciones ($X^2_{(7)}= 149.91$, $p\leq 0.001$). Las diferencias obtenidas entre las dos evaluaciones tanto en el grupo en episodio único como en episodio recurrente se dieron por un mayor tiempo de reacción en la primera evaluación en la pista neutra ($Z=2.80$, $p\leq 0.005$; $Z=2.09$, $p=0.037$ respectivamente). Estas diferencias también son observables en la pista válida para el grupo en episodio recurrente presentando un mayor tiempo de reacción en la primera evaluación respecto a la segunda ($Z=-2.50$, $p=0.013$).

Para el grupo control no se encontraron diferencias entre las dos evaluaciones (Figura 5).

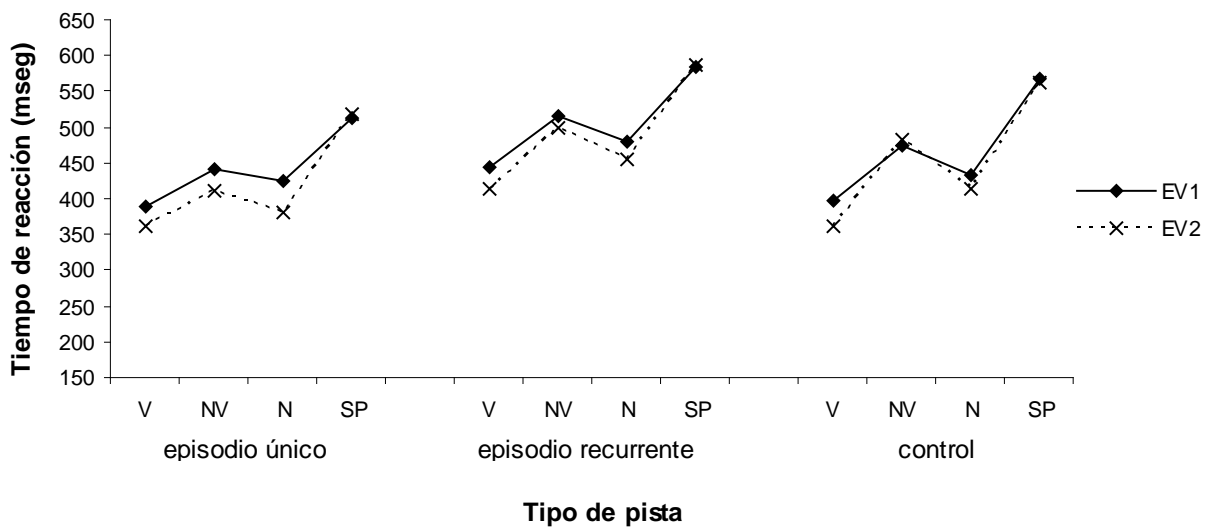


Figura 5. Promedio del tiempo de reacción en milisegundos de los tres grupos para cada condición: ensayo con pista válida (V), ensayo con pista no válida (NV), ensayo con pista neutra (N) y ensayo sin pista (SP), en la primera evaluación (EV1) y en la segunda (EV2).

c) Atención dividida (enfocada).- Para evaluar este proceso utilizamos la prueba de Stroop. En el caso de la atención enfocada hacia la dimensión “palabra” empleamos dos tarjetas; en la primera las palabras estaban escritas en color negro y en la segunda las palabras estaban escritas en colores no congruentes con la palabra. En el caso de la atención enfocada hacia la dimensión “color” empleamos dos tarjetas; la primera conformada por barras de colores y la segunda conformada por palabras de colores no congruentes con lo que denominaban las palabras. Para evaluar la atención dividida empleamos una tarjeta en la cual las palabras estaban escritas en colores y sólo algunas eran congruentes con el color que denominaban.

Se encontraron diferencias entre los tipos de tareas en la primera ($X^2_{(4)}=113.39$, $p \leq 0.001$) y en la segunda evaluación ($X^2_{(4)}=114.08$, $p \leq 0.001$). Con un $\alpha'=0.005$, encontramos el patrón característico en estas diferencias (Figura 6):

- a) Denominar del significado es más rápido que denominar el color;

b) En la denominación del significado no se presenta interferencia asociada al color con el que están escritas las palabras;

c) Al denominar el color se presenta una afectación gradual en función del grado de interferencia, esto es, denominar el color de barras es más rápido que denominar palabras no congruentes.

d) En la condición de atención dividida, que es la denominación de palabras congruentes, se tiene un nivel de ejecución intermedio.

Se analizó el tiempo que las participantes tardaron en completar cada tarea. En ambas evaluaciones encontramos que el grupo en episodio recurrente tardó más en completar la tarea de denominar el color de palabras no congruentes que el grupo en episodio único y el grupo control (Ev1: $U=18.50$, $p=0.017$; $U=21.50$, $p=0.018$. Ev2: $U=18.50$, $p=0.017$; $U=23.00$, $p=0.024$ respectivamente) (Figura 6).

Se realizó el análisis del desempeño de las participantes en la segunda evaluación respecto a la primera y se observaron diferencias entre las dos evaluaciones en los tres grupos. En la tarea de denominar color de barras, el grupo en episodio único presentó un mejor desempeño en la segunda evaluación ($Z=-2.30$, $p=0.022$). Para el grupo en episodio recurrente se observó un mejor desempeño en las tareas de denominar palabras en negro y en la tarea de atención dividida ($Z=-2.20$, $p=0.028$; $Z=-2.30$, $p=0.022$ respectivamente). El grupo control tuvo un mejor desempeño en la segunda evaluación respecto a la primera en la tarea de atención dividida y en la tarea de denominar color de palabras no congruentes ($Z=-2.27$, $p=0.023$; $Z=-2.53$, $p=0.011$ respectivamente).

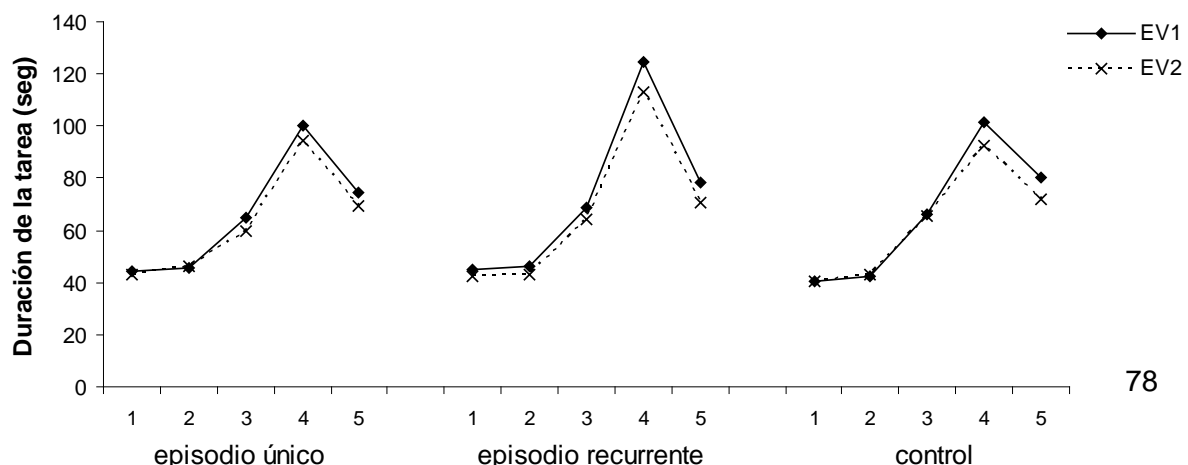


Figura 6. Desempeño de los grupos en las tareas de la prueba de stroop, duración de cada una en segundos. Se muestran los tipos de tarea:

1. denominar palabras en blanco y negro
2. denominar palabras en color incongruente
3. denominar color de barras
4. denominar color de palabras incongruentes
5. denominar palabras en color congruente

Se observan diferencias entre los grupos en el grado de interferencia en la primera y en la segunda evaluación ($X^2_{(2)}=12.31$, $p \leq 0.002$; $X^2_{(2)}=12.81$, $p \leq 0.002$ respectivamente). Las diferencias en la evaluación pretratamiento son dadas ya que el grupo en episodio recurrente presenta un mayor grado de interferencia respecto al grupo en episodio único ($U=20.50$, $p=0.023$) y respecto al grupo control ($U=4.00$, $p \leq 0.001$); las diferencias en la segunda evaluación son dadas porque el grupo en episodio recurrente presenta un mayor grado de interferencia respecto al grupo control ($U=5.00$, $p \leq 0.001$).

No se encontraron diferencias entre las dos evaluaciones para el índice de interferencia ($Z=-1.37$, $p=0.170$) para ninguno de los grupos, calculado con la siguiente fórmula:

$$Ii = \frac{[\text{duración tarea denominar palabras en color incongruente}] - [\text{duración tarea neutra denominar palabras en negro}]}{\text{media de duración tarea neutra}} \times 100$$

Grupos	Indice de Interferencia (Ii)	Indice de Interferencia (Ii) EV2
--------	------------------------------	----------------------------------

	EV1			
	Media	DS	Media	DS
único	56.61	20.14	58.16	23.01
recurrente	78.63	15.62	72.63	15.17
control	49.94	8.08	38.35	25.56

**tarea incongruente*: mencionar el color de palabras no congruentes

**tarea neutra*: promedio de tareas de denominar color de barras, palabras en negro y palabras a color.

▪ Pruebas que miden memoria.

a) Memoria visuoespacial.- Para evaluar este proceso utilizamos la prueba *memvis*, desarrollada en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

En esta tarea analizamos el desempeño de las participantes considerando el porcentaje de aciertos en función de la cantidad de elementos a memorizar (3, 4, 5, 6 y 7) y la demora en la respuesta (2 y 5 seg.).

Los resultados obtenidos reflejan un menor porcentaje de aciertos en función del número de elementos a recordar en todos los grupos, sin encontrar diferencias entre la demora en la respuesta de 2 y de 5 segundos (Figura 7).

En la primera evaluación, cuando se requirió que los sujetos memorizaran 7 elementos, el grupo con episodios recurrentes presentó un menor porcentaje de aciertos respecto al grupo con episodio único y que el grupo control. Esto se presentó tanto en la demora de 2 seg. ($U=15.0$, $p\leq 0.007$; $U=13.00$, $p\leq 0.002$), como con la demora de 5 seg. ($U=18.00$, $p=0.015$; $U=14.00$, $p\leq 0.003$).

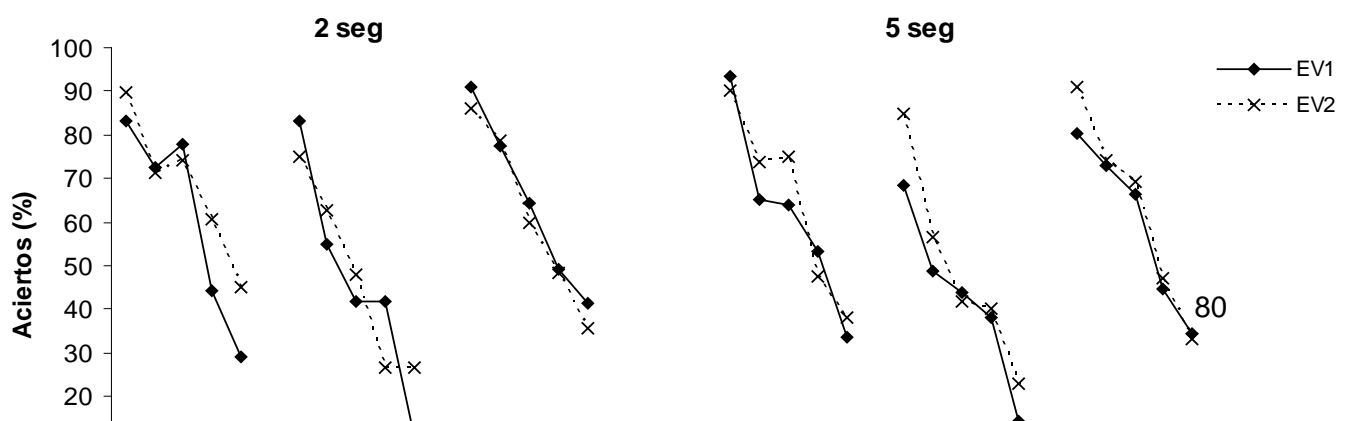


Figura 7. Porcentaje de aciertos de los tres grupos según la cantidad de estímulos por ensayo, con demora en la respuesta de 2 y 5 segundos, en la primera y en la segunda evaluación. Se observa un menor porcentaje de aciertos del grupo recurrente respecto a los grupos en episodio único y control según aumenta la cantidad de estímulos.

Además, el grupo con episodios recurrentes también presentó un menor porcentaje de aciertos respecto al grupo con episodio único en los ensayos en los que se tenían que almacenar 5 elementos, con una demora de 2 seg ($U=17.50$, $p=0.013$) y en el almacenamiento de 3 elementos, con una demora de 5 seg ($U=17.00$, $p\leq 0.011$).

En la segunda evaluación se encontraron diferencias entre los grupos en el porcentaje de aciertos, con 6 estímulos y una demora de 2 seg. ($X^2_{(2)}=10.51$, $p\leq 0.005$), y con 5 estímulos y una demora de 5 seg. ($X^2_{(2)}=7.69$, $p=0.021$). El grupo con episodios recurrentes presentó un menor porcentaje de aciertos respecto al grupo con episodio único tanto con 6 como con 5 estímulos ($U=12.00$, $p\leq 0.004$; $U=15.00$, $p\leq 0.007$ respectivamente).

Se presentaron diferencias entre las dos evaluaciones en el porcentaje de aciertos, cuando se presentaron 7 estímulos con 2 seg. de demora ($Z=-2.18$, $p=0.029$), esta diferencia se dio ya que el grupo recurrente tuvo un mayor porcentaje de aciertos en la segunda evaluación respecto a la primera ($Z=-2.53$, $p=0.012$).

El análisis de correlación de rangos de Spearman no reveló una asociación significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y el porcentaje de aciertos.

b) Memoria de reconocimiento, búsqueda y evocación en memoria semántica.- Para evaluar este proceso se utilizó una prueba basada en el paradigma de Sternberg.

Se analizó el porcentaje de aciertos de las participantes de los tres grupos. Manipulamos el número de elementos a recordar, para ello, se presentaron ensayos con 4, 7 ó 10 estímulos por secuencia, así como el lugar de presentación del estímulo blanco (1°, 2°, 3° ó 4°). Además, para evaluar la tasa de decaimiento presentamos ensayos con retraso de uno o de cinco segundos. Las evaluaciones las realizamos en las condiciones previo y posterior al tratamiento farmacológico de las pacientes.

Se analizaron las diferencias entre la cantidad de estímulos presentados en cada secuencia según el retraso de uno y de cinco segundos con la finalidad de observar el efecto de la carga en memoria. En las dos evaluaciones encontramos que a mayor cantidad de estímulos presentados disminuye el porcentaje de aciertos, este efecto sólo se presentó con una demora de 5 seg.

En cuanto al efecto de la demora, se observó en los tres grupos y en las dos evaluaciones un mayor decaimiento de la memoria con una mayor cantidad de estímulos presentados cuando la demora fue de 5 seg.

Al analizar la diferencia entre los grupos, encontramos, en la primera evaluación que el grupo recurrente presentó un menor porcentaje de aciertos respecto al grupo en episodio único ($U=23.00$, $p=0.039$) y respecto al grupo

control cuando se presentaron 10 estímulos y la respuesta tenía que darse con un retraso de 5 seg. ($U=20.50$, $p=0.013$) (Figura 10).

De la misma manera, en la segunda evaluación, el grupo en episodio recurrente presentó un menor porcentaje de aciertos respecto al grupo en episodio único cuando se presentaron 7 estímulos con un segundo de retraso ($U=19.50$, $p=0.013$) (Figura 10).

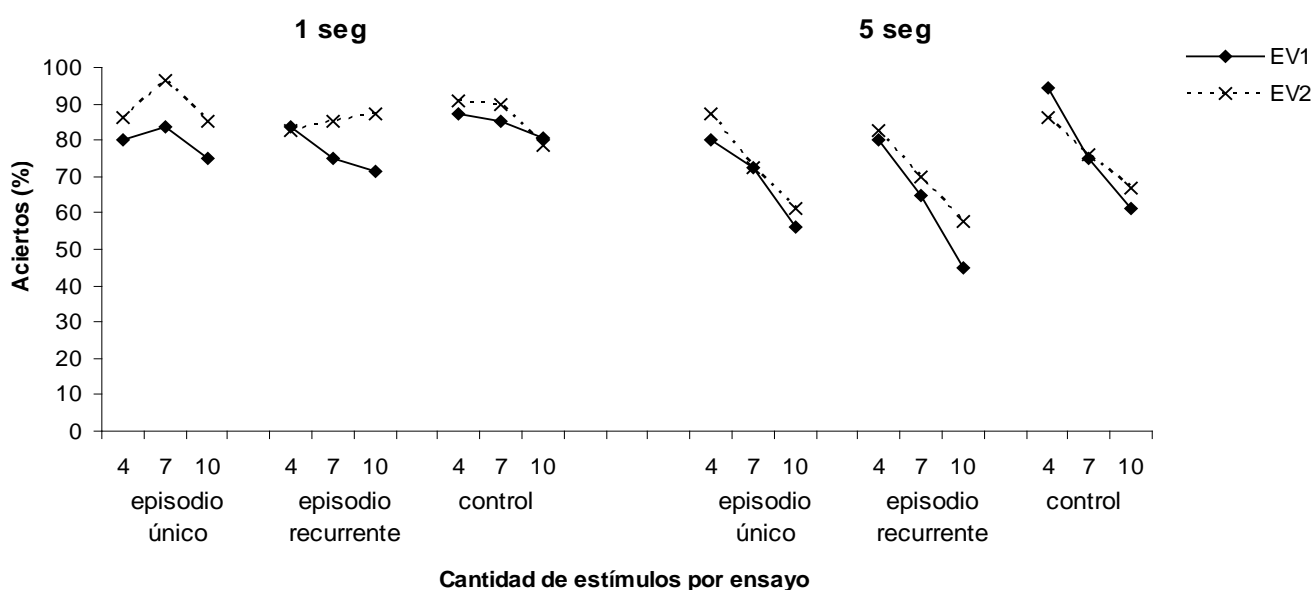


Figura 10. Porcentaje de aciertos de los tres grupos según la cantidad de estímulos presentados con retraso de uno y de cinco segundos en la evaluación pretratamiento y postratamiento. Se observa un mayor porcentaje de aciertos del grupo recurrente en la segunda evaluación respecto a la primera cuando se presentaron 10 estímulos con 5 segundos de retraso.

Se analizó el porcentaje de aciertos obtenidos en la segunda evaluación respecto a la primera y se encontró una diferencia entre las dos evaluaciones, el grupo recurrente presentó un mayor porcentaje de aciertos en la segunda evaluación respecto a la primera cuando se presentaron 10 estímulos con un retraso de 5 seg. ($Z=-2.41$, $p=0.016$).

Se realizaron análisis de correlación de rangos de Spearman, los cuales indicaron una asociación significativa en el grupo con episodio recurrente entre

la intensidad de los síntomas depresivos en la primera evaluación y el porcentaje de aciertos cuando se presentaron 4 estímulos con un retraso de cinco segundos ($r_s=-0.877$, $p\leq 0.001$).

Cuando comparamos a los grupos en los ensayos en los que el estímulo diana no se encontraba presente en la serie de estímulos no encontramos diferencias significativas en ninguna de las dos evaluaciones, ni entre evaluaciones (Figura 11).

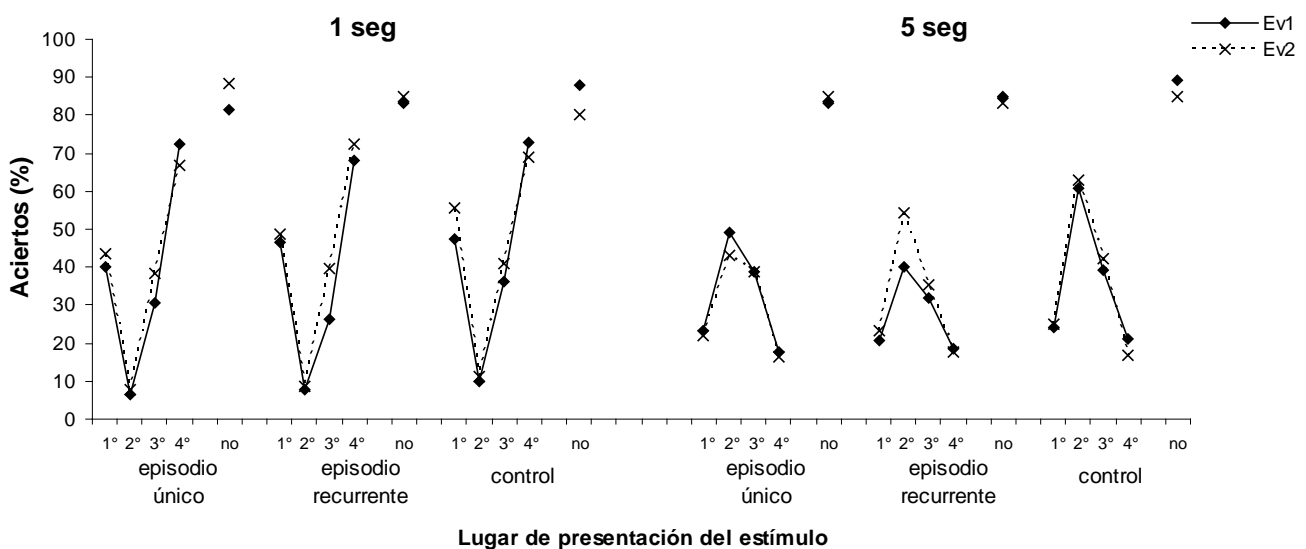


Figura 11. Porcentaje de aciertos de los tres grupos según el lugar de presentación del estímulo prueba, con retraso de uno y de cinco segundos en la primera y en la segunda evaluación. Se observa un mejor desempeño de los grupos recurrente y control en la segunda evaluación cuando el estímulo se presentó en el tercer lugar con un segundo de retraso.

recurrente y control presentaron un mayor porcentaje de aciertos en la segunda evaluación respecto a la primera cuando el estímulo blanco se presentó en el tercer lugar con un segundo de retraso ($Z=-2.11$, $p=0.035$; $Z=-2.12$, $p=0.034$ respectivamente).

Se realizó un análisis de correlación de rangos de Spearman estableciendo un $\alpha'=0.001$ y, según el lugar de presentación del estímulo blanco, en la primera y en la segunda evaluación, no se encontraron

asociaciones significativas entre la intensidad de la depresión y el porcentaje de aciertos ya fuera con uno o cinco segundos de retraso para los tres grupos.

También se analizaron las diferencias entre el lugar de presentación del estímulo blanco según fuera en el 1°, 2°, 3° ó 4° lugar de la secuencia, con uno o cinco segundos de retraso con la finalidad de observar el efecto de primacía y resencia. En las dos evaluaciones se observa una mayor cantidad de aciertos ante los estímulos presentados en el cuarto lugar seguido de los estímulos presentados en primer lugar, teniendo la menor cantidad de aciertos aquellos presentados en el tercero y segundo lugar. Sin embargo, el efecto de primacía y resencia es evidente solamente cuando la demora fue de 1 seg. en los tres grupos y en las dos evaluaciones (Figura 11).

▪ Funciones Ejecutivas

Para evaluar estas funciones utilizamos la prueba de Wisconsin computarizada. Analizamos la cantidad de categorías completadas, de ensayos presentados, la cantidad de fallos en el mantenimiento de la atención y de errores perseverativos.

No se encontraron diferencias entre los grupos en la evaluación pretratamiento y postratamiento para ninguna de las variables analizadas (Figura 12).

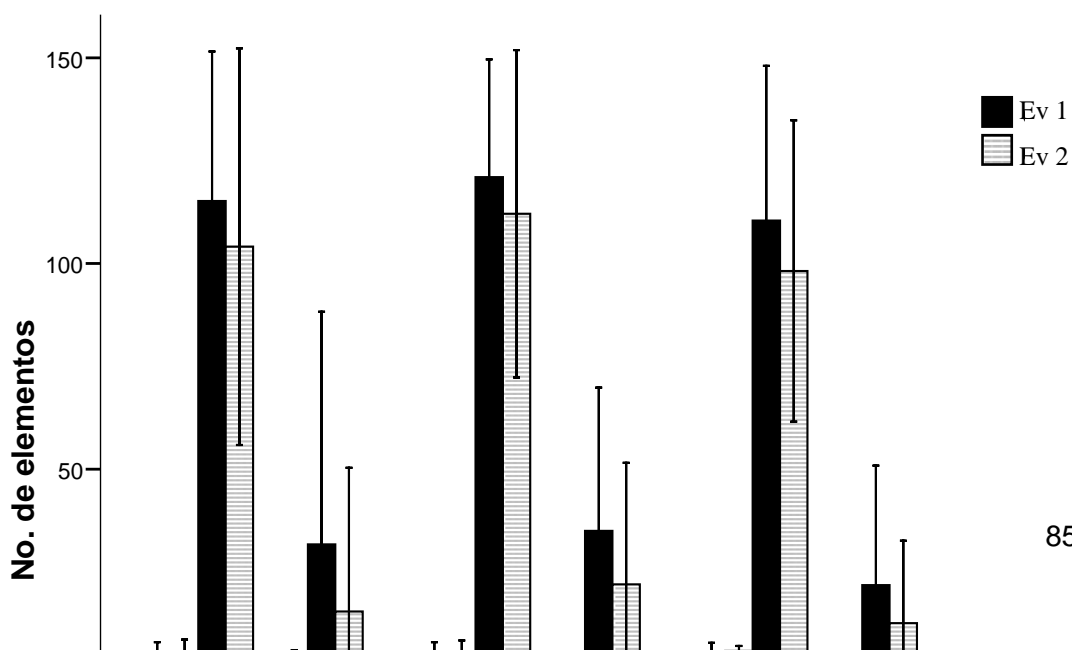


Figura 12. Desempeño de las participantes de los tres grupos, en las dos evaluaciones según las variables evaluadas:

1. categorías completadas
2. número de ensayos presentados
3. mantenimiento de la atención
4. errores perseverativos

Se analizó la ejecución de las participantes en la segunda evaluación respecto a la primera. El grupo en episodio único y recurrente así como el control presentaron una menor cantidad de errores perseverativos en la segunda evaluación respecto a la primera ($Z=-2.19$, $p=0.028$; $Z=-2.55$, $p=0.011$; $Z=-2.40$, $p=0.016$) respectivamente. El grupo recurrente y control presentaron una menor cantidad de ensayos presentados en la segunda evaluación respecto a la primera ($Z=-2.02$, $p=0.043$; $Z=-1.99$, $p=0.047$ respectivamente).

El análisis de correlación de rangos de Spearman reveló una asociación entre la intensidad de la depresión y los ensayos presentados para el grupo único ($r_s=-0.694$, $p=0.026$).

2.7. Discusión

Los objetivos principales de este trabajo fueron evaluar las funciones cognitivas de pacientes con depresión mayor, determinar si existían diferencias en estas funciones según las pacientes presentaran su primer episodio depresivo (TDMu) o uno recidivante (TDMr), así como determinar el efecto que el tratamiento con antidepresivos tiene sobre las funciones cognitivas de las pacientes en primer episodio y en episodio recurrente.

Esperábamos, que, en comparación con el grupo de personas sanas, los grupos con depresión, presentaran alteraciones en los procesos relacionados con la atención visuoespacial y dividida, así como en memoria visuoespacial, memoria de reconocimiento y en funciones ejecutivas, encontrando un peor desempeño en las pacientes con más de un episodio depresivo respecto a las pacientes con sólo un episodio. Además, esperábamos que después de ocho semanas de tratamiento farmacológico, las pacientes con depresión de ambos grupos presentaran una mejoría en su desempeño, sin llegar a igualar a las personas pertenecientes al grupo control.

En general, encontramos que las pacientes con depresión presentaron algunos déficits cognoscitivos, que concuerdan con los reportados en otros estudios. Nuestros resultados sugieren que las pacientes ambulatorias con depresión mayor presentan ligeras disfunciones en procesos cognitivos y son consistentes con los de otros autores con muestras más grandes de pacientes ambulatorios no medicados (Grant et al., 2001), pero son diferentes a los encontrados en otros estudios con pacientes tanto medicados (Rose & Ebmeier, 2006) como no medicados (Porter, 2003).

Encontramos que las pacientes con depresión en episodio recurrente presentan alteraciones en procesos relacionados con la atención visuoespacial, atención dividida, memoria visuoespacial y memoria de reconocimiento. Por otro lado, encontramos que el tratamiento farmacológico no mejora en ninguno de los grupos con depresión los procesos de atención sostenida, atención visuoespacial y atención dividida; sin embargo, el grupo recurrente mejoró en los procesos de memoria visuoepacial y de reconocimiento, además encontramos que ambos grupos con depresión mejoraron sólo en algunos aspectos de las funciones ejecutivas.

Discutiremos cada uno de estos resultados por separado.

Pruebas que miden atención

a) Atención sostenida (CPTxx):

Se ha reportado de una manera consistente el fallo en el mantenimiento de la atención en personas con depresión ante tareas que demandan esfuerzo, este déficit es observable en la velocidad psicomotora, evaluada a través del tiempo de reacción (Egeland et al., 2005). Además, durante episodios depresivos, se ha propuesto la presencia de una disfuncionalidad de los procesos controlados más que de los automáticos, por esta razón, esperábamos que las pacientes con depresión, tanto en primer episodio como recurrentes, presentaran un menor porcentaje de aciertos y un mayor tiempo de reacción en esta tarea que demanda procesos de atención controlados y que, al remitir el episodio depresivo, aumentara el porcentaje de aciertos y disminuyera el tiempo de reacción de las pacientes, sin llegar a los niveles de ejecución del grupo control (Gualtieri et al., 2006).

Además, como las alteraciones anatómicas, y metabólicas reportadas en personas con depresión, se encuentran principalmente en las personas con una mayor duración acumulada de la enfermedad depresiva (Videbech & Ravnkilde, 2004; Sheline, Wang, Gado, Csernansky & Vannier, 1996), esperábamos que el grupo en episodio recurrente presentara un mayor tiempo de reacción respecto al grupo en episodio único.

Nuestros resultados no apoyan nuestras hipótesis. Los grupos con depresión presentaron una ejecución similar a la del grupo control en la primera evaluación. Sólo en los dos primeros minutos el grupo en episodio recurrente presentó un tiempo de reacción mayor respecto al grupo control, lo que sugiere un déficit en el alertamiento y no tanto en el mantenimiento de la atención.

Algunos autores han evaluado procesos de atención sostenida en pacientes con depresión, encontrando una diferencia importante respecto a la ejecución de personas sanas (Gualtieri et al, 2006; Lohr, 1999), sin embargo, otros autores han encontrado estas diferencias sólo en errores cometidos pero no en la latencia de respuesta ni en aciertos (Porter et al, 2003), y en otras

investigaciones no se reportan disfunciones neurocognitivas en pacientes con depresión (Grant et al., 2001). En su estudio, Grant et al evaluaron a una muestra de pacientes ambulatorios, todos adultos jóvenes con depresión unipolar de leve a moderada, quienes no se encontraban bajo tratamiento psicofarmacológico en el momento de la evaluación. Sus características son similares a las nuestras, sin embargo, difiere en que su muestra estaba compuesta por hombres y mujeres. En sus resultados, reportan una ausencia notable de alteraciones cognitivas en funciones como atención, memoria y desempeño motor, sin embargo, encuentran alteraciones en funciones ejecutivas. Ellos sugieren que el trastorno depresivo mayor en pacientes ambulatorios relativamente jóvenes no ocasiona alteraciones evidentes en el funcionamiento cognitivo cuando no se considera el curso de la enfermedad, además, consideran que no encontraron diferencias ya que su muestra presentaban trastorno depresivo leve.

En nuestro estudio tampoco encontramos una disfunción cognitiva global en los pacientes con depresión, no creemos que se deba a la severidad de los síntomas ya que no encontramos una asociación entre la ejecución y la intensidad de la depresión. Creemos por un lado, que la presencia de un trastorno depresivo mayor no es determinante para afectar las estructuras implicadas en el mantenimiento de la atención como la formación reticular, los núcleos intralaminares del tálamo, la corteza frontal del hemisferio derecho y sus sistemas de neurotransmisión. Sin embargo, encontramos que el grupo en episodio recurrente presentó una tendencia a un mayor tiempo de reacción respecto a los otros grupos, lo cual sugiere que la exposición repetida a episodios depresivos parece generar una sutil lentificación en la velocidad de codificación de la información, debido en parte a desarreglos en los sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico y el noradrenérgico, además, gracias a que la fluoxetina actúa también en sistemas como el noradrenérgico, podríamos explicar la mejoría que el grupo recurrente presentó tras su tratamiento.

Ya que se ha reportado que algunas disfunciones cognitivas presentes en personas con depresión se intensifican según el nivel de los síntomas depresivos (Egeland et al., 2005), y que autores como Grant et al (2001) reportan correlaciones entre la severidad de los síntomas, la edad del inicio de la enfermedad y el pobre desempeño en algunas de las tareas, esperábamos encontrar en nuestro estudio una correlación entre la intensidad de la depresión y los aciertos, el tiempo de reacción y los errores. Sin embargo, las correlaciones reportadas en nuestro estudio son poco consistentes entre los síntomas y la ejecución de las pacientes ya que incluso encontramos ciertas correlaciones con la sintomatología del grupo control.

En algunas investigaciones, se ha encontrado una clara asociación entre los procesos cognitivos y los síntomas depresivos (Grant et al., 2001) y en otras investigaciones reportan esta asociación sólo con algunos procesos (Egeland et al, 2005), sin embargo, en la literatura revisada no se reporta una asociación entre los síntomas depresivos y los puntajes en una prueba de ejecución continua.

Aunque esta tarea ha sido ampliamente utilizada en personas con depresión mayor (Porter et al., 2003), puede ser que la versión utilizada en esta investigación no haya sido suficientemente sensible para detectar las deficiencias en estas pacientes, ya que ha sido reportado que la depresión afecta la atención en tareas que demandan mucho esfuerzo. Además se ha sugerido que esta alteración se intensifica al aumentar la dificultad de la tarea (Egeland et al., 2005). Por otro lado y contrario a la sugerencia de la pobre capacidad de las personas con depresión para esforzarse, se ha argumentado que los sujetos con depresión pueden ser capaces de movilizar recursos para completar tareas que requieren esfuerzo siempre y cuando no les demande tomar decisiones (Thomas et al., 1999).

b) Atención visuoespacial (paradigma de Posner).

En pacientes con depresión se ha reportado una alteración en los mecanismos atencionales involucrados tanto en la capacidad para mantener la atención,

como en los responsables de enfocarla según las demandas externas (Pardo et al, 2006; Rozados, 2001), por esta razón esperábamos que las pacientes con depresión, tanto en primer episodio como en episodio recurrente, presentaran un mayor tiempo de reacción respecto al grupo control.

Por otro lado, en esta tarea esperábamos que no se presentaran diferencias entre los grupos en los ensayos con pista válida, sugiriendo así que la depresión puede no afectar procesos automáticos como los relacionados con la atención visuoespacial evaluados con este paradigma (atención encubierta, enfoque y desenganche de la atención). Nuestros resultados confirmaron esta hipótesis, sin embargo, en los ensayos no válidos, neutros y sin pista, que requieren de procesos controlados, el grupo recurrente presentó un tiempo de reacción mayor que el grupo en episodio único en el tipo de ensayo sin pista, lo anterior sugiere que cuando no se proporciona información sobre el momento ni el lugar en el cual aparecerá el estímulo prueba se vuelven evidentes las posibles alteraciones que la recurrencia de los episodios depresivos tiene en los procesos atencionales más controlados, como los involucrados en esta tarea. La diferencia observada en el grupo recurrente debido al aumento en el tiempo de reacción ante los ensayos sin pista también fue reportado por otros autores (Pardo et al., 2006), quienes explican que los pacientes con depresión son más sensibles a la ausencia de alertamiento fásico proporcionado por la pista, quizás debido a un hipoalertamiento que subyace a esta patología.

Por otro lado, se observa en los tres grupos lo ya reportado en la literatura sobre el efecto del tipo de pista, encontrando que cuando los ensayos no presentan pista o la misma no es válida, se retrasa la respuesta ante el estímulo blanco (Porter et al., 2003; Rose & Ebmeier, 2006). Esto se debe a que los ensayos sin pista carecen tanto de una pista temporal como de una espacial, por lo cual no generan el alertamiento fásico esperado ante la preparación para la respuesta ni el enfocamiento de la atención hacia una región del campo visual.

Por otro lado, en los ensayos no válidos, los sujetos se benefician de la pista temporal, por lo que se genera un alertamiento fásico y aunque la pista espacial es contraria a lo esperado, demanda la capacidad de desenganchar la atención y moverla hacia el sitio correcto; este proceso requiere la participación de regiones posteriores (parietales) responsables de la atención encubierta y del desenganche de la misma, y de regiones frontales responsables de enfocar la atención ante un estímulo determinado.

Además, se ha considerado a la depresión recurrente como una manifestación de la depresión endógena o melancólica (Fañanás, 2002), por lo cual tendría más implicaciones fisiológicas. De hecho, se habla de que la depresión con síntomas melancólicos es la forma más grave de depresión mayor la cual implica más síntomas vegetativos que hablan de alteraciones orgánicas. Razón por la cual, esperábamos que la exposición repetida a episodios depresivos, tuviera más efectos en las funciones cognitivas, y por lo tanto, una repercusión mayor en los procesos de atención manifestándose en una ejecución más pobre de las pacientes con depresión recurrente respecto a las pacientes con sólo un episodio depresivo y en personas sanas. Aunque algunos autores no han encontrado dichas diferencias, otros sostienen que los déficits cognitivos presentes en las personas con depresión recurrente se mantienen incluso cuando los síntomas depresivos han remitido y que el enlentecimiento psicomotor, presente en estos mismos pacientes, se encuentra relacionado estrechamente con la intensidad de la depresión, sin aclarar el efecto de la recurrencia (Egeland et al., 2005). De esta manera se puede explicar el retraso en el tiempo de reacción observable en el grupo recurrente y, aunque el tiempo de reacción se redujo en este grupo después del tratamiento, lo cual sugiere que la fluoxetina favorece la atención visuoespacial, las diferencias entre los grupos persistieron en la segunda evaluación.

Nuestros datos coinciden en parte con lo reportado por Pardo et al. (2006). Utilizaron una pequeña muestra de pacientes con depresión mayor, tanto internados como ambulantes y que no se encontraban medicados. No encontraron diferencias entre un grupo de personas con depresión y uno

control en una tarea de atención visuoespacial basada en el paradigma de Posner, sin embargo, ellos no reportan si los pacientes se encontraban cursando su primer episodio depresivo o uno recidivante, probablemente por esto nuestros datos difieren con los de ellos en cuanto al grupo recurrente.

Nuestros datos sugieren que la depresión presentada en más de una ocasión afecta la eficacia de los procesos de atención visuoespacial y que el tratamiento con antidepresivos ISRS mejora su eficacia, aunque no los normaliza. Esto coincide con lo reportado por otros autores, quienes explican que la fluoxetina puede mejorar los procesos cognitivos gracias a su acción sobre sistemas tanto serotoninérgicos como noradrenérgicos (Bymaster et al., 2002), así como con quienes reportan que aunque los antidepresivos pueden mejorar dichos procesos, no alcanzan a normalizarlos (Gualtieri & Johnson, n.d.)

c) Atención dividida (Stroop).

Dado que se ha reportado una alteración en la actividad de regiones frontales y temporales en personas con depresión mayor (Mayberg et al, 1999; Mazo et al, 1999), esperábamos que los grupos con depresión presentaran un mayor tiempo en ejecutar esta tarea en comparación con el grupo control.

Según lo esperado en esta prueba, los tres grupos presentaron diferencias en el tiempo de ejecución entre las tareas, siendo más difícil mencionar el color que la palabra, y dentro de las condiciones de atención a la dimensión color, fue más difícil mencionar el color de palabras incongruentes que el color de barras. Por último, resulta más difícil atender al color de palabras incongruentes que realizar la tarea de atención dividida (mencionar las palabras en color congruente).

Los datos obtenidos sugieren que la depresión, pero sobre todo, la presencia repetida de episodios depresivos, afecta el desempeño de las pacientes. Encontramos, como ya había sido reportado (Channon, 1999; Constant et al., 2005; Lohr, 1999), que el grupo en episodio recurrente presentó

un mayor tiempo en completar la tarea de denominar el color de palabras incongruentes, la cual es la tarea con mayor grado de interferencia, respecto al grupo en primer episodio y al grupo control, además, presentó un mayor índice de interferencia respecto a los otros dos grupos. Esto sugiere que el grupo recurrente presenta una pobre capacidad de suprimir respuestas, es decir, de inhibir procesos que son más automáticos, como ha sido reportado, ya que al parecer las disfunciones asociadas a la depresión se encuentran relacionadas con el procesamiento controlado (Gualtieri et al., 2006). Como las deficiencias en este grupo persistieron después del tratamiento, no podrían ser atribuidas al estado depresivo en sí, sino a los efectos persistentes de la alteración neuroquímica propia de la depresión.

Una explicación de la pobre ejecución del grupo recurrente podría ir dirigida hacia la falta de modulación que se ha reportado en regiones prefrontales en personas con depresión, debido en parte a los desarreglos en diversos sistemas neuroquímicos como el gabaérgico (Hasler et al, 2007), serotoninérgico y noradrenérgico.

Por otro lado, esperábamos que después de ocho semanas de tratamiento, los grupos con depresión mejoraran su desempeño previo al tratamiento y que el grupo control, el cual no recibió ningún tratamiento mantuviera su ejecución. Encontramos que el grupo recurrente mejoró en la tarea de atención dividida, lo cual podría indicar que el fármaco mejora la eficiencia de los procesos para atender simultáneamente a dos dimensiones del mismo estímulo, sin embargo, encontramos que el grupo control también presentó una mejoría tanto en esta tarea de atención dividida como en la tarea más interferente (denominar color de palabras no congruentes), por lo que creemos que el efecto de ejecutar mejor en la segunda evaluación se debe a un efecto de aprendizaje de la situación experimental, es decir, las participantes pudieron utilizar diferentes estrategias en la segunda evaluación por resultarles conocido el procedimiento de la prueba.

Estas tareas requieren el mantenimiento de los recursos atencionales y de un constante esfuerzo, por lo que se encuentran involucrados los sistemas de alertamiento, atención y de ejecución central, como las regiones prefrontales, responsables de planear, ejecutar y monitorear las acciones, así como de ajustarlas según las demandas externas. Esto requiere además de un sistema flexible que permita manejar las interferencias y adaptarse a las mismas para lograr una correcta y rápida ejecución. Un déficit en esta tarea, como el presentado por las pacientes con depresión recurrente, en la denominación del color de palabras incongruentes, nos habla de un daño en el funcionamiento prefrontal manifestado en un decremento de la inhibición y en un incremento de los mecanismos de interferencia, los cuales no mejoran con el tratamiento farmacológico.

Pruebas que evalúan memoria

a) Memoria visuoespacial.

En la actualidad se conoce ampliamente el efecto neurotóxico que el cortisol en cantidades elevadas produce en algunas regiones cerebrales como el hipocampo y la amígdala (Videbech & Ravnkilde, 2004). También se sabe que la gran mayoría de pacientes con depresión presenta niveles incrementados de cortisol a lo largo del día. Por esta razón, esperábamos que una persona con depresión recurrente, que ha estado expuesta una mayor cantidad de tiempo a estas condiciones, tuvieran un desempeño menos eficiente en las tareas de memoria que las personas pertenecientes al grupo control y que las personas en episodio único ya que esta tarea involucra aspectos espaciales hipocampo dependientes (Conboy et al., 2008).

Por otro lado, basándonos en los estudios de Mayberg (Lichter & Cummings, 2001), en los cuales reporta que en la depresión se presenta una alteración en regiones prefrontales mediales, del cíngulo anterior y una disfuncionalidad global del hemisferio derecho, esperábamos que se viera afectado el rendimiento de las pacientes con depresión manifestado en un

menor porcentaje de aciertos sobretodo al incrementar el número de elementos a recordar.

Además, se ha reportado la participación del sistema serotoninérgico en el aprendizaje y memoria. Se sabe que la serotonina modula, a través de los receptores del tipo 5HT₁₋₇, la consolidación de la memoria, además de que participar en la formación de la memoria. De hecho, se considera que el receptor 5HT_{1A} es necesario para mantener una adecuada función del hipocampo durante el aprendizaje y la memoria. Se ha reportado una facilitación de memoria y consolidación del aprendizaje después de la administración de inhibidores de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina, la cual es capaz de revertir las alteraciones cognitivas inducidas por antagonistas colinérgicos y glutamatérgicos (Meneses A., 2002). Estos hallazgos sugieren que la serotonina puede modular procesos cognitivos a través de los sitios de captura. Por lo descrito anteriormente y por el hecho de que en la depresión se disminuyen los niveles de serotonina, esperábamos un bajo rendimiento en las personas con depresión en comparación con personas sanas; de la misma manera esperábamos que al incrementar los niveles de serotonina por acción de la fluoxetina, las personas con depresión mejoraran su desempeño en la segunda evaluación.

Con los resultados obtenidos en esta tarea en la primera evaluación, se confirma lo esperado en cuanto a un mejor desempeño de los grupos control y en episodio único respecto al grupo recurrente. Por lo cual, no se puede afirmar que la depresión en un solo episodio sea un factor que altere la capacidad de almacenamiento y recuperación de la información, ya que sólo se presentaron diferencias con el grupo recurrente y el grupo en episodio único y el control mostraron un desempeño similar. Esto parece indicar que la depresión, presentada en repetidas ocasiones, afecta los procesos relacionados con la memoria visuoespacial de trabajo cuando la carga en la misma es muy alta (7 estímulos). Estos resultados apoyan en parte los reportados por Grant et al (2001). En su estudio, utilizaron una prueba que evaluaba memoria espacial de trabajo similar a la que nosotros utilizamos. En su prueba, se les pedía a los

pacientes que buscaran, dentro de unos recuadros presentados en la pantalla de una computadora, puntos escondidos. La cantidad de puntos aumentaba de 4 a 8 puntos. Ellos utilizaron una muestra grande de más de 100 personas con depresión, sin embargo, no diferenciaron el subtipo depresivo según la recurrencia. Los datos que en nuestro estudio obtuvimos sólo del grupo en episodio único corresponde con lo que ellos encontraron, sin embargo, los datos que obtuvimos del grupo recurrente muestran un patrón diferente. Creemos que esta es la principal diferencia entre los dos estudios y que por esta razón es probable que difieran en ciertos aspectos nuestros resultados.

Por otro lado, nosotros manipulamos el tiempo entre la exposición de los estímulos y la respuesta, esperando encontrar diferencias, de modo que, se esperaba favorecer el proceso de decaimiento, sin embargo, no se encontraron diferencias en el porcentaje de aciertos para los ensayos con retraso de dos o de cinco segundos. Estos datos sugieren que el retraso con 5 segundos no afecta el proceso de retención y evocación del material presentado.

Lo anterior nos lleva a pensar que la depresión presentada en más de una ocasión, parece estar afectando la capacidad de almacenamiento y no tanto el tiempo en el que se puede almacenar la información, y que el psicofármaco administrado parece mejorar esta capacidad de almacenamiento en el grupo recurrente ya que mejoró su desempeño cuando los ensayos presentaban siete estímulos y una demora de dos segundos, sin embargo, los déficits persisten y no parecen estar asociados con la sintomatología ya que no se presentó una correlación significativa ente síntomas y número de aciertos.

b) Memoria de reconocimiento (Paradigma de Sternberg).

Se han reportado disfunciones en memoria (almacenamiento y recuperación) en pacientes con depresión (Egeland et al, 2005), esto debido al efecto neurotóxico que el cortisol, en cantidades elevadas, tiene en regiones responsables de algunas funciones cognitivas, principalmente en el hipocampo. Por esta razón, se esperaba que los procesos de memoria evaluados con este

paradigma, se encontrarán alterados en los grupos de pacientes con depresión, especialmente en el grupo recurrente (Basso & Bornstein citado en Egeland et al, 2005) y se manifestarán en una disminución en el porcentaje de aciertos, reflejando alteraciones tanto en la carga en memoria (almacén) como en la búsqueda y recuperación.

Existe evidencia de que los déficits de memoria relacionados con la depresión son más notables en las tareas que implican poco soporte de recuperación (es decir, la evocación libre) mientras las diferencias entre el grupo control y los pacientes depresivos se reducen o desaparecen en las tareas que implican un alto grado de soporte de recuperación (es decir, reconocimiento) (Emilien et al., 2000). Por otro lado, se ha reportado que la memoria de reconocimiento depende de regiones temporales como la región peririnal, la cual podría verse afectada por los desequilibrios neuroquímicos de la depresión.

Se ha reportado en personas con depresión que no se encuentran bajo tratamiento farmacológico, déficits en tareas de memoria de reconocimiento cuando se presenta un retraso importante en la respuesta (12 seg.) (Porter et al., 2003). Es por esto que esperábamos que las personas con depresión tuvieran alteraciones leves en memoria de reconocimiento que se reflejaran en un pobre rendimiento en comparación con personas sanas.

Encontramos que el grupo recurrente tuvo un menor número de aciertos comparado con el desempeño del grupo único y el control cuando se presentaron la mayor cantidad de elementos a memorizar y con la mayor demora (5 seg.). Esta diferencia se mantiene en la evaluación posterior al tratamiento cuando se presentó una carga considerable en memoria con la menor demora (1 seg.) al compararse con el grupo en episodio único, sin embargo, el desempeño del grupo recurrente mejoró respecto a su propia evaluación previa al tratamiento en los ensayos con la mayor cantidad de aciertos

La memoria de reconocimiento, aunque depende en parte de regiones temporales que pudieran verse afectadas en la depresión, al no demandar mucho esfuerzo de almacenamiento y recuperación de la información (Emilien et al., 2000), puede no ser sensible a la influencia de los factores fisiopatológicos asociados a la depresión. Lo anterior coincide con lo ya reportado por otros autores (Farrin et al., 2003), sugiriendo que las tareas que implican un esfuerzo en el libre recuerdo están más afectadas por la depresión que las tareas de aprendizaje o de reconocimiento.

Nuestros datos sugieren que estas alteraciones sólo se manifiestan cuando se ha repetido el episodio depresivo, haciéndose evidentes cuando la carga en memoria es mayor, como ha sido reportado en otros estudios (Egeland et al., 2005). Además, parece que al remitir los síntomas depresivos, se benefician los procesos de reconocimiento aún cuando el episodio depresivo se ha ya presentado en varias ocasiones, sin embargo, los déficits persisten en relación con los pacientes en episodio único.

Por otro lado, en los tres grupos observamos los efectos de primacía y resencia (se almacena de manera más eficiente el material que se presentó primero y el más nuevo) cuando la demora para la respuesta fue de un segundo, sin embargo, con la demora de cinco segundos, el patrón de ejecución se invierte lo cual podría estar asociado con un cambio en las estrategias utilizadas por los sujetos para almacenar la información con mayor tiempo de almacenamiento.

La depresión es un padecimiento con un amplio espectro de disfunciones y no una enfermedad con un foco etiopatológico específico, como otros síndromes neurológicos. Por otro parte, las funciones cognitivas están sustentadas por redes neuronales con elementos distribuidos en diferentes áreas del cerebro, de modo que pudieran presentarse mecanismos compensatorios que pudieran revertir las alteraciones. Además, las personas con depresión en episodio único pueden no estar tan afectadas y, por lo

mismo, no presentar alteraciones funcionales o anatómicas lo que les permite tener un mejor desempeño.

Los datos obtenidos sugieren que la depresión puede afectar el desempeño de las pacientes con depresión recurrente en los procesos de memoria de reconocimiento ya que presentaron una pobre ejecución respecto al grupo en episodio único y al grupo control, cuando la carga en memoria fue mayor, además, nuestros datos sugieren que la fluoxetina parece mejorar los mecanismos relacionados con la memoria de reconocimiento en las personas con depresión recurrente.

Prueba que evalúa funciones ejecutivas (Wisconsin).

Se han reportado alteraciones en las funciones ejecutivas en pacientes con depresión (Grant et al., 2001; Constant et al., 2005).

Los hallazgos de estas alteraciones han sido confirmados con estudios de neuroimagen (Mazo et al., 1999; Prado & Mena, 1999). Por ejemplo, Prado y Mena (1999), realizaron estudios de imagen con SPECT en pacientes con depresión de edad avanzada y encontraron, en condiciones basales, una hipoperfusión significativa en la región orbitofrontal y en ambos polos de los lóbulos temporales y, durante la ejecución de la prueba de Wisconsin, encontraron una extensión de la hipoperfusión en regiones orbitofrontales, en el polo temporal derecho y en ambos cíngulos anteriores, en especial la región subgenual del cíngulo anterior izquierdo. En conclusión, sugieren un deterioro de las funciones ejecutivas en pacientes con depresión mayor de edad avanzada.

Como se acaba de mencionar, la tarea de clasificación de cartas de Wisconsin evalúa procesos relacionados con las funciones ejecutivas, entre ellos, la memoria de trabajo, al requerir que la persona renueve la información proporcionada por la retroalimentación sobre cuál categoría completar. Por lo

anterior, esperábamos que los grupos con depresión presentaran alteraciones en esta tarea.

Nuestros datos no nos permitieron observar diferencias significativas entre los grupos con depresión y el grupo control, sin embargo, cabe señalar algunas tendencias encontradas, por ejemplo, la diferencia observada sobretodo entre el grupo recurrente y el control, en cuanto a respuestas perseverativas. Esto sugiere que la depresión, presentada en más de una ocasión, puede afectar regiones prefrontales responsables de mantener y manipular la información recibida para realizar una acción (memoria de trabajo). Aunque también podría explicarse esta conducta por las alteraciones en la atención y alertamiento reportados en estos pacientes, así como por la incapacidad de las personas con depresión para responder adecuadamente ante la retroalimentación de sus respuestas (Steele et al., 2007).

Esta tarea se caracteriza por exponer las posibles dificultades en flexibilidad de pensamiento, entendido como la posibilidad de considerar diversas opciones en la solución de un problema, que se ha relacionado con una de las funciones lateralizadas al hemisferio derecho, el cual, se ha visto disfuncional en pacientes con depresión. Esta incapacidad para encontrar alternativas para solucionar un problema pueden reflejarse en menor medida en la incapacidad de algunas pacientes con depresión, sobretodo recurrentes, para considerar todas las dimensiones del estímulo por las cuales se puede categorizar.

En este estudio, así como en otras investigaciones (Prado & Mena, 1999), no encontramos diferencias significativas entre los grupos, de alguna manera podrían esperarse estos resultados debido a la gran variedad de procesos que subyacen al ejecutivo central, de hecho, existen algunas evidencias de que incluso los pacientes disejecutivos pueden mostrar un desempeño adecuado en algunas medidas de las tareas que evalúan funciones ejecutivas (Porter et al., 2003).

En este estudio encontramos una mejor ejecución de los grupos con depresión en la evaluación postratamiento respecto a su propia evaluación previa al tratamiento, sin embargo, parece que esta mejoría no se debe al efecto del fármaco ya que el grupo control también presentó mejorías en su desempeño en la segunda evaluación. Esto podría deberse a un posible efecto de “aprendizaje” de la tarea y que ocho semanas no sean suficientes para el olvido de la misma.

Nuestros datos no nos permiten sugerir que la depresión afecte los mecanismos asociados a las funciones ejecutivas.

2.8. Conclusiones

La depresión es una enfermedad que, además de las alteraciones emocionales, presenta trastornos en diversas esferas cognitivas. Por otra parte,

de acuerdo con el número de episodios de sintomatología depresiva, se pueden diferenciar dos subtipos según la APA: trastorno depresivo mayor, episodio único y trastorno depresivo mayor, episodio recidivante.

Aunque en la actualidad se conoce que la depresión mayor conlleva déficits cognitivos, no se sabe si el grado de disfunción en éstos depende de la recurrencia de los episodios depresivos.

Por otro lado, los antidepresivos mejoran los aspectos emocionales del trastorno depresivo, sin embargo, aunque también pueden mejorar algunos aspectos cognitivos parece que otros no mejoran; además, no se sabe si el efecto de los mismos varía en función de la recurrencia de la enfermedad depresiva. Por esta razón decidimos realizar esta investigación.

Esta investigación tiene varias fortalezas, entre éstas, que nuestra muestra estuvo conformada por una muestra homogénea (de género femenino, de mediana edad, pacientes ambulatorias de servicios públicos de salud), que fueron diagnosticadas con trastornos depresivo mayor, ya fuera en primer episodio o recidivante, por psiquiatras experimentados, que no se encontraban medicadas en el momento de la primera evaluación, que recibieron el mismo tratamiento farmacológico (fluoxetina), que se les dio seguimiento telefónico durante el periodo entre las dos evaluaciones y que fueron utilizadas tareas cognitivas diseñadas específicamente para evaluar para cada proceso.

También podemos mencionar algunas limitaciones metodológicas, entre éstas que no se aplicaron pruebas para confirmar lateralidad, y otros aspectos reportados en el historial médico, proporcionado por las clínicas de las cuales fueron remitidas al estudio, tales como alteraciones sensoriales. Sería importante considerar estos aspectos en futuras investigaciones.

Nuestros resultados no nos permiten determinar un patrón global de disfunción cognitiva en los pacientes con depresión, sin embargo, encontramos que la depresión en episodio recurrente parece tener más alteraciones

cognitivas que la depresión en primer episodio, las cuales se presentan principalmente en los procesos de atención visuoespacial y atención dividida, así como en los procesos de memoria visuoespacial y de reconocimiento. Por otro lado, encontramos que el tratamiento mejora sólo parcialmente dichos déficits cognitivos, como los relacionados con la atención visuoespacial, memoria visuoespacial y memoria de reconocimiento, sin que éstos alcancen la normalidad.

Esto nos permite proponer que la depresión no afecta todos los mecanismos relacionados con los procesos cognitivos evaluados, pero que al presentarse en más de una ocasión genera alteraciones funcionales y morfológicas, que no son estado dependientes, en los sistemas de la atención, relacionados con regiones frontales y prefrontales, así como parietales, y en sistemas relacionados con la memoria, como el hipocampo.

Además, nos permite determinar que aunque los fármacos antidepresivos como la fluoxetina, regulan los sistemas de neurotransmisión, como el serotoninérgico, relacionado ya sea de manera directa o indirecta con los mecanismos de atención y memoria, parecen actuar de manera discreta ya que no alcanzan niveles normales persistiendo así las diferencias con el grupo en primer episodio y el grupo de personas sanas.

La falta de diferencias entre los grupos en algunas variables analizadas, no pueden deberse a la edad o escolaridad ya que no encontramos diferencias entre los grupos en estos aspectos.

Creemos que sería importante analizar otros aspectos de la depresión, como determinar, además de la recurrencia, si predominan o no síntomas melancólicos. Considerar este aspecto sería importante ya que se piensa que la depresión recurrente es una manifestación de la depresión melancólica, la cual se considera endógena por tener más implicaciones fisiopatológicas y rasgos genéticos. En este estudio, algunas pacientes del grupo en primer episodio (seis pacientes) presentaban síntomas melancólicos y algunas

pacientes con depresión recurrente (tres pacientes) no presentaban sintomatología melancólica. En un futuro, podría ser de utilidad realizar una investigación analizando este tipo de datos para determinar si los rasgos endógenos, tienen más influencia en los procesos cognitivos de estas pacientes.

Además, creemos que es importante considerar en futuras investigaciones sobre los procesos cognitivos en depresión, no sólo el subtipo de depresión según la cantidad de episodios depresivos, sino también el tiempo de evolución de la enfermedad, así como la duración acumulada de la misma.

Referencias Bibliográficas

Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, Plenk AM, Lowry MR, Richards L, Carter C, Frech GC, Stone S, Rowe K, Chau CA, Cortado K, Hunt A, Luce K, O'Neil G, Poarch J, Potter J, Poulsen GH, Saxton H, Bernat-Sestak M, Thompson V, Gutin A, Skolnick MH, Shattuck D, Cannon-Albright L (2003) Predisposition Locus for

- Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2. *American Journal of Human Genetics* 73:1271–1281.
- Airaksinen L, Lundberg, Forsell (2004) Cognitive Functions in Depressive Disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine* 34:83 - 91.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E (1998) Contribución de los antidepresivos y reguladores del humor al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos afectivos. 1998 Septiembre [citado 1 Oct 1998];2(3). In: *PsiquiatríaCOM* [revista electrónica], p 63 pantallas.
- Alcaraz Romero V, Gumá Díaz E (2001) *Texto de Neurociencias Cognitivas*, 1° Edition. México: El Manual Moderno.
- Antonijevic I (2006) Depressive disorders-is it time to endorse different pathophysiologies? *Psychoneuroendocrinology* 31:1-15.
- Association AP (2001) *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV TR*, 4 TR Edition. Barcelona: Masson.
- Austin M-P, Mitchel P, Goodwin G (2001) Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry* 178:200-206.
- Bausela, Santos. (2006) Utilidad del stroop en la psicología clínica. *Avances en Salud Mental Relacional* 5.
- Belló, Puentes-Rosas, Medina-Mora, Lozano. (2005) Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Publica de México* 47:S4-S11.
- Berman R (1999) The use of pindolol with fluoxetine in the treatment of major depression: final results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry* 45:1170-1177.
- Bremner DV, Meena; Vermetten, Eric; Vaccarino, Viola; Charney, Dennis (2004) Deficits in Hippocampal and Anterior Cingulate Functioning During Verbal Declarative Memory Encoding in Midlife Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 161:637 - 645.
- Prado C, Mena. I (1999) Alteraciones funcionales cerebrales en depresión mayor demostradas con neurospect basal y de estimulación frontal. In: *Alasbimn Journal*.
- Canli T, Qiu M, Omura K, Congdon E, Haas BW, Amin Z, Herrmann M, Constable T, Lesch K (2006) Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS online* 103:16033–16038.
- Caraveo et al (1996) Características psicopatológicas de la población urbana adulta en México. *Secretaría de Salud CONADIC* 19.
- Caraveo et al (1998) A model for epidemiological studies on mental health and psychiatric morbidity. *Salud Mental* 21:48-57.
- Cauter, Linkowski, Mendlewicz. (1992) *Cronobiología y Psiquiatría*. In: *Avances en Psiquiatría Biológica* (Mendlewicz, ed), p 140. España: MASSON, S.A.
- Channon G (1999) Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 66:162-171.

- Conboy L, Tanrikut C, Zoladz PR, Campbell AM, Park CR, Gabriel C, Mocaer E, Sandi C, Diamond DM (2008) The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology* in press:1-13.
- Constant E, Adam S, Gillain B, Seron X, Bruyer R, Seghers A (2005) Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression and Anxiety* 21:78-89.
- Egeland, Lund, Landro, Rund, Sundet, Asbjornsen, Mjelle, Roness, Stordal. (2005) Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavica*: 1 - 9.
- Emilien, Penasse, Waltregny (2000) Deterioro cognitivo en los trastornos depresivos. Evaluación neuropsicológica de la memoria y trastornos conductuales. *Revista de toxicomanías (RET)*.
- Erickson K, Drevets WC, Clark L, Cannon D, Bain EE, Zarate CA, Charney DS, Sahakian BJ (2005) Mood-Congruent Bias in Affective Go/No-Go Performance of Unmedicated Patients With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 162:2171-2173.
- Fañanás L. (2002) Bases genéticas de la vulnerabilidad a la depresión. *ANALES del sistema sanitario de Navarra* 25:párrafo 11 Introducción.
- Farrin L, Hull L, Unwin MC, Wykes T, David A (2003) Effects of Depressed mood on objective and Subjective Measures of attention. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 15:98-104.
- Fierros Hernández, Sandoval García, Villatoro Velázquez, Flores Doñes, Cabrera M (2003) Trastornos de Personalidad en Pacientes con Depresión Mayor: un estudio comparativo. *Psiquiatría* 19:6 - 12.
- Emilien G., Penasse C., Waltregny A (2000) Deterioro cognitivo en los trastornos depresivos. Evaluación neuropsicológica de la memoria y trastornos conductuales. *Revista de Toxicomanías*:3-19.
- Galindo Morales JA (2005) Trastornos del Estado de Animo. In: *Diccionario de Especialidades Sistema Nervioso Central (PLM-SNC)*, 5 Edition (sánchez JAS, ed), p 97: Thomson.
- Gallassi R, Di Sarro R, Morreale A, Amore M (2006) Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders* 91:243-250.
- Glennon RA, Dukat M, Westkaemper RB (2000) Psychopharmacology-the fourth generation of progress: Serotonin Receptor Subtypes and Ligands. In: *American College of Neuropsychopharmacology*.

- Goldman-Rakic (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. In: Structure and Functions of the Human Prefrontal Cortex (Grafman Jordan HK, Boller Francois., ed), pp 71-83: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Graff-Guerrero A (2004) Diferencias del metabolismo en estructuras límbicas de acuerdo a la variación alélica del polimorfismo 5HTTLPR del gen AL transportador de serotonina: un estudio piloto con PET. *Salud Mental* 27:11 - 21.
- Grant MM, Thase ME, JA. S Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment.
- Guadarrama L, Escobar A, Zhang L (2006) Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista Facultad de Medicina UNAM* 49:66-72.
- Gualtieri T, Johnson LG, Benedict KB (2006) Neurocognition in Depression: Patients on and Off Medication Versus Healthy Comparison Subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 18:217-225.
- Hasler G, Van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC (2007) Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 64:193-200.
- Heinze G (2004) Nuevos Retos en el abordaje de la Enfermedad Depresiva. *APAL*:43-48.
- Houck EP, Marcus (2004) Depression and the Ability to Work. *Psychiatric Services* 55:29 - 34.
- Iglesias Sarmiento V (2002) Lesiones cerebrales, CAS y procesos cognitivos. *Educación, Desarrollo y Diversidad* 5:57-106.
- Izard CET, Christopher J.; King, Kristen A. (2005) Brain, emotions, and emotion-cognition relations. *Behavioral and Brain Sciences* 28:208 - 209.
- J.D. Steele, Kumar P, Ebmeier KP (2007) Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*:1-8.
- Kessler R.C., Greenberg P.E., Mickelson K.D., Meneades L.M., P.S. W (2001) The effects of chronic medical conditions on work loss and work cutback. *Journal of occupational and environmental medicine* 43:218-225.
- Kohn Y, Freedman N, Lester H, Krausz Y, Chisin R, Lerer B, Bonne O (2007) 99mTc-HMPAO SPECT Study of Cerebral Perfusion After Treatment with Medication and Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Journal of Nuclear Medicine* 48:1273–1278.
- Lichter DG, Cummings JL (2001) *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. U.S.A.: The Guilford Press.
- Lohr I (1999) The influence of effort on impairments of attention associated with major affective disorders. In: *Dissertation.com*.
- López Rodríguez LB, Vargas Terrez, Villamil Salcedo (2004) Estudio Doble Ciego con Antidepresivo, Psicoterapia Breve y Placebo en Pacientes con Depresión Leve a Moderada. *Salud Mental* 27:53 - 61.

- MacMaster F, Kusumakar V (2004) Hippocampal volume in early onset depression. *BioMed Central Medicine* 2.
- Manji; H, Lenox. H (2000) Signaling: Cellular insights into pathophysiology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 48:518-527.
- Marquet J (2003) *Psiquiatría Biológica*. In: *Curso de Psiquiatría Biológica*.
- Mayberg H, Liotti M, Brannan S, McGinnis S, Mahurin R, Jerabek P, Silva A, Tekell J, Martin C, Lancaster J, Fox P (1999) Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET findings in Depression and Normal Sadness. *American Journal of Psychiatry* 156:675-682.
- Mazo A, Martín P, Arénalo JS (1999) Desempeño Neuropsicológico y SPECT en Depresión Mayor. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 28:189-204.
- McGrath P, Khan A, Trivedi M, Stewart J, Morris D, Wisniewski S, Miyahara S, Nierenberg A, Fava M, Rush J (2008) Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (Citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: A STAR*D report. *Journal of Clinical Psychiatry* 7.
- Meneses A (2002) Tianeptine: 5-HT uptake sites and 5HT1-7 receptors modulate memory formation in an autoshaping Pavlovian/instrumental task. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26:309-319.
- Mental Health NYSO (2002) *Lidiando con Disfunciones Cognoscitivas Asociadas a Impedimentos Psiquiátricos*. In. New York.
- Merriam ET, Michael E.; Haas, Gretchen L.; Keshavan, Matcheri S.; Sweeney, John A. (1999) Prefrontal Cortical Dysfunction in Depression Determined by Wisconsin Card Sorting Test Performance. *American Journal of Psychiatry* 156:780 - 782.
- Montes (2004) *La Depresión y su Etiología: Una Patología Compleja*. Vitae: Academia Biomédica Digital:1-15.
- Mouchet-Mages S, Jean Pierre O (2007) Antidepressants and sleep: the need for better treatment. *Medicographia* 29:50-55.
- Nelson EBS, Kenji W.; Strakowski, Stephen M. (1998) Attentional Performance in Patients With Psychotic and Nonpsychotic Major Depression and Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155:137 - 139.
- Nestler E, Carlezon W (2006) The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry* 59:1151-1159.
- O'Hanlon (1996) Antidepressant therapy and behavioural competence. *BJCP* 50.
- Ontiveros Uribe M, Chávez León E (2005) La recuperación como meta ideal del tratamiento del paciente deprimido. *Psiquiatría* 21:1 - 6.
- Organización Mundial de la Salud (1992) *Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento Décima revisión. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid.
- Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B (2005) Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 89:125-135.

- Pardo JP, Patricia; Humes Steven; Posner Michael (2006) Neurocognitive dysfunction in antidepressant-free, non-elderly patients with unipolar depression: Alerting and covert orienting of visuospatial attention. *Journal of Affective Disorders* 92:71 - 78.
- Paul I, Skolnick P (2003) Glutamate and Depression. Clinical and preclinical studies. *Annals New York Academy of Science* 1003:250-272.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Muñoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience* 8:828 - 834.
- Pizzagalli D (2005) The role of frontocingulate pathways in the emotion-cognition interface: Emerging clues from depression. *Behavioral and Brain Sciences* 28:214 - 215.
- Porter R, Gallagher P, Thompson J, Young A (2003) Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry* 182:214-220.
- Posner M, Petersen S (1990) The attention system of the human brain. *Annual Review of neuroscience* 13:25-42.
- Prado C, Mena I (1999) Alteraciones funcionales cerebrales en depresión mayor demostradas con neurospect basal y de estimulación frontal. In: *Alasbimn Journal*.
- Ragozzino Michael E. DS (1999) Involvement of the Prelimbic/infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *The Journal of Neuroscience* 19:4585-4594.
- Ríos Lago M, Muñoz-Céspedes JM, Abad Ortega E, Periañez Morales JA, Barceló Galindo F (2000) Alteraciones de la atención en los pacientes con traumatismo craneoencefálico. In: *Conferencia 19-CI-F (Psiquiatría ICVd, ed)*. Madrid.
- Rodes; R, Costa. C (1997) *Interconsulta Psiquiátrica*. Barcelona: MASSON, S. A.
- Rose E, Ebmeier K (2006) Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders* 90:149-161.
- Rose E, Ebmeier K (2005) Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders* article in press:1-13.
- Salín-Pascual R (2003) *Manual de Prescripción de Antidepresivos*. México: Mc Graw Hill Interamericana.
- San L, Arranz B (2008) Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *European Psychiatry* in press:1-7.
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu Y-T, Appel M, Rothman DL, Krystal J, Mason G (2004) Subtype-Specific Alterations of γ -Aminobutyric Acid and Glutamate in Patients With Major Depression. *Archives of General Psychiatry* 61:705-713.
- Sandoval García, Rodríguez, Flores Doñes, Mendieta Cabrera, Lugoles. (1999) La influencia de la personalidad en la valoración de la depresión mediante el cuestionario autoaplicable de Beck. *Psiquiatría* 15:56 - 60.
- Schulberg H (2001) Treating Depression in Primary Care Practice: Applications of Research Findings. *The Journal of Family Practice* 50:535 - 537.

- Sheline Y, Wang P, Gado M, Csernansky J, Michael V (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 93:3908-3913.
- Simonotto, Ebmeier, Rose. (2006) Limbic over activity in depression during preserved performance on the n-back task. *Neuroimage* 29:203 - 215.
- Soriano Pérez AM, Díaz Martínez A, Ochoa Madrigal MG, Valencia Granados FJ, García S, Meza Dávalos EG (2004) Depresión y Flexibilidad mental. *Psiquiatría* 20:24 - 35.
- SSJ (2006) Mujer y Salud Mental. In. Zapopan: Instituto Jalisciense de Salud Mental.
- Stahl SM (1999) *Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Editorial Ariel S.A.
- Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP (2007) Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain article in press*:1-8.
- Sullivan PF, F.R.A.N.Z.C.P., Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 157:1552-1562.
- Tsuang C, Ries, Dunner, Roy-Byrne (1995) The effects of substance use disorder on the clinical presentation of anxiety and depression in an outpatient psychiatric clinic. *Journal of Clinical Psychiatry* 56:549-555.
- Van Reeth O, Maccari S (2007) Biology of circadian rhythms: possible links to the pathophysiology of human depression. *Medicographia* 29:17-21.
- Vázquez, Hartlage, Alloy, Jiménez. (1995) Efectos de la Depresión en el Procesamiento automático y controlado: una revisión teórica. *Boletín de Psicología* 48:41-65.
- Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *American Journal of Psychiatry* 161:1957-1966.
- Wong; M-L, Kling; MA, Munson; PJ, Listwak; S, Lichinio; J, Prodo; P, Karp; B, McCutcheon; IE, Jr.; TDG, DeBellis; MD, Rice; KC, Goldstein; DS, Veldhuis; JD, Chrousos; GP, Oldfield; EH, McCann; SM, Gold. PW (2000) Pronounced and Sustained Central Hypenoreadrenergic Function in Major Depression with Melancholic Features: Relations to Hypercortisolism and Corticotropin-Releasing Hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97:325-330.
- World Health Organization O (2001) *The World Health Report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope*. In. Geneva: World Health Organization.
- Zandio M, Ferrín M, Cuesta MJ (2002) *Neurobiología de la Depresión*. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 25.

Anexo 1



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Francisco de Quevedo 180 Col. Arcos Vallarta 44130 Guadalajara, Jal. México Tel/Fax: 3818-0740

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha _____, Jalisco a _____ de _____ de 200__.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“Trastornos cognitivos en pacientes con depresión: efecto del tratamiento con antidepresivos”

El **objetivo** del estudio es:

Evaluar las funciones cognitivas en pacientes con depresión mayor en episodio único y en pacientes con depresión mayor en episodio recurrente, además de observar el efecto del tratamiento con antidepresivos sobre dichas funciones cognitivas.

Se me ha explicado que **mi participación** consistirá en:

Colaborar en un proceso de evaluación conductual compuesto por pruebas que miden funciones cognoscitivas, además de colaborar contestando preguntas sobre antecedentes generales que puedan proporcionar datos para la investigación y cuestiones referentes al grado e intensidad de los síntomas de la depresión. Además, deberé comprometerme con el proceso de tratamiento con antidepresivos que me prescriba el Psiquiatra responsable del _____ tomando las dosis recetadas en los momentos recomendado, sin suspender el tratamiento por mi propia voluntad sin que el Psiquiatra así lo recomiende. Deberé acudir, a las citas programadas con el Psiquiatra y a las citas programadas para realizar las evaluaciones necesarias para el proyecto de investigación.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

No se considera que exista algún tipo de riesgo o molestia para el paciente como causa directa de la investigación, excluyendo los posibles riesgos o molestias derivadas del tratamiento farmacológico lo cual deberá tratarse con el especialista. El beneficio que la investigación proporciona al paciente, es observar más a fondo las alteraciones cognitivas generadas por la depresión, lo cual permitirá conocer si el fármaco prescrito está beneficiando en este sentido al paciente y si al cabo del tiempo necesario para la investigación (8 semanas aprox.), no se ha observado mejoría significativa en estas áreas, poder proporcionar la información correspondiente al especialista quien podrá tomar medidas al respecto.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Psic. Rebeca Garibay Dueñas
Investigador responsable

Nombre y firma del paciente

Teléfonos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Teléfonos Investigador responsable: celular 044 3311 515224, oficina (Instituto de Neurociencias) 3818 0740 ext. 5873

Teléfono Instituto Mexicano del Seguro Social UMF 45 – consulta de psiquiatría: 3825 0700 ext. 31363

Teléfonos comité de ética Instituto Jalisciense de Salud Mental: 3633 9383 ext. 120



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
ESTADO DE JALISCO



SECRETARÍA DE SALUD JALISCO
INSTITUTO JALISCIENSE DE SALUD MENTAL

Anexo 2

1. **HUMOR DEPRESIVO** (Tristeza, desesperanza, indefensión, inutilidad)

0= ausente

1= solo se perciben estos sentimientos al ser interrogado el paciente

- 2= estos sentimientos son manifestados espontáneamente
- 3= manifestados por expresiones faciales, posturas, voz y tendencia al llanto
- 4= el los manifiesta de manera verbal y no verbal espontáneamente

2. SENTIMIENTOS DE CULPABILIDAD

- 0= Ausente
- 1= Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente
- 2= Ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones
- 3= Siente que la enfermedad es un castigo
- 4= Oye voces acusatorias, de denuncia y/o aluc visuales amenazadoras

3. SUICIDIO

- 0= Ausente
- 1= Le parece que la vida no vale la pena ser vivida
- 2= Desearía estar muerto /pensamientos sobre la posibilidad de morirse
- 3= Ideas de suicidio o amenazas
- 4= Intentos de suicidio (intento serio)

4. INSOMNIO PRECOZ

- 0= No tiene dificultad
- 1= Dificultad ocasional para dormir (más de ½ hr)
- 2= Dificultad para conciliar el sueño c/noche.

5. INSOMNIO INTERMEDIO

- 0= No hay dificultad
- 1= Quejas de estar inquieto / despertar varias veces durante la noche
- 2= Despierto durante la noche, se levanta más de 2 veces (no por evacuar)

6. INSOMNIO TARDÍO

- 0= No hay dificultad
- 1= Se despierta a primeras horas de la madrugada, y vuelve a dormir
- 2= No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES

- 0= No hay dificultad
- 1= Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga, debilidad (trabajo, pasatiempo)
- 2= Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión)

- 3= Disminución del tiempo dedicado a actividades así como de la productividad
- 4= Dejó de trabajar por la presente enfermedad (actv min solo c ayuda)

8. INHIBICIÓN PSICOMOTORA (pens, habla, baja concentración y activ motora)

- 0= Palabra y pensamiento normales
- 1= Ligero retraso en el habla
- 2= Evidente retraso en el habla
- 3= Dificultad para expresarse
- 4= Incapacidad para expresarse

9. AGITACION PSICOMOTORA

- 0= Ninguna
- 1= Juega con sus dedos
- 2= Juega con sus manos, cabello, etc.
- 3= No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
- 4= Retuerce las manos, se muerde uñas, labios y se tira de los cabellos

10. ANSIEDAD PSÍQUICA

- 0= No hay dificultad
- 1= Tensión subjetiva e irritabilidad
- 2= Preocupación por pequeñas cosas
- 3= Actitud aprensiva en la expresión o en el habla
- 4= Expresa sus temores sin que le pregunten

11. A SOMÁTICA (boca seca, diarrea, cefaleas, palpitaciones, hiperventilación, suspiros, hiperhidrosis)

- 0= Ausente
- 1= Ligera
- 2= Moderada
- 3= Severa
- 4= Incapacitante

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES

- 0= Ninguno
- 1= Pérdida del apetito pero si come no presionada, pesadez en el abdomen
- 2= Dificultad p comer si no se le insiste. Solicita medicina pb gastrointestinal

13. SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES

- 0= Ninguno

- 1= Pesadez/ dolores: extremidades, espalda, cabeza, energía dism y fatiga
- 2= Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2.

14. SINTOMAS SEXUALES (disminución de la libido y trastornos menstruales):

- 0= Ausente
- 1= Débil
- 2= Grave

15. HIPOCONDRIA

- 0= Ausente
- 1= Preocupado de si mismo (corporalmente)
- 2= Preocupado por su salud
- 3= Se lamenta constantemente, solicita ayuda

16. PÉRDIDA DE PESO

- 0= Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana
- 1= Pérdida de más de 500 gr. en una semana
- 2= Pérdida de más de 1 Kg. en una semana

17. PERSPICACIA

- 0= Se da cuenta que esta deprimido y enfermo

- 1= Si, pero la atribuye a mala alimentación, clima, trabajo, virus, cansancio.
- 3= No se da cuenta que está enfermo

18. VARIACIONES DIURNAS

- 0= no hay variación en los síntomas
- 1= presencia dudosa de variación diurna
- 2= clara variación diurna, anotar mayor intensidad (mañana o en la tarde)

19. DESPERSONALIZACIÓN (Sentido de irrealidad, ideas nihilísticas)

- 0= ausente
- 1= ligera
- 2= moderada
- 3= grave, 4= incapacitante

20. SÍNTOMAS PARANOICOS

- 0= ninguno
- 1= sospecha de algún síntoma
- 2= ideas de referencia
- 3= desilusiones y manía persecutoria

21. SINTOMAS OBSESIVOS Y COMPULSIVOS

- 0= ninguno
- 1= ligeros
- 2= graves

TOTAL

Anexo 3

NOMBRE:

FECHA:

DIAGNOSTICO:

A continuación se le harán algunas preguntas sobre su estado de ánimo

		CRITERIOS EDM
En el mes pasado (o en este mes)...		5 ó más síntomas durante 2 semanas, uno debe ser A1 o A2:
A1	¿Ha habido algún periodo de tiempo en que se sintiera deprimido o desanimado la mayor parte del día casi todos los días? (¿Cómo fue?)	Estado de ánimo depresivo, experimentado u observado por otros
SI CONTESTA AFIRMATIVAMENTE: ¿Cuánto tiempo duró? (¿Hasta dos semanas?)		
A2	¿Perdió interés o placer en cosas que habitualmente le gustaban?	Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en casi todas las actividades, experimentado u observado por otros.
SI CONTESTA AFIRMATIVAMENTE: ¿Ocurrió casi cada día? ¿Cuánto tiempo duró? (¿Hasta dos semanas?)		
Si A1 y A2 son codificados como NEGATIVO: **Buscar episodios a lo largo de la vida... ¿Ha habido alguna vez en el pasado que suceda lo anterior? (A1 y A2) Si ha existido al menos un periodo depresivo anterior ¿Ha estado así más de una vez? ¿Cuál fue la peor? **O, indagar episodio maníaco		
Centrándose en el PEOR periodo de dos semanas....durante este periodo...		Síntomas...
A3	¿Ganó o perdió peso? (¿Cuánto? ¿Estaba intentando adelgazar?)	Pérdida o aumento de peso sin hacer régimen (cambio del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
SI CONTESTA NEGATIVAMENTE ¿Cómo estaba de apetito? ¿Cómo estaba en comparación con su apetito habitual? ¿Se tenía que esforzar para comer? ¿Comía más o menos de lo habitual? ¿Ocurría cada día?		
A4	¿Cómo dormía? ¿Dificultades para conciliar el sueño, despertarse con frecuencia, para permanecer dormido, despertar demasiado pronto o, ¿Dormir demasiado? ¿Cuántas horas en comparación con lo habitual? ¿Ocurría casi cada noche?	Insomnio o hipersomnia casi cada día
A5	¿Se encontraba tan nervioso o inquieto que no podía dejar de moverse? ¿Era tan acusado como para que los demás se dieran cuenta? ¿De qué se dieron cuenta? ¿Ocurría casi cada día?	Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día, experimentado u observado.
SI CONTESTA NEGATIVAMENTE – obsérvese durante la entrevista. ¿Y al contrario, esto es, hablar o moverse más lentamente de lo normal? ¿Hasta el punto de que los demás se daban cuenta? ¿De qué se daban cuenta? ¿Casi cada día?		
A6	¿Qué tal se encontraba de energía? (¿Estaba todo el día cansado? ¿Casi cada día?)	Fatiga o pérdida de energía casi cada día
A7	¿Qué pensaba de sí mismo? (¿se sentía un inútil? ¿Casi cada día?)	Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos o inapropiados (pueden ser delirantes), no por estar enfermo.
SI CONTESTA NEGATIVAMENTE –negativo si solo es opinión de si mismo ¿Y sentirse culpable por cosas que había hecho o dejado de hacer? ¿Casi cada día?		
A8	¿Tenía dificultades para pensar o concentrarse? ¿Con qué interferían?	Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, indecisión, casi cada día, experimentada u observada.

	¿Casi cada día?	
SI CONTESTA NEGATIVAMENTE		
¿Le costaba mucho tomar decisiones sobre asuntos cotidianos?		
A9	¿Estaban tan mal las cosas que pensaba mucho en la muerte o en que sería mejor estar muerto? ¿Pensaba en hacerse daño a sí mismo?	Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor), ideación o tentativa de suicidio o plan para realizarlo.
SI CONTESTA AFIRMATIVAMENTE		
¿Hizo algo para hacerse daño?		
A10	HABER CUMPLIDO CON AL MENOS CINCO DE LOS ANTERIORES ÍTEMS	
En caso contrario, es decir, que se codifiquen menos de cinco ítems como positivos, pregunte...		
¿Ha habido otras épocas en que se sintiera deprimido y experimentara incluso más síntomas de los mencionados?		
Si contesta afirmativamente, regrese a A1 e interrogue sobre ese episodio Si contesta negativamente, dirijase a interrogar sobre episodio maniaco A16		
A11	SI NO ESTÁ CLARO: ¿(La depresión/propias palabras) le hizo más difícil trabajar, atender a las tareas de la casa o relacionarse con otras personas?	Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes en su vida.
Si A11 es codificado como NEGATIVO , pregunte:		
¿Ha habido otras épocas en que estuviera deprimido y ello le afectara más en su vida diaria?		
Si contesta afirmativamente, regrese a A1 e interrogue sobre ese episodio Si contesta negativamente, dirijase a interrogar sobre episodio maniaco A16		
A12	Justo antes de que esto empezara, ¿se encontraba físicamente enfermo? Justo antes de que esto empezara, ¿estaba tomando algún medicamento?	Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o enfermedad médica.
SI CONTESTA AFIRMATIVAMENTE		
¿Hubo algún cambio en la cantidad que estaba tomando?		
Justo antes de que esto empezara, ¿estaba usted bebiendo o tomando alguna droga?		
Si A12 es codificado NEGATIVO (es decir, el estado de ánimo es debido a una sustancia o una enfermedad médica) pregunte:		
¿Ha habido otras épocas en que estuviera deprimido y ello no fuera debido a (enfermedad médica/consumo de sustancias)?		
Si contesta afirmativamente, regrese a A1 e interrogue sobre ese episodio Si contesta negativamente, dirijase a interrogar sobre episodio maniaco A16		
A13	EN CASO DESCONOCIDO: ¿Empezó justo después de que falleciera algún ser querido?	Los sint no se explican mejor por duelo y persisten durante + de 2 meses o caracterizados por acusada incapacidad funcional, preocupaciones de inutilidad, ideación suicida, sint psicóticos o entecimiento psicomotor.
Si A13 es codificado negativo (el estado de ánimo depresivo no se explica mejor por una reacción de duelo), pregunte:		
¿Ha habido otras épocas en que estuviera deprimido y ello no fuera debido a la pérdida de un ser querido?		
Si contesta afirmativamente, regrese a A1 e interrogue sobre ese episodio Si contesta negativamente, dirijase a interrogar sobre episodio maniaco A16		
A14	EN CASO DESCONOCIDO: ¿Ha tenido síntomas (puntuados positivos anteriormente) durante el último mes?	
A15	¿Cuántas veces ha estado usted (deprimido/propias palabras) casi cada día un mínimo de dos semanas, experimentando varios de los síntomas que acaba de describir, tales como (Síntomas del peor episodio)?	
Comentarios y Observaciones:		
Anexo 4		

HISTORIA CLINICA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Trastornos cognitivos en pacientes con depresión”

Nombre: _____ Edad: _____

Escolaridad: _____ Ocupación: _____

Fecha y lugar de nacimiento: _____

Lugar de residencia: _____ Estado civil: _____

Fecha actual: _____ No. Afiliación IMSS: _____

Tels: _____ Derivada por: Dr. _____

Acude a la entrevista:

Sola _____ acompañada _____ ¿Quién la acompaña? _____

¿Responde por si misma? _____

MOTIVO DE CONSULTA A PSIQUIATRÍA

ANTECEDENTES DE NACIMIENTO Y DESARROLLO

Concepción y embarazo (complicaciones):

Desarrollo (dificultades del desarrollo):

Enfermedades y/o Traumatismos:

Secuelas:

ANTECEDENTES FAMILIARES

Personas que viven en la misma casa: _____

¿Cómo describe el ambiente en casa?

Familiar con algún trastorno médico o psiquiátrico. Especifique.

INFORMACION PERSONAL

¿Cómo describiría sus relaciones sociales?

Enfermedades médicas previas o actuales

Tratamientos médicos, psiquiátricos y/o psicológicos previos o actuales

Periodo del ciclo menstrual

Consumo de alcohol, drogas o cigarro (o abstinencia)

Tiempo de evolución de la enfermedad

Medicamento prescrito / dosis

COMENTARIOS

ORDEN DE APLICACIÓN PRUEBAS: _____
