

01985



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
PSICOLOGÍA**

**ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS Y EMOCIONALES
EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR:**

**Efectos del tratamiento farmacológico en la recuperación de la
memoria, de las funciones ejecutivas y del procesamiento
emocional positivo**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

GABRIELA CASTILLO PARRA

DIRECTORA: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

COMITÉ: DR. GERMÁN PALAFOX PALAFOX

DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

DR. JAVIER NIETO GUTIÉRREZ

DRA. MARTHA LILIA ESCOBAR RODRÍGUEZ

DRA. MATILDE VALENCIA FLORES

DRA. VERÓNICA MEDINA BAÑUELOS

MÉXICO, D. F.

2005

m. 347390



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

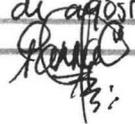
A mi maestra y amiga, la Dra. Feggy Ostrosky, a quien admiro y le agradezco infinitamente el compartir conmigo sus conocimientos y brindarme todo su apoyo y cariño.

A mi madre Gloria por llenarme cada día de cariño y buenos consejos, pero sobre todo, por apoyarme incondicionalmente en mi vida y en mis sueños.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recensional.

NOMBRE: Gabriela Castillo Pava

FECHA: 29 de agosto 2005

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del comité tutorial la Dra. Feggy Ostrosky, el Dr. Germán Palafox, el Dr. Humberto Nicolini, el Dr. Javier Nieto, la Dra. Martha Lilia Escobar, la Dra. Matilde Valencia y la Dra. Verónica Medina.

Al Dr. Humberto Nicolini, al Dr. Juan Carlos García y al Dr. Camilo de la Fuente por su enorme y valiosa ayuda para que este trabajo se llevara a cabo.

A mis hermanos y sobrinos.

A Juan Carlos por estos años de felicidad y porque nuestro sueño se realice muy pronto y para siempre.

A mis amigos de siempre y por siempre.

A cada uno de los miembros del laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología.

A todos los pacientes que me brindaron su confianza; a todos ellos mi inmenso agradecimiento.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
I. Depresión	
Definición de depresión	8
Trastorno depresivo mayor	10
Etiología	12
II. Técnicas de neuroimagen en el estudio del TDM	
Técnicas de neuroimagen	17
Alteraciones anatómicas y funcionales en el TDM	21
III. Evaluación neuropsicológica	
Características neuropsicológicas en el TDM	24
Atención y funciones ejecutivas	26
Memoria	30
IV. Procesamiento emocional	
Emoción	32
Bases neurofisiológicas del procesamiento emocional	36
Procesamiento emocional en el TDM	38
Potenciales relacionados a eventos	40
Potencial positivo tardío y el procesamiento emocional	42
Evaluación electrofisiológica del procesamiento emocional en el TDM	43
V. Relación entre las alteraciones funcionales y los déficits cognitivos y emocionales	46
VI. Tratamiento farmacológico	51
VII. Método	
Justificación	55
Objetivos	56
Hipótesis de investigación	57
Preguntas de investigación	57
Definición de variables	58
Sujetos	58
Material	60
Procedimiento	62
Análisis estadístico	67
VIII. Resultados	69
IX. Discusión y conclusiones	83
X. Referencias	90
XI. Anexos	108

RESUMEN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un desorden emocional que se acompaña de alteraciones en las funciones cognitivas y emocionales. El estudio de los trastornos cognoscitivos en el TDM, a través de la evaluación neuropsicológica, ha dado resultados controversiales ya que en algunos estudios se ha reportado trastornos de atención y funciones ejecutivas, otros sólo de memoria y en otros estudios se han encontrado alteraciones tanto de memoria como de funciones ejecutivas. El desequilibrio emocional que se presenta en el TDM muestra, ya sea una hipersensibilidad al procesar los estímulos negativos o una hiposensibilidad para detectar los estímulos positivos. El objetivo de la presente investigación fue evaluar las funciones de atención, memoria y funciones ejecutivas, así como el procesamiento emocional en un grupo de nueve pacientes con TDM de acuerdo al DSM-IV y nueve sujetos controles, pareados por edad (media=28.44; d.e.=10.49) y escolaridad (media=13.56; d.e.=3.1) antes y después de seis semanas de tratamiento farmacológico con fluoxetina. La evaluación neuropsicológica se realizó con una batería que examina, por medio de distintas subpruebas, procesos de atención, memoria y funciones ejecutivas. A través del componente Potencial Positivo Tardío (PPT) de los Potenciales Relacionados Eventos (PRE) se examinó la actividad eléctrica cerebral durante una tarea emocional. Los resultados mostraron que durante el episodio depresivo, existe un deterioro en la evocación de la memoria verbal y no verbal, así como alteraciones en las funciones ejecutivas, específicamente, en el control atencional y las funciones motoras. Los registros electrofisiológicos revelaron que, tanto el grupo control como el grupo con TDM pre y postratamiento, generarían el componente PPT ante los estímulos emocionales con mayor amplitud en regiones centroparietales. Sin embargo, y en comparación con el grupo control, el grupo con TDM pretratamiento no mostró ninguna diferencia de amplitud del PPT entre la condición agradable y la condición desagradable. Después del tratamiento, se observó una recuperación en la evocación de la memoria verbal y no verbal y en las funciones motoras, a pesar de que el control atencional permaneció con pequeños déficits. El componente PPT generado ante los estímulos agradables mostró una reducción en su amplitud en regiones frontotemporales izquierdas, generando así una diferencia entre las condiciones emocionales. Estos resultados sugieren que en el TDM existe una disfunción en regiones prefrontales y sus conexiones con el cíngulo anterior y los ganglios basales, lo que podría estar originando que los pacientes presenten problemas para localizar las fuentes mentales que ayudan a cambiar el foco de atención, problemas de inhibición y una falta de flexibilidad mental. Todo lo anterior, se refleja en un mal funcionamiento de un grupo de redes neuronales para inhibir los diferentes tipos de estímulos con distintas valencias para ser categorizados adecuadamente, ocasionando que un estímulo agradable reclute la misma cantidad de fuentes atencionales que requieren los estímulos desagradables. En conclusión, la mayoría de las alteraciones desaparecen después de seis semanas de tratamiento farmacológico con fluoxetina (inhibidor de la recaptura de serotonina), lo cual sugiere que este tiempo es el mínimo suficiente en donde se observa tanto un cambio en la reducción de los síntomas depresivos como una mejoría en las funciones cognitivas y emocionales.

Esta investigación recibió apoyo financiero de CONACYT 38570-H y PAPIIT IN308500.

ABSTRACT

Major Depression Disorder (MDD) is accompanied with cognitive and emotional deficits. The main objective in this study was to evaluate the performance in attention and memory, as well as the emotional processing in a group of nine patients with MDD and nine control subjects after and before to six weeks of pharmacological treatment. The neuropsychological assessment was showed that before treatment, there is impairment in verbal and non verbal memory evocation, attention control and motor execution in group MDD. Electrophysiological recordings, revealed that control and MDD groups generated the late positive potential (LPP) in relation to the emotional stimuli, with a major amplitude in centroparietal regions. However, the group with MDD pretreated did not generate differences in amplitude in LPP between pleasant and unpleasant stimuli. After the treatment a recovery in verbal and non verbal memory evocation and motor function. The generated LPP in face of the pleasant stimuli, showed diminished amplitude in left frontotemporal regions, which produced a difference between emotional conditions. This data suggest that in the MDD exists a functional impairment in prefrontal regions and its connections with anterior cingulate and basal ganglia, which could originate that the patients have difficulties to change the attentional source. All this is reflected in the different neuronal networks difficulties to make an adequate processing the different type of stimuli with different valence, therefore a pleasant stimuli to recruit the same quantity of attentional sources that the unpleasant stimuli.

INTRODUCCIÓN

La depresión es el trastorno del estado de ánimo que perturba a millones de personas en el mundo y, que en la actualidad se considera un padecimiento grave que afecta negativamente la manera de sentir, pensar y actuar del paciente. La depresión se caracteriza, principalmente, por un sentimiento profundo de tristeza, desesperanza, autodevaluación y desinterés por las cosas que usualmente son fuente de placer. Otros signos y síntomas consisten en cambios en el nivel de la actividad y energía, dificultades para concentrarse y tomar decisiones, trastornos de sueño y del apetito y alteraciones en la actividad sexual, principalmente (American Psychiatric Association, 1994).

Entre los distintos subtipos de depresión, el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es el más frecuente. Hoy por hoy, es la cuarta causa que provoca un deterioro en el funcionamiento interpersonal, social y laboral de un individuo y se estima que para el año 2020 podría llegar a ser la segunda causa de discapacidad, por arriba de los accidentes de tráfico y enfermedades cerebrovasculares, convirtiéndose en un problema de salud pública en todo el mundo (World Health Organization, 2001). El TDM tiene una considerable comorbilidad con la ingesta y el abuso de alcohol y otras sustancias de abuso, estrés y ansiedad, fobias, enfermedades neurológicas, fracaso escolar o profesional, entre otras, lo que provoca efectos nocivos para la economía de cualquier país, debido a que el paciente tiene una disminución de su productividad y un aumento en su nivel de ausentismo laboral y escolar, así como un incremento en la asistencia a las consultas médicas (Gelenberg et al., 2003).

La gran importancia de las alteraciones en el TDM dentro de los campos de la salud mental, ha generado una gran cantidad de investigación para poder estudiar y conocer con

mayor precisión lo que sucede en las personas que sufren de este padecimiento. Los modelos de la neurobiología de la depresión han propuesto que en el TDM existen alteraciones funcionales en regiones cerebrales cortico-subcorticales que juegan un papel importante en la patogénesis de la depresión y en la manifestación y mantenimiento de su sintomatología, tanto cognitiva como emocional.

Estudios más precisos acerca de la depresión se han obtenido gracias a los avances en el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, las cuales tienen un gran valor en la búsqueda de los correlatos anatómicos y funcionales en poblaciones normales y patológicas, así como de los procesos emocionales y cognitivos alterados (Davidson, Pizzagalli, Nitschke y Putman, 2002). Las investigaciones llevadas a cabo con técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (RMF), la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la tomografía computarizada por emisión de un fotón único (SPECT) en reposo, han encontrado una hipoperfusión (menor perfusión del flujo sanguíneo o metabólico) en la corteza prefrontal dorsolateral, principalmente del hemisferio izquierdo, corteza del cíngulo anterior, lóbulo parietal, corteza temporal inferior y núcleo caudado, así como una hiperperfusión en la corteza orbitofrontal y ventrolateral y en la amígdala.

En el TDM se presentan alteraciones en un amplio rango de funciones cognitivas, como son el cambio de la atención, la memoria de trabajo, la memoria declarativa, las funciones ejecutivas, así como una disminución en la velocidad motora y en el procesamiento de la información, escaso control de impulsos y perseveraciones y un bajo rendimiento en tareas que requieren de un gran esfuerzo mental. Sin embargo, estos hallazgos se vuelven inconsistentes cuando se compara el deterioro cognoscitivo que presentan los pacientes con TDM de inicio tardío (mayores de 60 años) con los pacientes de inicio temprano (alrededor de los 18 años).

En estos últimos, algunos estudios han reportado trastornos en las funciones ejecutivas y en la atención, mientras otros únicamente de memoria. Las diferencias en los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas entre estos tipos de pacientes puede deberse a los efectos de la edad, ya que las alteraciones anatómicas y funcionales que se presentan en el envejecimiento pueden ser las principales causas del deterioro cognitivo más que el trastorno depresivo por sí mismo.

En cuanto al procesamiento emocional que presentan los pacientes, clínicamente se observa un desequilibrio que se caracteriza por un estado de humor negativo la mayor parte del tiempo, apatía, anhedonia, disfunción en sus relaciones interpersonales y regulación emocional, persistencia de afectos negativos para evaluar a los demás y a sí mismos, problemas para anticiparse a los incentivos positivos y una tendencia a recordar los eventos con contenido emocional negativo (Davidson et al., 2002; Rogers, Bradshaw, Pantelis y Phillips, 1998). Para poder explicar el por qué de estas características emocionales se ha propuesto que existe un esquema negativo que se activa ante eventos de alto nivel de estrés que genera pensamientos negativos, ideas pesimistas y estados de tristeza, logrando así que los pacientes se vuelvan hipersensibles a eventos negativos (Alloy et al., 2001; Just, Abramson y Alloy, 2001). Algunos estudios recientes, han mostrado que la característica esencial del procesamiento de la información emocional en la depresión no es sólo un sesgo hacia lo negativo, sino también una hiposensibilidad ante estímulos placenteros (Sloan, Strauss y Wisner, 2001; Nandrino, Dodin, Martin y Henniaux, 2004).

Una forma de estudio hemodinámico del procesamiento emocional es a través de la técnica de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE), que permiten estudiar en tiempo y secuencia la activación de distintas regiones cerebrales que se asocian en tiempo a la

presentación de eventos sensoriales, motores, cognitivos y emocionales (Ostrosky-Solís y Chayo-Dichi, 1997). El componente potencial positivo tardío (PPT) de los PRE se genera ante la presentación de estímulos con contenido emocional positivo y negativo en comparación a los estímulos neutrales, principalmente en regiones centroparietales. Se ha sugerido que este componente es un índice del procesamiento selectivo que refleja la activación de los circuitos motivacionales cerebrales (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birbaumer y Lang, 2000) y/o el reclutamiento de procesos atencionales selectivos para la información emocional (Schupp, Cuthbert, Bradley, Cacioppo, Ito y Lang, 2000).

En cuanto al tratamiento farmacológico, en la actualidad se intenta determinar los efectos de los fármacos sobre la función de las estructuras cerebrales y procesos cognitivos que se encuentran alterados en el TDM.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar si existen alteraciones cognoscitivas y emocionales en un grupo de pacientes jóvenes con TDM antes y después de seis semanas con tratamiento farmacológico de fluoxetina (inhibidor de la recaptura de serotonina).

En el capítulo I se presenta una revisión acerca de los aspectos epidemiológicos y de comorbilidad, neuroanatómicos, neuroquímicos, neuropsicológicos y emocionales que presentan los pacientes depresivos. El capítulo II está relacionado con la utilidad de las distintas técnicas de neuroimagen funcional en el estudio anatómico-funcional de pacientes con TDM. El capítulo III aborda la importancia que tiene la evaluación neuropsicológica para el estudio del funcionamiento cerebral y se hace una revisión de los estudios sobre las evaluaciones de atención, funciones ejecutivas y memoria en el TDM. En el capítulo IV se habla sobre lo que es emoción y de los estudios del procesamiento emocional a través de los PRE en sujetos intactos

y en el TDM. En el capítulo V, con el fin de poder explicar el origen de la sintomatología clínica de los pacientes con TDM, se generan hipótesis acerca de la relación que existe entre las alteraciones funcionales y las disfunciones tanto cognitivas como emocionales. En el capítulo VI se aborda el tratamiento farmacológico y se presentan los estudios realizados hasta el momento acerca de los efectos que tienen los fármacos sobre las funciones cognitivas y emocionales. El capítulo VII presenta la justificación del estudio, el objetivo general y los objetivos específicos, las preguntas de investigación y en sí toda la metodología empleada para esta investigación. En el capítulo VIII se presentan los resultados neuropsicológicos y electrofisiológicos antes y después del tratamiento farmacológico. Por último, en el capítulo IX se presenta la discusión y las conclusiones de los resultados obtenidos.

I. DEPRESIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud alrededor de 450 millones de personas sufren de alguna condición neuropsiquiátrica. La depresión es el trastorno del estado de ánimo que se presenta con mayor frecuencia y que afecta negativamente a millones de personas en su manera de sentir, pensar y que repercute directamente en su funcionamiento familiar, social y laboral (World Health Organization, 2001).

La depresión es una emoción universalmente experimentada por prácticamente todas las personas en algún momento de su vida. Sin embargo, es sumamente importante distinguir entre una depresión "normal" causada por una decepción o por tener retrocesos en la vida, de una depresión "patológica". Cuando un sentimiento depresivo se vuelve un trastorno emocional, la depresión se caracteriza por un sentimiento profundo de tristeza, desesperanza, auto-devaluación y desinterés por las cosas que usualmente son fuente de placer. Otros signos y síntomas de la depresión consisten en cambios en el nivel de actividad y energía, dificultades para concentrarse y tomar decisiones, trastornos de sueño y de apetito y alteraciones en su actividad sexual, entre otros (American Psychiatric Association, 1994).

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desordenes Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*) (American Psychiatric Association, 1994) los principales subtipos de los trastornos afectivos son el trastorno depresivo mayor (TDM), distimia, el trastorno bipolar (tipo I y tipo II) y la ciclotimia. En el TDM se presentan únicamente episodios depresivos que duran por lo menos dos semanas, la distimia es un estado de ánimo que se puede asociar al episodio depresivo mayor sin que sus síntomas sean tan severos con una cronicidad de por lo menos dos años, de origen insidioso a menudo en la infancia o

adolescencia y tiene un curso intermitente. En cambio, en el trastorno bipolar tipo I se presentan cuadros sólo de manía, con o sin TDM, y se caracteriza por un estado de ánimo elevado e irritable acompañado de una autoestima exagerada, disminución de la necesidad del sueño, un habla consistente, fuga de ideas, distractibilidad y agitación psicomotora con una duración promedio de por lo menos una semana. El trastorno bipolar tipo II es más frecuente y difiere del tipo I en cuanto a que los episodios de manía son más leves y se presentan cuadros depresivos. Es común que estos pacientes tengan, en la fase depresiva, una depresión mayor atípica que se caracteriza por un aumento de apetito y la ganancia de peso en un periodo corto de tiempo, con un cuadro de somnolencia excesiva diurna y que se relaciona con un componente estacional. Por último, la ciclotimia es una forma de alteración bipolar atenuada que se caracteriza por ciclos cortos y alternativos de hipomanía con un curso intermitente con periodos poco frecuentes de eutimia (estado de ánimo normal) (Pascual-Salín, 2003).

La etología de la depresión es aún desconocida, aunque se ha asociado con alteraciones tanto ambientales como neurobiológicas de distintos sistemas. El desequilibrio en el entorno ambiental y social puede producir altos niveles de estrés, estado que podría ser uno de los factores que inician la depresión. Al margen de los mecanismos desencadenantes, en la depresión se observan alteraciones neuroquímicas, como una disminución de serotonina, noradrenalina y dopamina, así como alteraciones en el sistema hormonal llamado eje hipotálamico-hipófisis-adrenal (HPA) que origina una sobreproducción del factor liberador de corticotropina (CRF) el cual favorece la depresión. Otro factor de riesgo para que se presente la depresión es la historia familiar, que aumenta la probabilidad para que un individuo desarrolle esta enfermedad; aunque aún no se ha identificado alguna mutación en un cromosoma específico (Nemeroff, 2000).

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Dentro de los subtipos de la depresión, el TDM es la cuarta causa que provoca un deterioro en el funcionamiento interpersonal, social y laboral de un individuo, estimándose que para el año 2020 podría llegar a colocarse en la segunda posición por arriba de los accidentes de tráfico y enfermedades cerebrovasculares (World Health Organization, 2001). De acuerdo con los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), el TDM se define por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos acompañados de, por lo menos cinco, de los siguientes síntomas a lo largo de un período mínimo de dos semanas: ánimo deprimido la mayor parte del día; notable disminución del interés o gusto en todas o en la mayoría de las actividades diarias; aumento o una disminución desproporcionadas del apetito; insomnio o sueño excesivo; agitación o lentitud en los movimientos; cansancio inexplicable o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpabilidad; indecisión o capacidad disminuida para pensar o concentrarse; y pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio.

El TDM puede ir acompañado de un cuadro de melancolía que provoca la pérdida completa de placer por todas las actividades y de reactividad para los estímulos que habitualmente son placenteros, principalmente durante el período más grave del episodio depresivo. Además, se presentan tres o más síntomas, como una diferencia cualitativa del estado de ánimo, la depresión es peor por las mañanas, se presenta despertares matutinos prematuros, retardo o agitaciones motoras marcadas, anorexia significativa con pérdida de peso de más de 5 Kg. en un periodo corto de aproximadamente un mes y culpa excesiva e incoherente. Como se mencionó anteriormente, también puede existir una depresión mayor atípica que se caracteriza por un aumento de apetito y la ganancia de peso en un periodo corto de tiempo, con un cuadro de somnolencia excesiva diurna.

El TDM afecta aproximadamente al 15% de la población en algún momento de su vida. Tiene una prevalencia del 10-25% en mujeres y del 5-12% en hombres con una media de edad de inicio alrededor de los 40 años; en el 50% de los pacientes el trastorno se inicia entre los 20 y los 50 años (Kaplan y Sadock, 2001). El TDM es dos veces más probable en las mujeres que en hombres y el riesgo es mayor si hay antecedentes familiares de depresión. Se estima que alrededor del 5% de los pacientes con TDM sufren de depresión severa y el 20% presentan depresión moderada (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold y Monteggia, 2002).

La depresión mayor tiene una considerable morbilidad con la ingesta y abuso de alcohol y otras sustancias nocivas, estrés y ansiedad, fobias, enfermedades neurológicas, fracaso escolar o profesional, entre otras. Además, genera efectos nocivos para la economía de cualquier país, ya que los sujetos con depresión presentan una disminución en su productividad e incrementan el nivel de ausentismo laboral y escolar, deterioro en las relaciones sociales y familiares, así como aumento en la asistencia a las consultas médicas (Bremner et al., 2002; Gelenberg et al., 2003). Cuando se estima los años de vida con discapacidad y los años de vida saludable perdidos, éstos últimos se presentan en un 5.5% en mujeres y en 3.4% en hombres, colocando al TDM como la cuarta y séptima causa, respectivamente. En cuanto a los años de vida con discapacidad, la depresión mayor se convierte en la primera causa de discapacidad, en mujeres se presenta en un 14% y hombres en un 9.7% (World Health Organization, 2001). La causa principal de muerte prematura en estos pacientes son las conductas suicidas que se observan en los estados iniciales y finales de un episodio depresivo con gravedad moderada y/o severa. Alrededor de un 15.20% de pacientes con depresión cometen suicidio. Los intentos de suicidio son tres veces mayores en mujeres, aunque el suicidio consumado se da aproximadamente cinco veces más en los hombres (Stahl, 2002).

Los índices de esta enfermedad cambian dependiendo de cada país, y aunque en México los casos de depresión son menores en comparación a los Estados Unidos, las estadísticas muestran que en nuestro país existen más de 4 millones de personas que sufren de depresión, de los cuales el 7.8% está diagnosticada con TDM ocupando el doceavo lugar de mortandad, aunque si se considera también la muerte prematura y años de vida con discapacidad, se coloca en el quinto lugar (Medina-Mora, 2000).

ETIOLOGÍA

▪ Ambiental

Estudios preclínicos indican que los eventos de estrés en etapas tempranas de la vida promueven cambios en ciertos sistemas de neurotransmisión y en estructuras cerebrales que se asocian con la presencia de depresión mayor. Diversas investigaciones han encontrado que el estrés se puede presentar en niños con un abuso y maltrato físico y psicológico (Holmes y Robins, 1987). Estos hallazgos también han sido observados en estudios experimentales con ratas y con primates no humanos, donde han encontrado que los niveles de estrés se producen ante separación maternal temprana y la privación maternal (Kaufman, Plotsky, Nemeroff y Charney, 2000).

▪ Neuroendocrina

Un mecanismo por el cual el cerebro reacciona ante un estrés agudo o crónico es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan el factor liberador de corticotropina (CRF) que induce a la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) de la glándula pituitaria anterior. La ACTH a su vez estimula la liberación de glucocorticoides de la corteza adrenal. Los

glucocorticoides tienen una fuerte retroalimentación con el eje HPA, además de que ejercen efectos en el metabolismo general y afecta dramáticamente a la conducta por medio de la acción directa en numerosas regiones cerebrales. La actividad del eje HPA es controlada por el hipocampo a través de vías inhibitorias hacia las neuronas hipotalámicas que contienen CRF y por conexiones excitatorias que provienen de la amígdala. En condiciones normales, los niveles de glucocorticoides aumentan la función inhibitoria del hipocampo en la actividad del eje HPA, pero cuando existen altos niveles de estrés severo que se prolonga por un tiempo se genera un incremento en los niveles de glucocorticoides que dañan a las neuronas del hipocampo, particularmente a las neuronas piramidales CA3, reduciendo su arborización dendrítica y promoviendo la pérdida de las espinas dendríticas de las neuronas que reciben sinapsis glutamatérgicas (McEwen, 2000), así como evitar el nacimiento de nuevas neuronas granulares en el giro dentado del hipocampo adulto (Fush y Gould, 2000).

▪ **Genética**

Se estima que la depresión mayor tiene una probabilidad del 40 al 70% de ser heredada. Los estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia convincente acerca de que la depresión tiene un componente genético altamente complejo y poligénico. Se ha sugerido que existen múltiples genes de efectos modestos que interactúan unos con otros y en conjunto con los eventos del medio ambiente y que producen una vulnerabilidad a este trastorno afectivo. También se ha sugerido que diferentes genes pueden estar operando en distintas familias lo que hace realmente complicado el estudio de las bases genéticas de la depresión (Lesch, 2004). Estudios de linaje han encontrado que existen un número de regiones en diferentes cromosomas asociados a la depresión mayor, como el 1q, 4p, 10p, 12q, 13q, 18p, 18q, 21q, 22q y Xq. Los estudios moleculares genéticos han encontrado que existe un polimorfismo en el gen 5-HTT que resulta de una variación de ciertos alelos que se asocian con las características

de personalidad negativa, como la ansiedad, la depresión y el neurotismo (Greenberg et al., 2000). Debido a la complejidad psicobiológica de la depresión, no es de sorprenderse que la identificación de factores genéticos específicos sea extremadamente difícil y sean necesarias más investigaciones.

▪ **Bioquímica**

Desde hace más de tres décadas, la teoría que ha tenido más auge en explicar las bases biológicas de la depresión es la *hipótesis monoaminérgica*. Esta hipótesis propone que la depresión puede ser el producto de una deficiencia en uno o más de los neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), norepinefrina (NE) y/o dopamina (DA) (Stahl, 2002).

Para comprender la hipótesis monoaminérgica es necesario entender primero el funcionamiento fisiológico normal de las neuronas monoaminérgicas. En condiciones normales, las aminas biogénicas se sintetizan por medio de enzimas que se encuentran en el cuerpo celular o en la terminal nerviosa de la célula presináptica. El neurotransmisor puede ser liberado por un impulso nervioso que proviene del axón y hacer sinapsis con un receptor postsináptico. Sin embargo, cierta cantidad del neurotransmisor se destruye o se transforman en metabolitos inactivos por medio de enzimas. Las principales enzimas destructoras son la monoamino oxidasa (MOA) que opera dentro de la neurona presináptica y la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que actúa en el espacio sináptico. La acción de los neurotransmisores se puede interrumpir no sólo por las enzimas destructoras, sino también por acción de la bomba de recaptura que captura el neurotransmisor que queda en el espacio sináptico introduciéndolo de nuevo a la neurona presináptica para ser almacenado y utilizado en un posterior impulso nervioso.

En el caso de la depresión se presenta una disminución en la cantidad de los neurotransmisores monoaminérgicos, ya sea por la acción de la MAO y/o de la bomba de recaptura, que ocasiona que los receptores postsinápticos se regulen a la alza de forma anómala ocasionando la presencia de los síntomas depresivos (Stahl, 1997).

Los neurotransmisores monoaminérgicos se encuentran involucrados en distintos procesos cognitivos, emocionales y autónomos a través de conexiones cerebrales específicas. La 5HT se encuentra localizada en el núcleo del rafe y tiene proyecciones a distintas regiones cerebrales, como a la corteza prefrontal donde se ha sugerido que se regula el estado de ánimo, a los ganglios basales que controlan los movimientos, las obsesiones y las compulsiones y a las regiones límbicas donde se modulan los estados de ansiedad y pánico. Algunas de las funciones vegetativas y somáticas, como el apetito y de la conducta alimenticia se lleva a cabo por conexiones con el hipotálamo, la modulación del sueño se efectúa en el mismo tronco cerebral y las conexiones que descienden por la medula espinal pueden ser responsables del control de determinados reflejos espinales que forman parte de la respuesta sexual.

Por su parte, la NE tiene distintas vías de proyección que se originan en el locus coeruleus para mediar funciones fisiológicas específicas. Por ejemplo, las vías hacia la corteza prefrontal regula el estado de ánimo y los procesos atencionales, mientras que las conexiones a estructuras subcorticales como la corteza límbica regula las emociones, la energía, la fatiga y la agitación o retraso psicomotor y, con el cerebelo, la NE regula los movimientos motores como el temblor (Stahl, 2002).

En el estudio de las causas biológicas de la depresión se han establecido otras hipótesis, como la *hipótesis monoaminérgica de la expresión génica* que sugiere que la depresión puede ser un déficit pseudomonoaminérgico debido a una deficiencia en la transducción de la señal del neurotransmisor a su neurona postsináptica en presencia de cantidades normales de neurotransmisor y de receptor. Un mecanismo candidato que se ha propuesto como el sitio de un posible defecto en la transducción de la señal es el gen específico del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Normalmente, el BDNF sustenta la viabilidad de las neuronas cerebrales, pero en condiciones de estrés este gen es reprimido lo que lleva a una atrofia y a la posible apoptosis de las neuronas vulnerables del hipocampo (Duman et al. 1997). La atrofia hipocámpal en pacientes con historia de depresión recurrente se ha confirmado a través de técnicas de neuroimagen, quienes presentan una reducción en su tamaño y un inadecuado funcionamiento (Duman et al. 2000).

Lo más actual sobre la fisiopatología de la depresión es la *hipótesis neuroquinérgica de la disfunción emocional*. Esta hipótesis sugiere que la sustancia P, un antagonista de un tipo de neuroquininas (neurotransmisores peptídicos) que se libera en respuesta al dolor, puede tener una acción antidepresiva. Se ha observado que en pacientes con migraña, aunque no podían aliviar el dolor, si mejoraban su estado de ánimo lo que ha llevado a realizar una serie de estudios para examinar los efectos de los antagonistas para los tres tipos de neuroquininas, con el fin de obtener acciones terapéuticas en una amplia variedad de trastornos psiquiátricos (Stahl, 2002).

II. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN EN EL ESTUDIO DEL TDM

Las técnicas de neuroimagen empleadas por la psicofisiología para el estudio de la actividad cerebral permiten realizar un diagnóstico amplio junto con otras técnicas, como la evaluación neuropsicológica. Hasta hace algunos años, la localización neuronal que subyace a los procesos cognitivos y emocionales se infería a partir de la observación de pacientes con alteraciones conductuales producidas por un daño cerebral (Caramazza, Hillis, Rapp y Romani, 1990). Desde hace algunas décadas, los avances tecnológicos han desarrollado técnicas de imagenología que han contribuido a un estudio más preciso de los circuitos cerebrales que subyacen a las conductas motoras y a las funciones tanto cognitivas como emocionales, en personas neurológicamente intactas y en pacientes con algún tipo de alteración neurológica y/o psiquiátrica.

TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Las distintas técnicas de neuroimagen tienen características y objetivos específicos. Las imágenes cerebrales se dividen en técnicas estructurales y técnicas funcionales. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas estructurales que permiten estudiar la anatomía del cerebro. Las técnicas funcionales incluyen al electroencefalograma (EEG), a los potenciales relacionados a eventos (PRE), a la magnetoencefalografía (MEG), a la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, TEP), a la tomografía computarizada por emisión de un fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) y a la resonancia magnética funcional (RMF). Las técnicas funcionales se subdividen en aquellas que tienen una alta resolución espacial y baja resolución temporal con un alto nivel de invasividad (TEP y SPECT), las que cuentan con una

baja resolución espacial y alta resolución temporal y bajo nivel de invasividad (EEG, PRE y MEG) y la que proporcionan una alta resolución espacial sin ser invasiva (RMF) (figura 2.1).

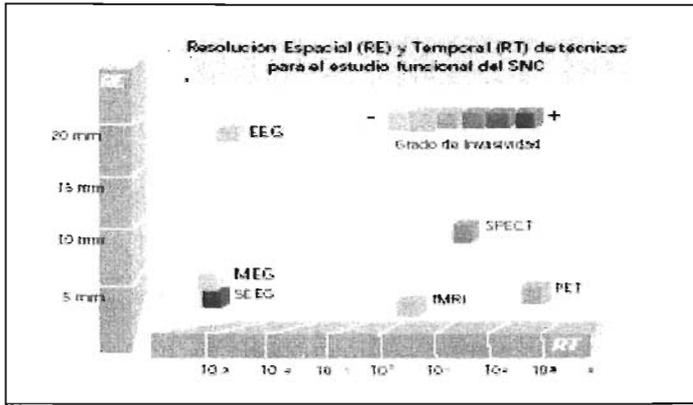


Figura 2.1. Gráfico comparativo de las diferentes técnicas del estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad (tomado de Maestú, Gómez-Utrero, Piñeiro y Sola, 1999).

A continuación se describe brevemente en qué consiste cada una de las técnicas de neuroimagen mencionadas anteriormente (para revisión, Beninger, 2002; Morihisa, 2002).

- La TAC es una técnica radiológica que permite realizar múltiples exploraciones radiográficas del cerebro en un plano horizontal. En las imágenes obtenidas se puede distinguir entre la sustancia gris y la sustancia blanca y pueden verse los ventrículos y otras estructuras cerebrales con una resolución de varios milímetros.
- La RM ofrece mejor resolución que la TAC, es una técnica no invasiva que proporciona imágenes en cualquier dimensión. Para adquirir la imagen de RM se pasa un intenso campo magnético en la cabeza del sujeto. El intenso campo magnético ocasiona que los núcleos de algunos átomos de hidrógeno giren con una determinada orientación emitiendo sus propias

ondas de radio. De esta manera se puede reconocer la sustancia gris, sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo en cualquier plano para su posterior reconstrucción tridimensional.

- La RMF tiene la ventaja de tener una invasividad mínima y ausencia de radiactividad, lo que hace que esta técnica sea un instrumento ideal para el estudio del funcionamiento *in vivo* del cerebro. La RMF aprovecha la diferente señal de resonancia magnética producida por la oxihemoglobina (la forma de hemoglobina que transporta el oxígeno) y la desoxihemoglobina (la forma sin oxígeno). La RMF se basa en el hecho de que el flujo sanguíneo aumenta en las áreas del cerebro que están activadas para proporcionarles el oxígeno y la glucosa que actúan como carburante para la actividad neuronal. La utilización del oxígeno por las células activas reduce la oxihemoglobina y aumenta la desoxihemoglobina. En pocos segundos, esta elevación de la desoxihemoglobina produce una respuesta microvascular que aumenta el flujo de sangre rica en oxígeno hacia las áreas depleccionadas. La RMF detecta los cambios localizados dependientes del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD), además de que ofrece una buena resolución espacial (varios mm) y temporal (< seg).

- El TEP requiere de inyectar un elemento radioactivo que se difunde en la sangre y llega al cerebro. Los detectores gamma, que forman un cilindro localizan las desintegraciones del radioactivo, permiten conocer las zonas del cerebro donde ha aumentado el metabolismo. Los átomos del elemento radioactivo se desintegran emitiendo un positrón. Éste se topa enseguida con un electrón de los átomos más próximos. El par partícula-antipartícula se aniquila y se producen dos fotones gamma, que salen disparados en sentidos opuestos y se detectan a través de una gamma-cámara. Las imágenes reconstruidas se representan utilizando espectros de color donde las zonas en color amarillo, naranja y rojo representan la máxima fijación o hiperperfusión del fármaco y las zonas en color azul, verde y violeta representan zonas con

poca fijación o hipoperfusión. Con esta técnica se puede medir el metabolismo de la glucosa y oxígeno y algunos neurotransmisores como la dopamina, los opiodes, serotonina y glutamato. El TEP se puede obtener en reposo o cuando se está llevando a cabo cualquier proceso mental.

- El SPECT es una técnica que permite obtener imágenes de la distribución tridimensional a través de un radiofármaco, que es captado por el tejido encefálico aportando información cualitativa y cuantitativa del flujo sanguíneo regional cerebral (FSRC). La perfusión cerebral se evalúa por medio de la concentración regional de compuestos biológicos marcados con isótopos radioactivos, los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica intacta y se distribuyen en proporción al FSRC. El compuesto se une a los hematíes y se distribuye por todo el organismo. Cuando el isótopo sufre la desintegración radioactiva emite fotones de alta energía que son detectados por una cámara de radiación gamma que puede moverse rápidamente 360° alrededor de la cabeza. La detección de los fotones desde diferentes ángulos permite la construcción de una imagen tridimensional con una resolución de 8 mm y, que al igual que la TEP, se representan utilizando espectros de color.

- La MEG es una herramienta poderosa que ofrece la oportunidad de explorar el curso temporal la actividad cerebral en el momento de estar realizando cualquier función cognitiva indicando no sólo en dónde ocurre la actividad sino también cuándo esta actividad se genera ante la presentación de un estímulo exterior. Esta técnica registra las señales eléctricas del cerebro basados en los cambios en los campos magnéticos, lo cual permite que se pueda observar la activación de regiones subcorticales.

- El EEG consiste en fluctuaciones continuas de voltaje que representan principalmente la suma de potenciales postsinápticos de miles de neuronas. El EEG es un registro continuo de las fluctuaciones espontáneas de voltaje generadas por el cerebro. Es considerado como un indicador indirecto de la actividad funcional del SNC y representa la actividad eléctrica de aproximadamente 10^{11} neuronas, conectadas entre sí. Es una técnica no invasiva, ya que para obtener el registro de la actividad eléctrica se colocan electrodos en la superficie del cráneo según el Sistema 10-20 Internacional.
- Los PRE son potenciales que se obtienen a través de promediar la actividad eléctrica cerebral que se asocia a un evento presentado durante el registro de EEG. Permite estudiar en tiempo y en secuencia real lo que sucede durante la rápida activación de diferentes sistemas neuronales que subyacen a procesos motores, cognitivos y emocionales.

ALTERACIONES ANATÓMICAS Y FUNCIONALES EN EL TDM

Los estudios de neuroimagen han sido utilizados en el estudio de los trastornos afectivos demostrando que son fenómenos biológicos que tienen un sustrato fisiopatológico. La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo con la RMF han encontrado que existen anomalías anatómicas en distintas regiones cerebrales de pacientes con TDM. Se ha reportado una reducción en el volumen de la corteza prefrontal (Bremner et al., 2002; Coffey, Weiner, Parashos y Djang, 1993), de la corteza del cíngulo anterior (Drevets et al., 1997), de la corteza temporal izquierda (Shah, Ebmeier, Glabus y Goodwin, 1998), del hipocampo (Bremner et al., 2002; Shah et al., 1998; Sheline, Gado y Kraemer, 2003; Mervaala et al., 2000), del núcleo caudado (Krishnan et al., 1992) y de la amígdala (Sheline et al., 2003). Sin embargo, existen

otras investigaciones en donde no se han encontrado cambios morfológicos ni en hipocampo ni en la amígdala (Coffey et al., 1993).

Los hallazgos más contundentes sobre estas alteraciones provienen de los estudios post-mortem en sujetos con una historia de depresión. Rajkowska et al. (1999) realizaron un estudio morfológico del tejido cerebral de pacientes con TDM en donde encontraron una pérdida de células gliales en la corteza prefrontal dorsolateral y una disminución en la cantidad de neuronas en la región rostral y de células gliales en la región caudal de la corteza orbitofrontal. Por su parte, Öngur, Drevets y Price (1998) encontraron una disminución en la cantidad de células gliales de la región subgenual del cíngulo anterior en pacientes con historia familiar de depresión. En cuanto a la amígdala, Bowley, Drevets, Öngur y Price (2002) observaron una pérdida de células gliales sin alterar el volumen total de esta estructura.

Las anomalías estructurales que se observan en el cerebro de los pacientes con TDM pueden tener una estrecha relación con algunas alteraciones funcionales. Los hallazgos más consistentes se han obtenido de los estudios con TEP y SPECT muestran una disminución en la actividad de la corteza prefrontal, principalmente en la región dorsolateral izquierda y en la corteza del cíngulo anterior (Drevets et al., 1997; Drevets, 2000; Ito et al., 1996; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 1999, 2000; Videbeck, 2000), aunque otros resultados indiquen lo contrario (Fountoulakis et al., 2004; Kling, Metter, Riege y Kuhl, 1986). Drevets, Videen, Price, Preskorn, Carmichael y Raichle (1992) encontraron aumento en el flujo cerebral de la región ventrolateral izquierda de la corteza prefrontal (área de Brodmann (AB) 11, 45 y 47) en pacientes con historia de depresión familiar pura. Sus resultados han sido corroborados por otros estudios en donde también han encontrado un aumento de la actividad de la región

orbitofrontal y ventromedial de del lóbulo frontal (Brody, Saxena, Mandelkern, Fairbanks, Ho y Baxter, 2001; Drevets et al., 1997; Drevets, 2000; Mayberg et al., 1999).

Otros estudios indican la presencia de una disminución en el flujo sanguíneo o metabolismo en el núcleo caudado (Kennedy et al., 2001; Mayberg, Lewis, Regenold y Wagner, 1994; Videbech, 2000). Esto también es el caso del lóbulo parietal (Cohen, Weingartner, Smallberg, Picar y Murphy, 1989; Drevets, 2000; Kennedy et al., 2001) y lóbulo temporal (Drevets, et al., 1992; Mayberg et al., 1994), mientras que en la amígdala, la cual participa en los procesos emocionales como el afecto negativo y la ansiedad, existe un incremento de su actividad (Abercrombie et al., 1998; Drevets et al., 1992, 1997; Drevets, 2001, Videbech, 2000;).

En resumen, la mayoría de los estudios funcionales han encontrado en pacientes con TDM una hipoactivación en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en el cíngulo anterior, el lóbulo temporal y parietal, en el núcleo caudado y en el hipocampo, así como una hiperactivación de las regiones orbitofrontal y ventrolateral de la corteza prefrontal y de la amígdala. Las diferencias a través de los estudios podrían deberse a la resolución espacial propia de cada técnica, así como el control de variables como la edad, comparación con un grupo control, el tamaño de la muestra, la ingesta de medicamentos durante el estudio, entre otros.

III. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

El ser humano puede conocer el mundo y actuar en él gracias a un funcionamiento coordinado por los recursos cognoscitivos y a las múltiples conexiones que el cerebro realiza, no sólo de un hemisferio a otro, sino también en el interior de cada uno de ellos, dibujando una compleja red neuronal articulada de un extremo a otro. Así, la organización funcional del cerebro puede concebirse como una combinación dinámica de sistemas complejos de áreas cerebrales que tienen fines específicos e inespecíficos e interconexiones múltiples. De esta manera se establecen innumerables relaciones entre la cognición, la afectividad, la percepción sensorial y la motricidad (Ardila y Ostrosky-Solís, 1991).

Una de las aproximaciones clínicas más utilizadas para el estudio de las funciones cerebrales es la neuropsicológica. Esta disciplina estudia las relaciones entre la función cerebral y la conducta humana a través de un análisis sistemático de las alteraciones conductuales asociadas a trastornos de la actividad cerebral provocados por enfermedad, daño o modificaciones experimentales (Ardila y Ostrosky-Solís, 1991).

La neuropsicología se ha convertido en un área especializada, tanto en conocimiento teórico como en la práctica, gracias a la investigación experimental básica de la psicofisiología, a la aparición de principios y técnicas para la neuropsicología cualitativa y cuantitativa y al análisis de síndromes conductuales consecuencia de lesiones en el sistema nervioso central, ayudando así al crecimiento del conocimiento acerca de las relaciones que existen entre el cerebro y la conducta.

La neuropsicología cuenta con tres campos de aplicación: la neuropsicológica básica que examina la relación entre los procesos psicológicos y la organización del SNC a través de distintas técnicas; la neuropsicología clínica en donde se desarrollan y aplican procedimientos de diagnóstico neuropsicológico; y la rehabilitación e intervención neuropsicológica que tiene como objetivo crear y proporcionar un programa para la recuperación en caso de alguna alteración cerebral (Muñoz, Pelegrín, Tirapu y Fernández, 1998).

El primer paso para llegar a la rehabilitación es la evaluación neuropsicológica. Los objetivos específicos de la evaluación son el determinar la existencia de un trastorno cognoscitivo asociado a un daño cerebral, el establecer la magnitud del daño y el delinear el perfil de las capacidades preservadas y afectadas para establecer una línea base que ayude a comparar la evolución y el éxito del programa de intervención (Lezak, 1995).

La evaluación neuropsicológica se enfoca principalmente en la exploración de las funciones cognitivas. Esto se debe a dos razones, las funciones superiores pueden ser conceptualizadas, medidas y correlacionadas con sistemas cerebrales identificables y a que las alteraciones cognitivas son prominentes en la sintomatología de pacientes con trastornos orgánicos. En definitiva, la exploración neuropsicológica debe de evaluar distintas áreas cognitivas, como orientación, atención, lenguaje, memoria, praxias, razonamiento y funciones ejecutivas, principalmente (Delgado, Rodríguez y Fernández, 2001).

Características neuropsicológicas en el TDM

Las evaluaciones neuropsicológicas en el TDM muestran trastornos en un amplio rango de funciones cognitivas, como en el cambio de la atención (Austin et al., 1999; Elliot, 1998;

Grant, Thase y Sweeney, 2001; Thomas, Goudemand y Rousseaux, 1998), la memoria de trabajo y la memoria declarativa (Austin et al., 1999; MacQueen, Galway, Hay, Young y Joffe, 2002; Sweeney, Kmiec y Kuper, 2000), las funciones ejecutivas (Fossati, Amar, Raoux, Ergis y Allilaire, 1999; Grant et al., 20001; Merriam, Thase, Haas, Keshavan y Sweeney, 1999; Paradiso, Greg, Michael y Robinson, 1997; Rogers et al., 1998;), una disminución en la velocidad motora y en el procesamiento de la información, escaso control de impulsos y perseveraciones (Merriam et al., 1999; Sobin y Sackeimk, 1997; Thomas et al., 1998) y un bajo rendimiento en tareas que requieren de un gran esfuerzo mental (Goodwin, 1997; Veiel, 1997). Sin embargo, existen discrepancias en estos hallazgos debido a que los trastornos cognitivos que presentan los pacientes con TDM de inicio tardío (mayores de 60 años) difieren de las alteraciones que presentan los pacientes con TDM de inicio temprano. Las diferencias en las alteraciones cognoscitivas entre estos dos grupos pueden relacionarse directamente con los efectos de la edad, ya que las alteraciones anatómicas y funcionales que se presentan en el envejecimiento podrían ser las principales causas del deterioro cognitivo más que los efectos del trastorno depresivo por sí mismo (Austin et al., 1999; Grant et al., 2001). El estudio de las alteraciones neuropsicológicas en pacientes jóvenes es de suma importancia, ya que se encuentran libres de los efectos de la edad y se podrían examinar los déficit cognitivos delimitando variables extrañas como el envejecimiento.

Atención y funciones ejecutivas

Aunque no se pueda dar una definición precisa, la atención es la capacidad del procesamiento de la información, es decir, la cantidad de información que puede ser atendida y respondida en un periodo de tiempo definido (p.e., Broadbent, 1982; Craik y Levy, 1976). Teóricamente, la atención se ha dividido en: atención selectiva que se refiere a la capacidad

para procesar una respuesta selectiva a un estímulo específico e inhibir respuestas a eventos simultáneos e irrelevantes; atención sostenida que es necesaria para mantener una respuesta durante la ejecución de una tarea por un periodo de tiempo; atención dividida permite responder ante dos o más estímulos al mismo tiempo con la misma eficacia; atención alternada implica el cambio de la atención de un estímulo a otro; y control atencional que examina las estrategias (Sohlberg y Mateer, 1989).

La atención es procesada de manera jerárquica por medio de una red neuronal que incluye a distintas estructuras cerebrales que tienen una función específica, como el sistema reticular ascendente (regula el estado de alerta de acuerdo a la información que llega del medio exterior y lo transmite a otras regiones cerebrales), los colículos superiores (orientación automática ante lugares específicos en el espacio), el núcleo pulvinar del tálamo (selecciona y filtra información), cíngulo anterior (dirige la atención hacia estímulos con carga emocional y selecciona las respuestas), la región posterior del lóbulo parietal (proporcionan un marco espacial de referencia para el procesamiento atencional) y los lóbulos frontales en donde se dirige la atención a estímulos novedosos y en donde se planea y se realiza la secuencia de los movimientos motores en respuesta a la demanda atencional (Mesulam, 1990).

El control atencional forma parte de las funciones ejecutivas (Lezak, 1995). Éstas se refieren a la integración de información multimodal, a la generación de diversas respuestas, a la adaptación a los cambios ambientales y a la planeación, programación, regulación y verificación de las conductas dirigidas a una meta (Sohlberg y Mateer, 1989). Las funciones ejecutivas se llevan a cabo principalmente por la corteza prefrontal en donde se selecciona y coordina el amplio repertorio de posibles conductas que compiten entre sí, se inhibe un amplio rango de

procesos neuronales y donde se permite la integración temporal de las acciones enfocadas al cumplimiento de una meta (Fuster, 2002; Miller y Cohen, 2001).

Algunas investigaciones reportan trastornos en la atención y en las funciones ejecutivas. Purcell, Maruff, Kyrios y Pantelis (1997) examinaron la presencia y naturaleza del deterioro cognoscitivo en pacientes jóvenes depresivos, con un promedio de edad de 37 años y presencia de un episodio de depresión de moderado a severo. Las funciones cognoscitivas se evaluaron a través de la batería *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), que incluye funciones ejecutivas (capacidad espacial, memoria de trabajo espacial, Torre de Londres y cambio de atención) y memoria visual (igualación demorada, reconocimiento espacial y de patrones). Sus resultados mostraron que la ejecución de los pacientes fue deteriorada en la latencia de movimientos de la Torre de Londres y en el cambio atencional, lo cual se asoció a aquellos pacientes con previa hospitalización. Con esta misma batería y con pruebas que evalúan atención y velocidad psicomotora, memoria y aprendizaje y funciones ejecutivas, Grant et al. (2001) examinaron si los trastornos cognoscitivos que se presentan en la depresión son causados por el progreso de la enfermedad y si estos trastornos son los mismos para jóvenes y ancianos con depresión leve y moderada libres de medicamentos. Encontraron que los pacientes presentaban un deterioro en las funciones ejecutivas, específicamente en la prueba de las cartas de Wisconsin, además de pequeños problemas en atención y velocidad motora que se relacionaron con el estado actual de la depresión. Por su parte, Fossati et al. (1999) evaluaron la ejecución neuropsicológica en un grupo de pacientes jóvenes con depresión unipolar a través de una serie de pruebas que evaluaban funciones ejecutivas, como fluidez verbal, dígitos en progresión y en regresión verbal y visoespacial, Cartas del Wisconsin, tarea de estimación cognitiva y una tarea de memoria (aprendizaje de palabras). Encontraron un deterioro en las funciones ejecutivas que involucran la integración compleja de formación de conceptos, flexibilidad cognitiva e iniciación.

Existen otros estudios en los que han evaluado si existen déficits en los procesos de atención y funciones ejecutivas a través de tareas sencillas. Por ejemplo, Harvey et al. (2004) evaluaron los tres procesos básicos de las funciones ejecutivas: el cambio, la inhibición y la actualización y monitoreo del contenido de la memoria de trabajo en un grupo de pacientes con depresión unipolar con un rango de edad de 22 a 53 años. Administraron dígitos en progresión y regresión, tanto verbal como visoespacial para evaluar la tarea de memoria a corto plazo, el proceso de cambio se examinó con la prueba Trial-making test A y B, tarea de fluidez verbal y una versión modificada de las cartas de Wisconsin, y por último, el proceso de inhibición se exploró a través de la prueba de Stroop. La actualización de la información se valoró a través de la tarea n-back verbal con tres niveles de complejidad. Los pacientes depresivos mostraron alteraciones significativas en la tarea n-back comparados con el grupo control. Ellos no tuvieron problemas en las tareas que evaluaron memoria de trabajo o atención. Los pacientes también mostraron alteraciones en el cambio y en la inhibición. Thomas et al. (1998) se enfocaron en examinar la atención dividida en pacientes con TDM con una media de edad de 35 años durante la etapa depresiva, en la intervención farmacológica y en la etapa de recuperación. Diseñaron una tarea unimodal y bimodal para evaluar la toma de decisión, la atención dividida y cambio de la atención a través de los tiempos de reacción. Encontraron que los tiempos de reacción son mayores en todas las tareas antes del tratamiento y que en la tarea bimodal los pacientes tienen un deterioro en la habilidad para dividir y orientar su atención. Concluyeron que en la depresión existe una falla para localizar las fuentes mentales que se requieren para cambiar el foco de atención cuando se realizan dos acciones al mismo tiempo.

Memoria

La memoria es el nombre que se da a la habilidad que tienen los organismos para adquirir, retener y utilizar la información, e implica la retención durante intervalos cortos y/o largos del conocimiento de eventos presentes o pasados (Tulving, 1987). Estudios en el campo de neurobiología y de la psicología han revelado que la memoria no es un constructo unitario, sino que existen diversos sistemas interconectados que sirven para distintos propósitos y están organizados en diferentes formas.

A la memoria se le ha clasificado de distintas formas: 1) de acuerdo al procesamiento de la información que incluye a la codificación, almacenamiento y evocación de la información (Baddeley, 1990; Mesulam, 1990) y 2) de acuerdo al tiempo que dura la información en cada etapa en memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo (Atkinson y Shiffrin, 1968; Squire, 1987). También existen subsistemas como la memoria inmediata y memoria operativa dentro de la memoria a corto plazo (Baddeley, 1998), mientras que la memoria a largo plazo se subdivide en memoria declarativa y de procedimiento (Zola-Morgan y Squire, 1985) y en memoria semántica y episódica (Tulving, 1987).

Dichos sistemas dependen de varias estructuras anatómo-funcionales que están conectadas entre sí. Entre las áreas subcorticales que participan en el proceso de memoria se encuentra el Circuito de Papez, que está formado por el hipocampo, la amígdala y el giro hipocampal, aunque también el hipotálamo, los núcleos talámicos y los cuerpos mamilares, áreas anteriores y dorsolaterales del lóbulo frontal, lóbulo temporal y parietal.

En el TDM, además de las alteraciones en la atención y funciones ejecutivas, algunos estudios han encontrado un deterioro cognitivo únicamente en la memoria y pocos han

encontrado alteraciones en todas estas funciones. Sweeney et al. (2000) encontraron un deterioro en la memoria episódica asociado a la presencia de un episodio depresivo moderado o severo. Chanon, Baker y Roberston (1993a) compararon la ejecución de la evocación de la información por medio de una lista de palabras sin categorización y palabras categorizadas. Los pacientes depresivos mostraron diferencias con el grupo control en la evocación libre de las palabras categorizadas. Con una tarea sencilla, MacQueen et al. (2002) examinaron la memoria de hábitos y recolección, en pacientes con TDM, al presentarles una tarea computarizada de disociación de procesos para disociar la memoria de recolección y de la memoria de hábitos. Sus resultados mostraron que los pacientes con historia de múltiples episodios depresivos tienen una reducción en la capacidad de la memoria de recolección. Por último, Schatzberg, Posener, DeBattista, Kalezhan, Rothschild y Shear, (2000) exploraron el funcionamiento cognitivo en un grupo de pacientes con y sin rasgos psicóticos libres de medicamentos y en un grupo control, con un promedio de edad de 45 años. Los pacientes con rasgos psicóticos mostraron un mayor deterioro en atención y procesos inhibitorios, que posiblemente, influyeron en las alteraciones en la memoria verbal. Estos hallazgos son semejantes a los resultados de Channon, Baker y Robertson (1993b) en donde los pacientes depresivos mostraron alteraciones en la memoria de trabajo y en funciones ejecutivas, procesos que se encuentran íntimamente relacionados.

La inconsistencia de los hallazgos en pacientes jóvenes puede deberse a diferentes factores que pueden promover el deterioro cognitivo, como la gravedad del episodio, los episodios previos, el número de hospitalizaciones y la presencia de rasgos melancólicos y psicóticos. Además, los estudios reportados tienen el sesgo de que algunas evaluaciones se realizaron en presencia del tratamiento farmacológico, lo cual puede minimizar las alteraciones de atención, funciones ejecutivas y/o memoria.

IV. PROCESAMIENTO EMOCIONAL

La depresión se describe como un intenso dolor emocional y una inhabilidad para experimentar placer, por lo tanto, lo que subyace a la depresión es un desequilibrio emocional. Los avances en el estudio del TDM han llevado a que los modelos de la neurobiología de la depresión propongan que todas las estructuras que presentan una disfunción en el funcionamiento cerebral tengan un papel importante en la patogénesis de la depresión y en la manifestación de su sintomatología, tanto cognitiva como emocional.

EMOCIÓN

¿Qué es una emoción? Es una pregunta muy antigua que no se ha logrado contestar con certeza. El estudio de la emoción comenzó de manera indirecta con la disciplina más antigua, la filosofía. Para esta disciplina, las emociones eran primitivas, poco inteligentes, más bestiales, menos seguras y más peligrosas que la razón, por lo que siempre la razón fue superior en todo momento y sentido que la emoción.

Sin embargo, la idea de la superioridad de la razón sobre las emociones se ha ido debilitando con el transcurso de los años debido a que se comenzó a reconocer la importancia de la emoción en la toma de decisiones (Damasio, 1994, Johnson-Laird y Oatley, 2000), al definir la inteligencia emocional como un tipo de cognición orientada a lo social (Salovey y Mayer, 1989) y al considerar a la emoción como un importante predictor de éxito independientemente de la inteligencia cognitiva (Goleman, 1995). Así, en décadas más recientes se consideró que las emociones son parte de un sistema de dirección que coordina cada uno de los planes y metas de un individuo. Otro punto valioso para respaldar la noción de

que las emociones son importantes para dirigir el comportamiento, es que a pesar que el contenido de los procesos cognoscitivos y emocionales sea distinto, no existe evidencia de que las redes neuronales que subyacen a los procesos cognitivos sean totalmente diferentes a los que subyacen a la emoción.

Este crecimiento exponencial en el interés, y por ende, en la investigación de la emoción dentro de las Neurociencias y la Psicología a logrado el surgimiento de un nuevo campo de conocimiento llamado **neurociencia afectiva**. Esta disciplina tiene como objetivo el estudio de las emociones a través de sus operaciones mentales básicas y su correspondencia con sustratos neuronales, una estrategia comparable a la utilizada para el estudio de las funciones superiores dentro del campo de la neurociencia cognoscitiva (Davidson y Sutton, 1995; Lane, 2000; Panksepp, 1998).

A pesar de que actualmente no existe un consenso acerca de la definición de emoción, se ha postulado que las emociones han evolucionado de conductas primitivas que surgieron con el objetivo de garantizar la supervivencia de los organismos. Damasio (2000) define a las emociones como colecciones consistentes y específicas de respuestas fisiológicas, aunque también conductuales y cognoscitivas, llevadas a cabo por ciertos sistemas cerebrales que el organismo produce cuando se enfrenta a determinados objetos y situaciones.

A través de distintos estudios y disciplinas se ha propuesto que existen diferentes tipos de emoción: *las emociones básicas* que son innatas y comunes a todas las sociedades humanas, como la ira, el miedo, la alegría, la tristeza, la sorpresa y el asco; *las emociones orientadas a un objeto* que se agrupan en aquellas que producen atracción (i.e., cuidado paternal, apego y deseo sexual) y las que producen repulsión (i.e., asco y el rechazo personal), moduladas por

dos sistemas cerebrales bien diferenciados; y *las emociones complejas* que son elaboraciones de las anteriores y que dependen de la evaluación consciente, de la influencia directa de los aspectos sociales y que hacen referencia a un modelo mental de uno mismo y de los otros (i.e., remordimiento, la indignación y la pena) (Johnson-Laird y Oatley, 2000).

Los estudios de la emoción comenzaron a ser más controlados y mejor entendidos a partir de los trabajos sobre la teoría de la evaluación semántica (Osgood, Suci y Tannenbaum, 1957) y de categorización verbal (Ortony, Clore y Collins, 1988; Shaver, Schwartz, Kirson y O'Connor, 1987). Con estos datos, se propuso un modelo dimensional de la emoción que puntualizaba que el conocimiento humano acerca de las emociones está organizado de manera jerárquica e incluye dos dimensiones continuas: *valencia* (un constructo bipolar que va de agradable a desagradable) y *activación o arousal* (cuyos polos van de calmado a activado) y que representan la activación metabólica y neuronal (Lang, Bradley y Cuthbert, 1999b; Osgood et al., 1957). También se ha reportado un tercer valor, que aparece con menor consistencia interna, y que ha sido llamado de potencia, control o dominancia (extremos de fuerte-débil, dominante-sumiso o control o controlado) (Lang et al., 1999b).

Las dimensiones de la emoción pueden ser estudiados a través de los componentes de la emoción, que incluyen a: la *experiencia subjetiva* que se refiere al sentimiento interno y privado de la emoción o inconsciente; la *apreciación cognoscitiva* que representa el sentimiento consciente de las emociones que son transmitida por el sujeto a través de los informes verbales; la *activación fisiológica* que involucra a tres tipos de respuestas fisiológicas: autónomas y endocrinas (conductancia de la piel, frecuencia cardiaca, etc), somáticas (actividad electromiográfica) y central (actividad del electroencefalograma, potenciales relacionados a eventos, magnética y metabólica); y la *tendencia a la acción* refleja a la conducta externa, la

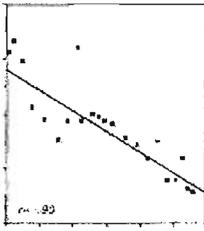
cual representaría a un conjunto de acciones que generalmente consideramos emocionales, y que es modulada por un sistema motivacional de lucha o aproximación a los estímulos ambientales que permite preservar la existencia del individuo y por un el sistema motivacional de evitación o huída de aquellos estímulos que puedan dañar su integridad.

El estudio de las dimensiones de la emoción en los distintos niveles de análisis, tanto consciente como inconsciente, ha sido posible a través de diversas investigaciones que muestran que existe una relación entre la valencia (autoreporte de estímulos agradables y desagradables) y la activación de diversas respuestas fisiológicas, incluyendo la actividad electromiográfica, la frecuencia cardíaca, la respuesta psicogalvánica de la piel y los PRE (figura 4.1).

Los estudios neurobiológicos de la emoción sugieren que el procesamiento cerebral de los distintos tipos de emociones separa al *sistema motivacional apetitivo o de aproximación*, que se asocia con emociones agradables o positivas, del *sistema motivacional aversivo o de lucha*, asociado con emociones desagradables o negativas (Lane et al., 1997). El sistema apetitivo facilita conductas de aproximación y genera ciertos tipos de afectos positivos que están relacionados con el acercamiento, como el entusiasmo que se genera usualmente en el contexto del movimiento hacia una meta deseada. El sistema aversivo permite al individuo evitar fuentes de estimulación negativa y generar ciertas formas de afectos negativos, como el miedo o el asco que están relacionadas con la huida (Davidson, 2000; Lazarus, 1991). Generalmente, cuando los eventos son juzgados como muy agradables o muy desagradables se correlaciona positivamente con un nivel alto de activación de ambos sistemas motivacionales (Lang, Bradley y Cuthbert, 1997).

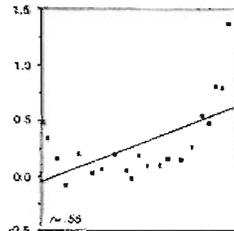
A) VALENCIA

EMG Corrugador



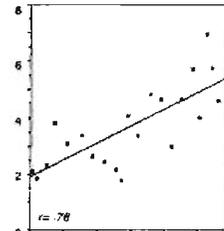
- Agradable +

EMG Cigomático



- Agradable +

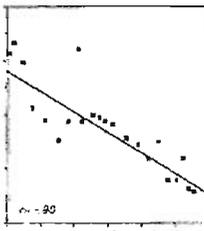
Frecuencia cardiaca



- Agradable +

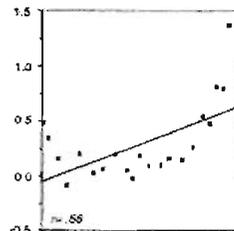
B) ACTIVACIÓN

Conductancia de la piel



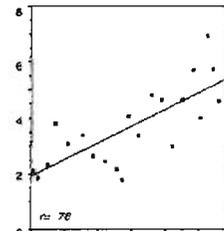
- Activación +

PRE's



- Activación +

Observación



- Activación +

Figura 4.1. En el inciso A se muestran las medidas fisiológicas que varían principalmente con la dimensión de valencia, mientras que en el inciso B se presentan las medidas fisiológicas que se relacionan más con la activación.

▪ Bases neurofisiológicas del procesamiento emocional

El sustrato neuronal de las emociones se encuentran en distintas estructuras cerebrales cortico-subcorticales que varían dependiendo de si el procesamiento emocional se realiza de manera consciente o inconsciente.

LeDoux (1996) propone que el procesamiento de las emociones básicas es relativamente independiente de la conciencia, y asume el argumento de que la evolución de la emoción fue anterior al ser humano y, por lo tanto, a estructuras neuronales y cognitivas que dieron lugar a

la conciencia. Así, la información acerca de un evento negativo que produce miedo viaja a través de las vías sensoriales y se bifurca en circuitos paralelos en los niveles talámicos y mesencefálicos. En la ruta subcortical, la información procedente del tálamo alcanza distintos núcleos de la amígdala, primero al núcleo lateral, después del basolateral y, por último, al núcleo central. Mediante las conexiones que la amígdala mantiene con el hipotálamo produce la respuesta emocional, sin que hasta el momento la información alcance aún la corteza y, por ende, la conciencia del sujeto. En cuanto a las estructuras cerebrales involucradas en la evaluación consciente de la emoción, participan la región rostral y ventral de la corteza del cíngulo anterior, la corteza prefrontal orbitofrontal y ventromedial, el lóbulo temporal y la ínsula (Lane et al., 1997; Vogt y Gabriel, 1993).

Las estructuras involucradas en el procesamiento emocional de estímulos apetitivos son la corteza frontal dorsolateral que tiene estrechas conexiones con el núcleo accumbens, principal zona de convergencia de la información motivacional relevante de una gran cantidad de estructuras límbicas, que se activa antes de alcanzar una meta y no después. La corteza prefrontal y sus conexiones con los ganglios basales participan en la expresión de una meta en planes de acción y en la anticipación de la recompensa (Schultz, Apicella, Romo y Scarnati, 1995). En cuanto al sistema de huida parece claro que la amígdala y el lóbulo temporal están relacionadas con estos procesos (LeDoux, 1996; Reiman, Fosseiman, Fox y Raichle, 1989) y son más pronunciados en el hemisferio derecho (Davidson, 1994). La corteza prefrontal, así como los ganglios basales y el hipotálamo se relacionan con los componentes motores y la respuesta autónoma del afecto negativo (Iglesias, 2003). Heller, Nitschke, Etienne y Miller (1997) sugieren que existe una mayor activación en regiones anteriores izquierdas que se relaciona con estados positivos de la emoción, mientras que el incremento en la actividad del hemisferio derecho se asocia con estados emocionales negativos.

En conclusión, lo que subyace a la emoción es la activación del sistema motivacional aversivo ante estímulos con valencia desagradable y del sistema motivacional apetitivo ante eventos agradables, mientras que la fuerza o el impacto con que estos dos sistemas respondan al medio ambiente dependerá de la activación o *arousal* que acompañen a cada evento con contenido emocional y que pueden ser estudiados de manera consciente e inconsciente a través de los componentes de la emoción. Además de que existen estructuras cerebrales en común que participan en el procesamiento emocional tanto agradable como desagradable y estructuras específicas para cada tipo de emoción.

▪ **Procesamiento emocional en el TDM**

Clínicamente, los pacientes deprimidos tienden a evaluarse a sí mismos y de los demás de manera negativa. Para explicar esto, las teorías cognitivas de la depresión (p.e., Alloy et al. 1999; Just et al., 2001) sugieren que existe un esquema cognitivo que es inconsciente y que se activa por eventos con alto nivel de estrés que pueden influir, de una manera negativa o pesimista, en la selección, codificación, percepción e interpretación de las experiencias actuales. Este esquema negativo se cree que produce un estado afectivo depresivo que se encuentra pasivo hasta que es activado por eventos estresantes de la vida. Sin embargo, una serie de estudios han mostrado que esta cognición negativa se presenta durante los episodios depresivos y desaparece después de la remisión de los síntomas (Blackburn, Roxborough, Muir, Glabus y Blackwood, 1990; Seligman et al., 1988). La sensibilidad a evaluar los eventos de manera negativa parece variar en función al tipo y a la intensidad de los síntomas depresivos (Rose, Abramson, Hodulik, Halberstadt y Leff, 1994), por lo que se sugiere que los pensamientos negativos, conforme se presentan más episodios depresivos, son más independientes a factores ambientales y se vuelven una consecuencia o un correlato de la

depresión. Teasdale y Barnard (1993) proponen que las emociones, particularmente las negativas, pueden inducir y activar el esquema cognitivo que produce las ideas pesimistas. Cuando estas emociones persisten puede incrementar la tristeza y conducir a la consolidación de estados depresivos específicos del pensamiento.

Sin embargo, a pesar de los efectos que producen las cogniciones negativas sobre la depresión, el esquema negativo no explica el por qué el procesamiento de estímulos positivos se encuentra alterado en los depresivos (Nandrino, Pezard, Poste, Reveillere y Beaune, 2002). Algunos estudios recientes, han mostrado que la característica esencial del procesamiento de la información emocional en la depresión no es un sesgo hacia lo negativo, sino una disminución en el afecto positivo para estímulos placenteros (Nandrino et al., 2004; Sloan et al., 2001). Deldin, Deveney, Kim, Casas y Best (2001) mostraron que los pacientes con depresión mayor respondían de la misma manera a la novedad y a las manipulaciones de estímulos agradables y desagradables, sin que en ellos se observara un sesgo hacia la información negativa o positiva, aunque en los sujetos controles existe un sesgo hacia el reconocimiento y la codificación de los estímulos positivos. Estos autores sugieren que los pacientes localizan estímulos, tanto positivos como negativos, con la misma cantidad de fuentes atencionales, mientras que los sujetos controles localizan la información positiva con un mayor número de fuentes. Los dos tipos de desordenes cognitivos, la hipersensibilidad eventos negativos y la hiposensibilidad a los eventos positivos, podrían explicar el inicio de la consolidación de los estados depresivos y/o el riesgo de recaída (Nandrino et al., 2004) y que el desequilibrio en el procesamiento de información placentera podría ser una característica que se presenta, principalmente, en los pacientes depresivos jóvenes (Gencoz, Voelz, Gencoz, Pettit y Joiner, 2001).

POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS

A pesar que el autoreporte de la experiencia subjetiva o la apreciación cognitiva consciente del individuo es una variable importante en el estudio de las emociones, el procesamiento emocional requiere del uso de indicadores objetivos inconscientes como son las respuestas fisiológicas.

Los PRE son una técnica electrofisiológica *no invasiva* que permite estudiar en tiempo y en secuencia real lo que sucede durante la activación de diferentes sistemas neuronales que subyacen a procesos cognoscitivos específicos (Ostrosky-Solís y Chayo-Dichi, 1997). El funcionamiento cerebral esta basado en procesos neuronales cuya actividad transcurre en una escala de tiempo muy rápida, por lo que los procesos cognoscitivos pueden ocurrir dentro de un rango de tiempo de décimas de milisegundos; por ejemplo, se pueden tomar hasta dos decisiones correctas en un segundo. Es importante señalar que los PRE permiten evaluar la rápida transferencia del procesamiento de la información.

El primer paso para obtener los PRE es el registro de la actividad eléctrica cerebral que se genera ante la presentación de estímulos sensoriales, motores, cognitivos y/o emocionales a través de la técnica del EEG. El segundo paso es obtener, por medio de la técnica de promediación de señales, una onda o potencial que consiste en una serie de picos y deflexiones que han sido clasificadas dentro de diferentes componentes con base en su polaridad, latencia, distribución cerebral y de acuerdo a la manipulación experimental. Los potenciales tiene características específicas: 1) amplitud que representa la suma de campos eléctricos de un gran número de neuronas que disparan en sincronía; 2) latencia es el tiempo en que se presenta la máxima amplitud de algún componente (Swaab, Brown y Hagoort, 1997); 3) morfología incluye varias crestas de voltaje positivas y negativas que dependen de la

modalidad sensorial que fue estimulada, del tipo de estímulo presentado y de la demanda del procesamiento cognoscitivo requerido y que aparecen en latencias específicas y; 4) distribución topográfica de la actividad eléctrica de cada uno de los componentes sobre la corteza.

Existen dos grupos de componentes involucrados en las respuestas eléctricas que siguen a los eventos sensoriales, perceptuales y cognoscitivos. A las ondas de los PRE que se generan en los primeros milisegundos después de la presentación del estímulo se les denomina componentes de latencia corta o exógena. Estos componentes están directamente relacionados a las características físicas y sensoriales de los estímulos, siendo poco sensibles a las variaciones en los estados psicológicos del sujeto y a la naturaleza de interacción entre el sujeto y el estímulo. Al segundo grupo se le llama componentes de latencia larga o endógenos, los cuales son más sensibles a variables psicológicas producidas por un evento y proporcionan un índice útil del tiempo en que ocurren los procesos perceptuales, cognoscitivos y lingüísticos. Estos componentes dependen de la interacción entre el sujeto y el estímulo, por lo que varían en función de diversos factores, tales como la atención, la relevancia de la tarea y la naturaleza del procesamiento que demanda el estímulo.

Diversas investigaciones han tratado de establecer una relación entre los PRE endógenos y el procesamiento de la información que ocurre en el cerebro. En el caso específico del procesamiento emocional se ha estudiado a través de diversos tipos de estímulos afectivos como las expresiones faciales (Deldin et al., 2001; Orozco y Ehlers, 1998; Schupp, Ohman, Junghöfer, Weike, Stockburger y Hamm, 2004; Streit, Wolwer, Brinkmeyer, Ihl y Gaebel, 2000), las palabras (p.e., Deldin et al. 2001; Shestyuk, Deldin, Brand y Deveney, 2005) y las fotografías (p.e., Cacioppo, Crites, Berntson y Coles, 1993; Codispoti, Bradley y Lang, 2001; Cuthbert et al., 2000; Schupp et al., 2000; Schupp, Junghöfer, Weike y Hamm, 2003). En

conjunto con los estímulos emocionales se han utilizando paradigmas como el *oddball* afectivo (Cacciopo y Bernston, 1994; Cacciopo, Crites y Gardner, 1996) y tareas de juicio emocional (Cuthbert et al. 2000; Schupp et al. 2000; 2003); en estas últimas, se genera un potencial positivo tardío y el cual es uno de los objetivos de la presente investigación.

- **Potencial positivo tardío y el procesamiento emocional**

El estudio del procesamiento emocional a través de los PRE ha demostrado la generación de un componente denominado **Potencial Positivo Tardío (PPT)** (*late positive potential*), el cual es una onda positiva lenta y sostenida que comienza alrededor de los 400 milisegundos y se mantiene hasta los 700 milisegundos aproximadamente (Figura 4.2). Este potencial se genera con mayor amplitud en regiones centroparietales y se asocia a la presentación de estímulos con contenido emocional agradable y desagradable, en comparación a los estímulos neutrales (Cacioppo et al., 1993; Crites y Cacioppo, 1996; Palomba, Angrilli y Mini, 1997).

Los primeros en describir el PPT fueron Cacioppo et al. (1993) a través del paradigma de *oddball* afectivo que consiste en la detección de estímulos placenteros dentro de una serie de estímulos displacenteros (o viceversa) presentados por un tiempo breve. Encontraron la generación de una onda positiva tardía (componente PPT) en regiones centroparietales ante la detección de estímulos agradables y de estímulos desagradables, que asociaron a un proceso de categorización. Estos resultados parecen ser semejantes a los obtenidos con el *oddball* clásico no afectivo en el cual un estímulo infrecuente genera un componente positivo alrededor de los 300 msec post-estímulo (P300) (Donchin y Coles, 1988). El PPT generado por una tarea de *oddball* afectivo difiere del tradicional en cuanto a que usualmente ocurre en un tiempo más

tardío con una mayor amplitud en zonas posteriores del hemisferio derecho (Cacioppo y Bernston, 1994; Cacioppo et al., 1996).

Para el estudio del procesamiento emocional, también se han utilizado paradigmas en donde la presentación de estímulos agradables, desagradables y neutrales aparecen con la misma probabilidad en una secuencia aleatorizada. Cuthbert et al. (2000) emplearon un conjunto de fotografías afectivas tomadas de la batería Sistema Internacional de Fotografías Afectivas (*International Picture Affective System*, IPAS; Lang, Bradley y Cuthbert, 1999a) con contenido emocional (positivo y negativo) y estímulos neutrales presentadas durante seis segundos. Los resultados mostraron que los estímulos con contenido emocional generaron una onda positiva tardía que se encuentra reducida o ausente para los estímulos neutrales, con una mayor amplitud en zonas centroparietales sin encontrar diferencias hemisféricas, sugiriendo que el PPT podría indicar un procesamiento emocional selectivo que refleja la activación de los circuitos motivacionales cerebrales. Siguiendo esta línea de investigación, Schupp et al. (2000) diseñó un experimento para determinar si el componente PPT es modulado por propiedades emocionales intrínsecas de una fotografía cuando es presentada por un periodo de tiempo de 1.5 segundo, en secuencias rápidas, aleatorizadas y sin una manipulación oddball. Al igual que estudios anteriores, el componente PPT generó sólo ante estímulos emocionales en regiones posteriores (Cpz), lo cual sugiere y confirma que las fotografías afectivas reclutan procesos atencionales selectivos para la información emocional.

▪ **Evaluación electrofisiológica del procesamiento emocional en el TDM**

Una de las mayores metas de las neurociencias afectivas, es el comprender las bases neuronales de los componentes afectivos, cognitivos y conductuales de los desordenes

mentales, aunque las investigaciones sobre la actividad eléctrica cerebral en la depresión son todavía escasas.

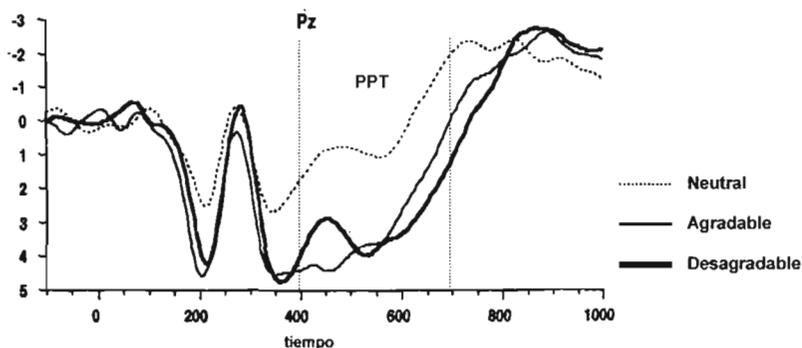


Figura 4.2. Se muestra el componente PPT asociado al procesamiento emocional de estímulos agradables y desagradables. El PPT es una onda positiva que comienza alrededor de los 400 mseg con mayor amplitud en zonas posteriores (tomado de Schupp et al., 2000).

El estudio de la actividad eléctrica cerebral ha mostrado que los pacientes depresivos presentan patrones irregulares en el EEG, específicamente una disminución de la actividad alfa de la corteza prefrontal izquierda con respecto al hemisferio derecho (Davidson, Jackson y Larson, 2000) o una mayor actividad en la región frontal derecha (Debener, Beauducel, Nessler, Brocke, Heilemann y Kayser, 2000).

Nandrino et al. (2004) evaluaron el procesamiento de los sesgos de la información emocional de estímulos positivos y negativos a través de los PRE en dos grupos de pacientes con TDM, un grupo los sujetos contaban con un solo episodio y el otro con episodios recurrentes antes y después de su recuperación. En este estudio se presentó una lista de palabras que diferían en su valencia afectiva (negativo, positivo y neutral). El registro

electrofisiológico se llevó a cabo mientras los sujetos contaban cuantos estímulos negativos se presentaban en dicha lista, y en un estado subsiguiente, se les pedía que cambiaran y contarán ahora las palabras positivas; todo esto con la finalidad de manipular el foco de atención, específicamente para observar las estrategias del procesamiento para los estímulos negativos y positivos. Los resultados obtenidos antes del tratamiento mostraron que en contextos de atención negativa, los pacientes con depresión recurrente generaron una mayor amplitud del P300 en comparación al grupo control y los pacientes con episodio único, mientras que este último grupo generó el componente con una marcada reducción en su amplitud ante los estímulos positivos en comparación a los dos grupos restantes. Después de su recuperación, los sesgos negativos en pacientes recurrentes desaparecieron pero la amplitud del P300 en pacientes con un primer episodio permaneció significativamente reducida para las palabras positivas. Estos resultados apoyan la hipótesis de la importancia de una disfunción en el procesamiento de estímulos positivos en pacientes con episodio único y una alteración en el proceso de estímulos negativos en los con depresión recurrente, lo que sugiere que las respuestas para los estímulos emocionales en el procesamiento de las palabras se relacionan con la duración y recurrencia del desorden emocional.

V. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES Y LOS DÉFICITS CONGNITIVOS Y EMOCIONALES

Las alteraciones cognitivas y emocionales del TDM pueden estar relacionadas con las alteraciones anatómicas y funcionales, así por ejemplo, se ha sugerido que la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) está involucrada en los procesos de inhibición, respuesta demorada, memoria de trabajo, organización temporal y el uso de estrategias para el logro de conductas dirigidas a una meta (Elliot, 1998), mientras que las regiones orbitofrontal (COBF) y ventromedial (CVM) son esenciales para la representación de la recompensa y del castigo (Kawasaki et al., 2001) y están implicadas en la respuesta y expresión emocional y en la inhibición de emociones inapropiadas (Baker, Frith y Dolan, 1997; Öngur, Ferry y Price, 2003; Rogers et al., 1998). Además, se ha encontrado evidencia de que los sistemas motivacionales apetitivo y aversivo se encuentran representados en la corteza prefrontal, específicamente se ha mostrado que al presentar estímulos agradables (como paisajes, bebés, etc.) se activa más el hemisferio izquierdo, mientras que los estímulos con valencia negativa (como mutilaciones, asaltos, etc.) provocan una mayor activación del hemisferio derecho (Davidson et al., 2002). Como se mencionó, los pacientes con TDM muestran una hipoactivación en CPF DL, lo que podría estar asociado con una pobre ejecución en tareas que evalúan aspectos de memoria y funciones ejecutivas, sobre todo en aquellas que requieren de un mayor esfuerzo mental (Hartlage, Alloy, Vazquez y Dykman, 1993). En cambio, la hiperactivación de la COBF y CVM, en conjunto con la corteza del cíngulo anterior, podrían ser los responsables del mantenimiento de las emociones negativas y la falta de inhibición de emociones inapropiadas como el miedo y la agresión que presentan los depresivos (Baker et al., 1997; Rogers et al., 1998). La hipoperfusión que se observa predominantemente en el hemisferio izquierdo, podría indicar que el sistema motivacional apetitivo se encuentra afectado en la depresión, por lo cual se podría

explicar por qué estos pacientes muestran una falta de intención para acercarse e interactuar con otras personas, así como también podría producir una falla para evaluar en términos de recompensa los estímulos ambientales que se encuentran a su alrededor y subevaluar adecuadamente los estímulos positivos.

La corteza del cíngulo anterior (CCA) se ha dividido en la región rostral y ventral y la región dorsal, regiones que están implicadas en la formación y el mantenimiento de algunos síntomas depresivos (Devinsky, Morrell y Vogt, 1995; Mayberg et al., 1999). La región dorsal (AB 32) comparte conexiones con la CPDL, cíngulo posterior, lóbulo parietal inferior, área motora suplementaria y el estriado, participando en la modulación los **procesos cognitivos** de la atención y de las funciones ejecutivas y en el monitoreo de la competencia o conflicto, selección de respuestas y en la demanda de la información (Davidson et al., 2000). Por otra parte, la región rostral o pregenual (AB 24) y ventral o subgenual (AB25) tiene conexiones directas con la amígdala, núcleo accumbens, corteza orbitofrontal, ínsula, región subgenual del cíngulo, el eje hipotálamico-hipófisis-adrenal y el tallo cerebral, formando un circuito para la **regulación afectiva**, que incluye respuestas viscerales y autónomas ante estímulos emocionales, expresión emocional y conducta social. La interacción entre la región afectiva y cognitiva de CCA es incierta, aunque varios autores han sugerido que la región rostral actúa como una puente entre la atención y la emoción. Funcionalmente, puede integrar información sobresaliente tanto afectiva como cognitiva, y subsecuentemente, modular los procesos atencionales dentro de la subdivisión cognitiva (Mayberg et al., 1999; Pizagalli et al., 2001). La hipoactivación de la región dorsal del cíngulo anterior en el TDM puede estar asociada con el deterioro en la modulación de la atención o funciones ejecutivas y con el monitoreo de competencia entre varias opciones de respuestas, mientras que la hipoactivación en la región ventral puede estar asociada con las alteraciones en la experiencia consciente del afecto,

estimación inadecuada del castigo versus recompensa, reacciones autónomas anormales a estímulo emocionales, falta de motivación, anhedonia y severos problemas en la conducta social (Davidson et al., 2002; Devinsky et al., 1995; ; Pizzagalli et al., 2001).

Otros de los síntomas de la depresión se relacionan con las alteraciones en los ganglios basales y en sus conexiones con el lóbulo frontal. Cummings (1993) propuso cinco circuitos fronto-subcorticales, de los cuales tres están involucrados en la depresión. La comunicación que comienza en el área BA 9 y se proyecta al núcleo caudado forma el *circuito dorsolateral* que está involucrado en las funciones ejecutivas y en la programación motora, y el daño en esta vía puede producir una disminución en la velocidad psicomotora y deficiencia para generar hipótesis y mantener la flexibilidad del pensamiento. El segundo circuito es el *orbitofrontal* que se origina en el área BA 10 y llega al área ventromedial del núcleo caudado, está involucrado en la regulación de la personalidad y ante alguna lesión se producen conductas de irritabilidad, labilidad emocional y en algunas ocasiones euforia. Por último, el *circuito del cíngulo anterior* se extiende desde giro anterior del cíngulo (BA 24) hasta el cuerpo estriado ventral, cuando se observa una lesión pueden presentarse alteraciones en la inhibición de las respuestas y ante un daño bilateral en el cíngulo anterior se produce el mutismo akinético y apatía. Algunas de las alteraciones producidas por algún daño en estos circuitos se presentan en el TDM (Drevets, 2000).

Los trastornos de memoria se han asociado con la disfunción en el lóbulo parietal inferior y sus conexiones con la corteza temporal, el hipocampo y la amígdala (Drevets, 2000). Las alteraciones en la memoria de trabajo y memoria declarativa, podrían deberse a que los pacientes con depresión presentan episodios recurrentes que originan un gran estrés, lo cual genera elevados niveles de cortisol que sobre-estimulan las células receptoras de

glucocorticoides del hipocampo y conducen, por lo tanto, a la muerte celular que provoca una disminución en la regulación inhibitoria del eje hipotálamico-hipófisis-adrenal durante los episodios recurrentes de depresión, provocando una pérdida progresiva del volumen del hipocampo. Varios autores han sugerido que en la depresión se presenta un ciclo vicioso entre los altos niveles de cortisol que sobre-estimulan las células receptoras de glucocorticoides del hipocampo provocando una muerte celular y, por lo tanto, disminuye la regulación inhibitoria del eje hipotálamico-hipófisis-adrenal (Sapolsky, 2000).

La amígdala está estrechamente interconectada con la COBF y CVM del lóbulo prefrontal participando en la conducta emocional y en los desordenes del humor. Tanto la amígdala como la corteza prefrontal tienen conexiones con el hipotálamo y del tallo cerebral que se encargan de las reacciones viscerales ante estímulos emocionales (Öngur, y Price, 2000; Öngur et al., 2003). El daño en la amígdala produce una disminución del miedo, de respuestas emocionales, de agresividad, aumenta la pasividad y provoca alteraciones en la memoria asociada con la emoción (Bowley et al., 2002; Emery, Capitanio, Mason, Machado, Mendoza y Amaral, 2001), por lo que si existe una alta activación en esta estructura se podría explicar la gran pasividad, temor y falta de respuestas emocionales que reflejan los pacientes con TDM. Además, las estrechas conexiones que existen entre la amígdala y el hipocampo pueden advertir la facilidad que tienen estos pacientes para recordar y evocar el material negativo (p.ej., mutilaciones) en comparación con los estímulos positivos (p.ej., deportes) (Davidson et al., 2002). En la siguiente tabla se resumen los hallazgos reportados por las investigaciones revisadas en este estudio sobre la relación entre las alteraciones funcionales y la sintomatología cognitiva y emocional del TDM.

REGIÓN		PARTICIPACIÓN	ALTERACIONES FUNCIONALES DEL TDM	SINTOMATOLOGÍA COGNITIVA Y EMOCIONAL DEL TDM
Corteza Prefrontal		Representación de los sistemas motivacionales aversivo y apetitivo.	Hipoactivación hemisferio izquierdo.	Disminución en la activación del sistema motivacional apetitivo que provoca una falta de intención para acercarse e interactuar con otros y problemas para evaluar en términos de recompensa y castigo estímulos ambientales.
Corteza Prefrontal Dorsolateral		Inhibición, respuesta demorada, memoria de trabajo, organización temporal, conductas dirigidas a una meta.	Hipoactivación	Pobre ejecución en tareas de memoria y funciones ejecutivas, tareas que requieren de una mayor esfuerzo mental.
Corteza Orbitofrontal y Ventromedial		Recompensa y castigo, expresión emocional e inhibición de emociones inapropiadas.	Hiperactivación	Mantenimiento de las emociones negativas, falta de inhibición de las respuestas inapropiadas como el miedo y la agresión.
Corteza cíngulo anterior	Región dorsal (AB 24/32')	Procesos cognitivos Atención, funciones ejecutivas, monitoreo de competencias, selección de respuestas y demanda de la información.	Hipoactivación	Deterioro de la atención, de las funciones ejecutivas y en el monitoreo.
	Región rostral (AB 24) y ventral (AB 25)	Regulación afectiva Respuestas viscerales y autónomas ante estímulos emocionales, expresión emocional y conducta social.	Hipoactivación región ventral	Disminución de la expresión consciente del afecto, hiporeactividad, estimación inadecuada del castigo y recompensas, reacciones anormales ante estímulos emocionales, falta de motivación, anhedonia y problemas en la conducta social.
Ganglios basales	Conexión con AB 9 y el núcleo caudado.	Funciones ejecutivas y programación motora.	Hipoactivación	Disminución de la velocidad psicomotora, falta de flexibilidad de pensamiento.
	Conexión con AB 10 y el núcleo caudado ventromedial	Regulación de la personalidad.		Irritabilidad, labilidad emocional y euforia en algunas ocasiones.
	Conexión con el giro anterior del cíngulo y el cuerpo estriado ventral.	Inhibición de las respuestas inapropiadas.		Apatía y falta de inhibición de las respuestas.
Lóbulo parietal inferior Lóbulo temporal Hipocampo		Memoria de trabajo y declarativa.	Hipoperfusión	Alteraciones de memoria de trabajo y declarativa.
Amígdala	COBF y CVM	Conducta emocional y desordenes del humor.	Hiperperfusión	Pensamientos recurrentes de miedo y pensamientos negativos.
	Hipocampo	Memoria para eventos con contenido emocional negativo (mutilaciones, asaltos, etc.)		Mayor facilidad para evocar el material con contenido emocional negativo.

VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL TDM

Existen distintos tratamientos y terapias para reducir y eliminar los síntomas y signos de la depresión, como son la psicoterapia, terapia cognitivo-conductual, terapia electroconvulsiva y los psicofármacos. El objetivo de cualquier tipo de terapia es que el paciente presente una respuesta, seguida de una remisión y, finalmente, una recuperación de los síntomas depresivos. La respuesta se refiere a que el paciente presente una reducción de al menos el 50% de acuerdo a una escala psiquiátrica estándar. El término remisión se utiliza cuando todos los síntomas han desaparecido y clínicamente el paciente se encuentra mejor y, si esta mejoría permanece por más de seis meses, el paciente ha llegado a su recuperación. Sin embargo, en el transcurso del tratamiento puede presentarse una recaída que indica que el paciente muestra un deterioro de los síntomas antes de que se dé una remisión completa, o antes de que la remisión se haya convertido en recuperación, así como volverse una depresión recurrente debido a que el paciente empeora unos meses después de la recuperación completa.

Los tratamientos farmacológicos incluyen a una serie de medicamentos que tienen como objetivo actuar, principalmente, modular las concentraciones de serotonina y norepinefrina, principalmente. La imipramina y la iproniazida aparecieron como los primeros antidepresivos eficaces. La iproniazida es un inhibidor de las enzimas MAO, las cuales catabolizan a las monoaminas de dopamina y serotonina. Posteriormente, surgieron otros antidepresivos, como la maprotilina, la amoxapina, la trazodona y la desipramina. El bupropión y nomefensin tienen efectos sobre el sistema dopaminérgico. En los últimos años, se han desarrollado los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como son la fluoxetina, la fluvoxamina, paroxetina y la sertrelina que han mostrado ser fármacos que disminuyen los síntomas depresivos sin que se tengan fuertes efectos secundarios (Salín-Pascual, 2003; Stahl, 2002).

La respuesta al tratamiento farmacológico no es inmediata, tienen una demora *mínima* de por lo menos de dos a tres semanas para que el paciente comience a presentar mejoría de los síntomas depresivos (Nurenberg, Thompson y Hensley, 1999). Algunos estudios sugieren que los mecanismos que subyacen a la demora de tiempo entre la administración del fármaco y la respuesta clínica involucran una variedad de cambios neuroquímicos adaptativos que incluyen a la inhibición de la recaptura aminérgica, asociado con la insensibilización autoregulatoria presináptica, a la regulación a la alza y a la baja de los sitios receptores de los segundos mensajeros y a los efectos neurotróficos (Blier y de Montigny, 1999; Duman, Malberg y Thome, 1999). En años más recientes, algunos autores sugieren que la intervención farmacológica aumenta la neurotransmisión serotoninérgica que promueve la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo, lo cual ayuda a la recuperación de los trastornos depresivos (Jacobs, van Praga y Gage, 2000).

En el TDM existe un 80% de pacientes que responden con éxito por medio de fármacos, psicoterapia o ambas, mientras que restante 20% no responde al tratamiento (Keller et al., 2000; Nestler et al., 2002). También existe un alto riesgo de recaída en estos pacientes del 50% después del primer episodio, 70% con dos episodios y del 90% con tres episodios de depresión previos (Gelenberg et al., 2003). Las características que predicen la recaída y la gravedad del episodio depresivo son la presencia de múltiples episodios previos, episodios graves, episodios de larga duración, episodios con rasgos psicóticos y la recuperación incompleta entre dos episodios consecutivos (Stahl, 2002).

En la actualidad, las investigaciones sobre el TDM se enfocan a estudiar con detalle que es lo que realmente hace el fármaco sobre la función de las estructuras cerebrales y procesos cognitivos que se encuentran alterados, así como de identificar los marcadores biológicos que

permitan saber qué tipo de paciente responderá al tratamiento con el objetivo de evitar las posibles recaídas y de implementar estrategias terapéuticas para aquellos pacientes que no responden fácilmente al tratamiento.

Los efectos del tratamiento farmacológico sobre el funcionamiento cerebral muestran que existe un retorno a la normalidad de la actividad en la mayoría de las estructuras afectadas en la depresión, en donde encuentran un incremento en la actividad de la corteza prefrontal (Drevets, 2000; Ito et al., 1996; Mayberg et al., 1999;), lóbulo parietal (Buchsbaum et al., 1997; Ito et al., 1996), corteza temporal inferior y ganglios basales (Martin et al., 2001), región anterior del cíngulo anterior (Bench, Frackowiak y Dolan, 1995; Buchsbaum et al., 1997; Ito et al., 1996; Mayberg, 1997), así como una disminución de la actividad de la corteza orbitofrontal y ventrolateral (Brody et al., 1999).

Existe evidencia que muestra que las alteraciones cognoscitivas en los desordenes del humor se revierten después del tratamiento exitoso con antidepresivos (Cohen et al., 1982). Por ejemplo, Dunkin et al. (2000) compararon el perfil neuropsicológico en un grupo de pacientes jóvenes con TDM antes y después de seis semanas de tratamiento farmacológico con fluoxetina. Su muestra estuvo conformada por 14 jóvenes con TDM con una gravedad del episodio de moderada a severa. Evaluaron la velocidad psicomotora a través del Trail Making Test parte A, Prueba de Stroop y prueba de dígito-símbolo; atención con dígitos en progresión y regresión; lenguaje por medio de la escala de denominación de Boston; funciones visoespaciales con el diseño de bloques, figura de Rey-Osterreith y reconocimiento facial; memoria verbal a través de la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey-Osterreith y memoria no verbal con la reproducción visual y figura de Rey-Osterreith después de tres minutos; funciones ejecutivas con la prueba de cartas de Wisconsin, los trigramas de

consonantes auditivos, prueba de asociaciones de palabras y Trail Making Test parte B. La primera evaluación se realizó sin medicamento y después de ocho semanas se realizó la segunda evaluación. Sus resultados mostraron que en aquellos pacientes los que no respondieron al medicamento presentaban un deterioro en las funciones ejecutivas, y que todos los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron una mejor ejecución en todas las pruebas neuropsicológicas.

Sin embargo, las características y la duración de los déficits cognitivos permanecen controversiales ya que algunos estudios muestran que los trastornos neuropsicológicos persisten aún después de la remisión (Trichard et al., 1995). Neu et al. (2004) examinaron la posible persistencia de los trastornos cognitivos en un grupo de pacientes depresivos con TDM en remisión. Su muestra se conformó por un grupo de 27 pacientes y un grupo control, ambos grupos con una edad promedio de 53 años. La mayoría de los pacientes en su primera evaluación se encontraban bajo tratamiento farmacológico. Los pacientes se evaluaron en dos ocasiones, la primera cinco días después de que entraron al protocolo de investigación (línea base) y después de presentar un episodio eutímico en los últimos seis meses de la post-remisión. Evaluaron memoria verbal y visual, la velocidad psicomotora, atención y concentración y fluidez verbal. Encontraron que en la fase aguda de depresión, los pacientes obtuvieron puntaje menor en todas las pruebas en comparación al grupo control. Al comparar las dos evaluaciones se observaron que los pacientes mejoraron en todas las pruebas, aunque su ejecución en la tarea de memoria verbal no mejoró con el tiempo. En la tarea de fluidez verbal los pacientes tuvieron una pequeña mejoría en la segunda evaluación. Estos datos indican que los déficits cognitivos perduran después de la remisión en pacientes adultos.

VII. MÉTODO

JUSTIFICACIÓN

El TDM es el subtipo de depresión que se presenta con mayor frecuencia y tiene altos niveles de recurrencia, por lo cual se vuelve una enfermedad crónica que año con año va incrementando la probabilidad de que alguna persona la padezca.

Los modelos neurobiológicos de la depresión han sugerido que las alteraciones funcionales de distintas regiones cerebrales pueden asociarse con los trastornos cognitivos y emocionales que se presenta en el TDM. Sin embargo, la evidencia clínica muestra datos controversiales acerca de los trastornos neuropsicológicos, lo que hace necesario realizar nuevos estudios que evalúan los procesos de atención, funciones cognoscitivas y memoria en pacientes jóvenes.

En cuanto al procesamiento emocional, los hallazgos conductuales sobre una hipersensibilidad a evaluar negativamente y/o una hiposensibilidad a procesar los estímulos positivos requieren de estudios más objetivos que permitan evaluar qué sucede cuando un paciente con TDM realiza un juicio emocional.

Por lo tanto, es de suma importancia realizar estudios en donde se pueda estudiar y caracterizar a la depresión a través de la conjunción de distintas técnicas, como lo son la evaluación neuropsicológica y la evaluación electrofisiológica para obtener criterios más objetivos sobre los trastornos en el TDM que permitan implementar y desarrollar programas de tratamiento que ayuden a la mejoría de los síntomas depresivos. Además de estudiar si el

tratamiento farmacológico tiene efectos positivos en las alteraciones cognitivas y/o del procesamiento emocional.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los procesos cognitivos de atención, funciones ejecutivas y memoria, así como del procesamiento emocional en un grupo de pacientes jóvenes con TDM antes y después del tratamiento farmacológico.

▪ Objetivos específicos

1. Evaluar si los procesos de atención, funciones ejecutivas y memoria se ven afectados en el TDM durante el episodio depresivo.
2. Comparar los datos neuropsicológicos de los pacientes con TDM antes y después del tratamiento farmacológico.
3. Determinar si existen efectos positivos en los procesos de atención, funciones ejecutivas y memoria en los pacientes con TDM después del tratamiento farmacológico.
4. Determinar si el paradigma emocional es sensible a generar el componente PPT en un grupo control y en los pacientes con TDM.
5. Evaluar si existen diferencias de amplitud en el componente PPT generado ante los estímulos emocionales en los pacientes con TDM durante el episodio depresivo.
6. Determinar si existen efectos positivos en el procesamiento emocional en los pacientes con TDM después del tratamiento farmacológico.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

- H₁. Existen diferencias en la atención, funciones ejecutivas y memoria entre el grupo control y el grupo con TDM pretratamiento.
- H₂. Existen diferencias en la atención, funciones ejecutivas y memoria en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico.
- H₃. Existen diferencias en la amplitud del componente PPT generado ante estímulos emocionales entre el grupo control y el grupo con TDM pretratamiento.
- H₄. Existen diferencias en la amplitud del componente PPT generado ante estímulos emocionales entre el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Existen diferencias en los procesos de atención, funciones ejecutivas y memoria entre el grupo control y el grupo con TDM pretratamiento?
- ¿Existen diferencias en la ejecución neuropsicológica en los pacientes con TDM antes y después de seis semanas de tratamiento farmacológico?
- ¿Existe un sesgo en la apreciación cognitiva de los estímulos negativos en el TDM durante el episodio depresivo?
- ¿Se genera el componente PPT ante los estímulos con contenido emocional el grupo control y en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico?

¿Existieron diferencias en el componente PPT en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico?

VARIABLES

▪ Variable independiente

1. Batería neuropsicológica Neuropsi Atención y Memoria,
2. Paradigma emocional.

▪ Variables dependientes

1. Puntajes obtenidos de las subpruebas que conforman la batería neuropsicológica.
2. Amplitud del componente PPT.

SUJETOS

▪ Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Se seleccionó un total de 14 pacientes, aunque cinco de ellos no completaron el estudio por distintas razones como se muestra en la tabla 7.1. En total la muestra estuvo conformada por 9 pacientes, todas mujeres, con un promedio de edad de 27.40 años (d.e.=10.42; rango de 20 a 53 años) y de escolaridad 13.44 (d.e.=3.25; rango de 9 a 17 años) pareados por edad y escolaridad con un grupo control. El puntaje promedio en la Escala de Depresión de Hamilton (*Hamilton Rating Scale Depresión, HRSD*) en el grupo con TDM fue 24.10 (d.e.=3.64) y en el grupo control de 1.43 (0.98). Las características demográficas se presentan en la tabla 7.2.

Todos los pacientes cumplieron con el diagnóstico de TDM de acuerdo a los criterios del DSM-IV: a) presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos; b) no presentar antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas de acuerdo a una historia clínica y a un examen neurológico; c) presencia de un episodio depresivo mayor al menos durante dos semanas; d) desinterés por la mayoría de las actividades; e) presencia de al menos cinco de los siguientes nueve síntomas de forma continua y a lo largo de dos semanas: ánimo deprimido la mayor parte del día, notable disminución del interés o gusto en todas o en la mayoría de las actividades diarias, aumento o una disminución desproporcionadas del apetito; insomnio o sueño excesivo, agitación o lentitud en los movimientos, cansancio inexplicable o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpabilidad, capacidad disminuida para pensar o concentrarse, y pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio; f) puntuación igual o mayor a 18 en la Escala de Depresión de Hamilton (HRSD) (Hamilton, 1960), lo cual indicaba que todos los pacientes presentaban una gravedad de moderada a severa del episodio depresivo y g) libres de ingesta de medicamentos antidepresivos por lo menos un mes antes de la evaluación basal.

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron: a) presencia de depresión bipolar; b) algún síntoma psicótico, demencia, delirium o un desorden asociado a la ingesta de drogas; c) antecedentes de tratamiento electroconvulsivo en los últimos seis meses; d) historia y/o intentos actuales de suicidio; e) un puntaje en la HRSD por debajo de 18 puntos y/o un puntaje menor de 10 en la primera semana de tratamiento farmacológico.

Después de seis semanas de tratamiento el puntaje promedio en el HRSD fue de 6.67 (d.e.=5.70). Todos los pacientes tuvieron una respuesta al tratamiento farmacológico, ya que se

observó una reducción de al menos el 50% del puntaje en el HRSD relativo a la primera evaluación.

Tabla 7.1. Causas de la muerte experimental en la muestra

No comenzaron con el tratamiento	2
Ingesta de otros fármacos en la segunda evaluación	1
Malestar provocado por el fármaco	1
No asistió a la segunda evaluación	1

Tabla 7.2. Características demográficas de los grupos evaluados.

	GRUPO CONTROL	TDM Pretratamiento	TDM Postratamiento
Edad	25.14 (5.79)	28.44 (10.49)	28.56 (10.51)
Rango de edad	20-37	20-53	20- 53
Escolaridad	15.71 (2.93)	13.56 (3.1)	13.56 (3.1)
Rango de escolaridad	12-20	10-17	10-17
HRSD	1.43 (0.98)	25.00 (4.34)	6.66 (5.70)
Rango HRSD	0- 3	18-30	2-20
Sexo (M/H)	9/0	9/0	9/0
Lateralidad (D/Z)	9/0	8/1	8/1

MATERIAL

▪ Evaluación psiquiátrica

El diagnóstico de TDM lo llevó a cabo un psiquiatra a través de la batería diagnóstica estructurada M.I.N.I. *MINI International Neuropsychiatric Interview* (versión en español 5.0.0) El M.I.N.I. es una entrevista diagnóstica de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y el ICD-10, como depresión, ansiedad, psicosis, fobias, dependencia a sustancias, anorexia y desordenes de la personalidad (Ferrando, et al. 1999).

- **Evaluación de la gravedad del episodio depresivo**

La gravedad del episodio depresivo actual fue evaluada a través de la Escala de Depresión de Hamilton (HRSD) (Hamilton, 1960).

- **Evaluación neuropsicológica**

La evaluación de las funciones cognitivas se realizó a través de la batería neuropsicológica *NEUROPSI: ATENCIÓN Y MEMORIA* (Ostrosky-Solís, Gómez, Matute, Rosselli, Ardila y Pineda, 2003). Con esta batería se exploran dos grandes áreas que incluyen atención y funciones ejecutivas y memoria. Cada área es examinada por medio de subpruebas en las que se incluyen orientación (tiempo, persona y espacio), atención (selectiva y sostenida), memoria verbal y no verbal (codificación, almacenamiento y evocación) y funciones frontales (premotoras y conceptuales). A través de estas subpruebas se obtiene un puntaje crudo y un puntaje normalizado de acuerdo a la edad y escolaridad, tanto para el área de atención y funciones ejecutivas como para el área de memoria, así como también para el total de atención y memoria. Los datos crudos pueden ser graficados en un perfil, lo que permite explorar de manera rápida y concisa las áreas del funcionamiento cognoscitivo que podrían estar afectadas, mientras que con el puntaje total de atención y memoria normalizado es posible clasificar la ejecución de una persona dentro de un rango normal, alteraciones de leves a moderadas o alteraciones severas.

- **Evaluación electrofisiológica**

Para el paradigma emocional se seleccionaron un conjunto de 210 fotografías del Sistema Internacional de Fotografías Afectivas (*International Affective Picture System, IAPS*) (Lang et al., 1999a), previamente estandarizadas en términos de las dimensiones de valencia y activación en una población mexicana (Castillo, Iglesias y Ostrosky, 2001). El IAPS se desarrolló para

proporcionar un conjunto de estímulos emocionales normativos para la investigación experimental de la emoción y la atención. Incluye 700 fotografías a color seleccionadas por su claridad de interpretación y por su facilidad y rapidez para comunicar su contenido emocional. Las fotografías se pueden clasificar dentro de cada una de las tres dimensiones de la emoción (valencia, activación y dominancia) y comprenden un amplio rango de categorías semánticas, como bebés, parejas románticas y eróticas, eventos deportivos, comida, escenas naturales, objetos domésticos, animales, armas, cementerios y cuerpos mutilados que varían en complejidad, color y composición. El desarrollo del IAPS cumple tres propósitos: proporciona un mejor control experimental en la selección de estímulos emocionales, facilita la comparación de resultados entre diferentes investigaciones y propicia la réplica de éstas últimas (Lang, Bradley y Cuthbert 1999).

PROCEDIMIENTO

El estudio se dividió en tres etapas. La primera etapa fue la de “**pre-tratamiento**”, que incluyó a la **Visita -1** en donde se realizó una evaluación de tamizaje para ver si el paciente cursaba por un episodio depresivo mayor con una gravedad de moderada a severa de acuerdo al HDSR (>18 puntos), en caso afirmativo el paciente era remitido al psiquiatra. La **Visita 0-I o Basal I (parte I)** consistió en la realización del diagnóstico psiquiátrico a través de la batería M.I.N.I. para verificar que el paciente cumplía con los criterios diagnósticos de TDM. En caso de cumplir con los criterios diagnósticos se les explicaba con detalle en qué consistía todo el estudio y se les pedía que firmaran una carta de consentimiento para participar en la investigación avalada por el Comité de Ética del Grupo Medico Carracci.

En la **Visita 0-II o Basal II** se llevaba a cabo la valoración neuropsicológica por medio de la batería *NEUROPSI: Atención y memoria*, la valoración electrofisiológica (PRE's asociados al procesamiento emocional y al *oddball* clásico).

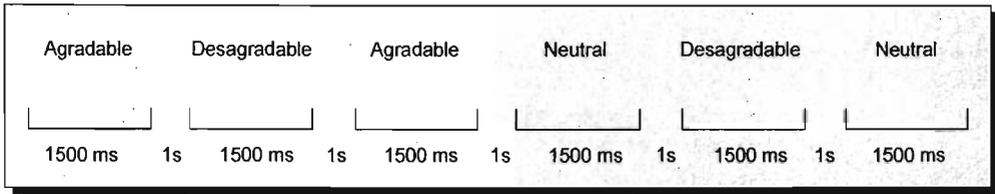
▪ **Evaluación Neuropsicológica**

El tiempo de la administración de la batería neuropsicológica *NEUROPSI: ATENCIÓN Y MEMORIA* fue alrededor de 45 minutos. Además de la evaluación neuropsicológica, se realizó una entrevista clínica estructurada que contiene datos personales y observaciones neurológicas y/o psiquiátricas en donde se registraron distintas variables como el nivel de ansiedad, inicio de la depresión, episodios anteriores, intentos de suicidios e historia de hospitalización para ser analizadas junto con los resultados de cada valoración.

▪ **Evaluación Electrofisiológica**

El paradigma emocional consistió en la presentación aleatoria de 210 fotografías divididas en estímulos agradables, desagradables y neutrales, agrupadas en 35 secuencias, cada una con seis imágenes presentadas al azar. Cada estímulo se presentó durante 1.5 segundos con un intervalo inter-estímulo de 1 segundo y un SOA total de 3 segundos (ver figura 7.1). Mientras que el paciente observaba las imágenes con y sin contenido emocional, se adquirió la actividad eléctrica cerebral para obtener los potenciales relacionados al procesamiento emocional. La tarea del sujeto consistió únicamente en observar las imágenes sin emitir ningún tipo de respuesta. Para que el paciente se familiarizara con el procedimiento, se presentó una fase de entrenamiento con 15 estímulos que no se incluyeron en la adquisición de los PRE.

Figura 7.1. Secuencia y tiempo de presentación de las imágenes con y sin contenido emocional.

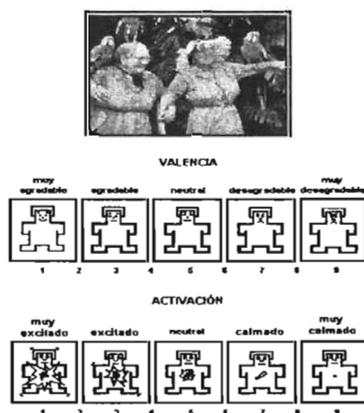


Después de adquirir la señal de EEG, los sujetos observaron los mismos 210 estímulos en un orden aleatorizado distinto con el fin de que calificaran cada fotografía de acuerdo a las dimensiones de valencia y activación a través de la Escala Manikin de Auto-Evaluación (*Self-Assessment Manikin*, SAM; Lang, 1980). El SAM es un instrumento de papel y lápiz que sirve para calificar las dimensiones de la emoción. Este instrumento consiste en figuras gráficas con distintas expresiones faciales de cada dimensión sobre una escala graduada. En la dimensión de valencia se representan nueve niveles (que va de muy agradable a muy desagradable) y nueve niveles para la dimensión de activación (cuyos polos van de muy excitado a muy calmado) (ver figura 7.2). A través del SAM se obtuvo la *apreciación cognitiva* de las imágenes presentadas durante el registro electrofisiológico.

La adquisición de la actividad continua del EEG y análisis de los datos electrofisiológicos se llevaron a cabo por medio del sistema de registro de Neuroscan (Herndon, VA, USA). La actividad eléctrica cerebral fue obtenida en 32 derivaciones monopares por medio de una gorra con electrodos (Electro-Cap International). Todos los electrodos fueron referidos a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados. Se colocaron electrodos adicionales para registrar los movimientos oculares verticales y horizontales (EOG) con el objetivo de ser utilizados para rechazar segmentos de EEG con artefacto de movimiento ocular. Las impedancias estuvieron por debajo de 5 K Ω . La señal se adquirió con un filtro pasa-alta 0.1 y con un filtro pasa-baja de

30 Hz. En cada ensayo se registraron 256 puntos de EEG digitalizado (12-bit de resolución) con una frecuencia de muestreo de 256 Hz. En total se promediaron segmentos de 1 segundo; un pre-estímulo de 100 milisegundos y un post-estímulo de 900 milisegundos fue obtenido para cada ensayo. El pre-estímulo se utilizó para corregir la línea base en el análisis fuera de línea. Cada segmento se inspeccionó en forma automática y visual para eliminar artefactos producidos por movimientos oculares y/o musculares.

Figura 7.2. Escala Manikin de Auto-Evaluación



Para obtener la apreciación cognitiva se presentó el formato del SAM para evaluar las dimensiones de valencia y activación de cada una de las fotografías. En la escala de valencia el 1 (figura sonriente) representa muy agradable y el 9 (figura disgustada) muy desagradable, mientras que en la escala de activación 1 (figura con una gran mancha) indica muy activado y 9 (figura sin mancha) muy calmado. El número 5 muestra una calificación neutral para ambas escalas.

La última visita de la etapa pre-tratamiento, se denominó **Visita 0 (parte II) o “basal II”** y fue en esta sesión en donde los pacientes iniciaban el tratamiento farmacológico con dosis de 20 mg/día de fluoxetina (PROZAC®). Sin embargo, aquellos pacientes que mostraban una

reducción del 30% de sus síntomas depresivos de acuerdo al HRSD sin haber tomado ningún tipo de medicamento, fueron excluidos del estudio.

La segunda etapa llamada “**tratamiento farmacológico**” duró seis semanas a partir de la administración del medicamento. Durante el tiempo total del tratamiento farmacológico, los pacientes tuvieron que asistir a un total de cuatro visitas con el médico psiquiatra con el objetivo de evaluar su condición médica general y su estado mental. Las visitas se organizaron de la siguiente manera: la **Visita 1** se realizó una semana después del inicio del fármaco o de la Visita 0-II; la **Visita 2** una semana después de la Visita 1; la **Visita 3** se llevo a cabo 15 días posteriores a la Visita 3; y la **Visita 4** se hizo 15 días después de la Visita 3. En cada una de estas visitas se aplicó la Escala de Depresión de Hamilton y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI). Durante las seis semanas cada paciente tomó un total de 42 cápsulas de fluoxetina. Un aspecto importante de consideración, es que si en Visita 2 el médico no observaba una mejoría en los síntomas del paciente, es decir una disminución del 30% en los puntajes en la Escala de Depresión de Hamilton, la dosis de fluoxetina se incrementó a 40 mg/día. Una vez transcurridas las seis semanas de tratamiento, en la **Visita 5**, se procedió a realizar la evaluación “**post-tratamiento**” en donde se volvió a efectuar la valoración neuropsicológica y electrofisiológica. El estudio tuvo una duración aproximada de dos meses por paciente.

El resumen del desarrollo de esta investigación se presenta en el siguiente cronograma:

	PRE-TRATAMIENTO			TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO				POST-TRATAMIENTO
	Visita -1 Tamizaje	Visita 0 (Parte I) Basal-I	Visita 0 (Parte II) Basal-II	Visita 1	Visita2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Datos generales	X							
Historia médica		X						
Consentimiento informado de participación	X							
Escala de Depresión de Hamilton	X		X	X	X	X	X	
M.I.N.I.		X						
Criterios de Inclusión/Exclusión		X						
Hoja de evolución		X	X	X	X	X		
Hoja de evolución y fin del estudio							X	
Evaluación Neuropsicológica <i>Neuropsi: Atención y Memoria</i>		X						X
Evaluación Electrofisiológica: <i>Potenciales Relacionados a Eventos</i>		X						X
Administración del medicamento			X					
Registro del medicamento			X	X	X	X	X	
Forma de Eventos Adversos				X	X	X	X	
Registro de enfermería		X	X	X	X	X	X	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

▪ Evaluación Neuropsicológica

Con los datos neuropsicológicos se obtuvo la estadística descriptiva de cada subprueba de la batería neuropsicológica. Se analizaron los puntajes que alcanzó cada uno de los sujetos en cada una de las pruebas administradas a través de un análisis de varianza ANOVA de una vía para comparar los cambios en el desempeño cognitivo en el grupo control y grupo con TDM

pretratamiento. Se realizó otro ANOVA de una vía para cada una de las subpruebas con el objetivo de evaluar los efectos del tratamiento comparando al grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico. Se estableció un nivel de significación de $p < 0.05$.

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal con el objetivo de explorar cuáles subpruebas neuropsicológicas de cada una de las evaluaciones del grupo con TDM predicen la puntuación del HRSD.

▪ **Evaluación Electrofisiológica**

Se obtuvieron los grandes promedios de los PRE asociados al procesamiento emocional. Se analizó la amplitud promedio bajo la curva del componente PPT en las tres condiciones emocionales en el grupo control y en el grupo con TDM pretratamiento. Para explorar si existieron efectos del tratamiento farmacológico sobre el procesamiento emocional, se realizaron ANOVAS de una vía en donde se comparó el grupo con TDM antes y después del tratamiento. Se realizaron ANOVAS de una vía para ver las diferencias del PPT entre condiciones en cada uno de los grupos.

VIII. RESULTADOS

EVALUACIÓN NEUROPSICOLOGÍA

En la tabla 8.1 se muestran las medias y desviaciones estándar de los puntajes obtenidos en la escala HRSD y en cada una de las subpruebas que evalúan los procesos de atención, funciones ejecutivas y memoria del grupo control y el grupo con TDM antes y después de seis semanas de tratamiento farmacológico con fluoxetina.

Tabla 8.1. Medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de las subpruebas de la batería neuropsicológica Neuropsi Atención y Memoria de cada grupo obtenidas en ambas evaluaciones.

	PRETRATAMIENTO		POSTRATAMIENTO	
	Control	TDM	Control	TDM
HRSD	1.43 (0.98)	25.00 (4.34)	1.25 (1.26)	6.66 (5.70)
ORIENTACIÓN				
Tiempo	4.00 (0.00)		4.00 (0.00)	3.67 (0.50)
Espacio	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)
Persona	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN				
Dígitos en progresión	6.00 (1.00)	5.80 (0.44)	6.25 (1.89)	5.67 (0.50)
Cubos en progresión	5.71 (0.76)	6.22 (0.83)	5.75 (0.96)	6.22 (0.83)
Detección de dígitos	9.29 (1.11)	8.67 (1.32)	9.75 (0.50)	9.00 (1.12)
Detección visual	22.00 (1.53)	20.33 (3.87)	21.25 (1.26)	21.00 (2.18)
Serie sucesivas	2.00 (1.29)	1.56 (1.42)	2.25 (1.50)	1.67 (1.36)
MEMORIA DE TRABAJO				
Dígitos en regresión	4.43 (0.79)	4.30 (0.82)	4.00 (0.82)	4.60 (1.07)
Cubos en regresión	5.43 (0.53)	5.44 (0.88)	5.25 (0.50)	5.67 (1.00)
MEMORIA Codificación				
Memoria verbal	8.71 (0.95)	8.00 (1.12)	9.00 (0.82)	8.67 (1.58)
Figura del Rey	34.57 (0.98)	32.11 (3.62)	34.50 (1.73)	32.00 (3.12)
Memoria lógica	12.07 (2.10)	10.61 (3.07)	11.62 (1.88)	11.72 (2.68)
Pares asociados	10.14 (1.95)	9.78 (1.92)	10.50 (1.29)	10.78 (1.98)
Caras	4.00 (0.00)	3.78 (0.44)	4.00 (0.00)	3.78 (0.67)
MEMORIA Evocación				
Memoria espontánea	10.00 (1.15)	8.11 (1.54)	9.75 (2.22)	10.11 (2.15)
Memoria por claves	10.71 (1.70)	8.11 (3.59)	10.25 (1.26)	10.33 (1.14)
Memoria de reconocimiento	11.71 (0.49)	11.22 (1.09)	10.75 (0.96)	11.11 (1.36)
Figura del Rey	27.00 (3.84)	20.83 (4.12)	27.75 (3.50)	25.05 (3.13)
Memoria lógica	11.57 (1.48)	10.28 (3.08)	12.00 (2.27)	11.50 (2.50)

Pares asociados	11.00 (1.15)	11.33 (1.18)	11.75 (0.50)	11.33 (1.66)
Nombres de caras	7.00 (1.53)	5.56 (2.45)	6.00 (1.83)	6.78 (1.39)
Identidad de caras	1.43 (0.53)	1.22 (0.67)	2.00 (0.00)	1.78 (0.44)
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Categorías	24.29 (0.76)	22.11 (2.32)	23.75 (1.26)	23.22 (2.54)
Fluidez semántica	28.71 (2.29)	26.22 (4.06)	27.50 (2.65)	27.33 (5.64)
Fluidez fonológica	18.29 (4.39)	17.11 (2.52)	15.25 (3.30)	18.11 (3.22)
Fluidez no verbal	16.00 (2.58)	18.78 (5.40)	20.75 (0.50)	20.56 (4.45)
Funciones motoras	19.29 (0.95)	17.67 (1.41)	19.50 (0.58)	18.67 (0.70)
Reacciones elección	2.00 (0.00)	1.44 (0.53)	1.75 (0.50)	1.89 (0.33)
Cambio posición de la mano derecha	1.86 (0.38)	0.89 (0.60)	2.00 (0.00)	1.56 (0.73)
Cambio posición de mano izquierda	1.86 (0.38)	1.67 (0.50)	1.75 (0.50)	1.22 (0.67)
Cambio total posición mano	3.71 (0.49)	2.56 (0.73)	3.75 (0.50)	2.78 (0.66)
Stroop tiempo	28.00 (6.93)	33.67 (7.25)	29.75 (5.56)	29.90 (5.06)
Stroop aciertos	34.29 (3.68)	34.44 (1.68)	36.00 (0.00)	35.78 (0.44)

¿Existen diferencias neuropsicológicas entre el grupo control y el grupo con TDM antes del tratamiento farmacológico?

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el total de atención y funciones ejecutivas y total de memoria, así como tampoco en el total de atención y memoria. Estos resultados indican que el desempeño global de los procesos de atención y memoria se encuentra en un rango normal, lo cual sugiere que en la depresión mayor no existen alteraciones cognoscitivas.

Sin embargo, al analizar y comparar cada una de las subpruebas entre ambos grupos, se encontró que los pacientes con TDM presentan puntajes más bajos en la ejecución en comparación al grupo control en las de evocación de la memoria verbal y no verbal, como lo muestran la memoria espontánea ($F_{(1,16)}=7.32$, $p<0.017$) y la evocación de la Figura del Rey ($F_{(1,16)}9.34$; $p<0.009$), así como también déficit en las funciones ejecutivas que incluyen a las pruebas de formación de categorías ($F_{(1,16)}=5.63$, $p<0.033$), funciones motoras total ($F_{(1,16)}=6.74$,

$p < 0.021$), reacciones de elección ($F_{(1,16)} = 7.66$, $p < 0.015$), cambios de posición de la mano derecha ($F_{(1,16)} = 13.80$, $p < 0.002$) y en cambio total de posición de la mano ($F_{(1,16)} = 13.10$, $p < 0.003$) (ver tabla 8.3). En el anexo se muestran los datos de todas las subpruebas del grupo control y del grupo con TDM antes y después del tratamiento (Tabla 8.2 y Anexo 1). Estos datos permiten aceptar la primera hipótesis en donde se esperaban diferencias en la atención, las funciones ejecutivas y la memoria entre el grupo control y el grupo con TDM pretratamiento. Las diferencias se restringieron a la evocación de la memoria verbal y no verbal y algunas subpruebas de las funciones ejecutivas.

Tabla 8.2. Subpruebas de memoria y funciones ejecutivas en donde existieron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con TDM antes del tratamiento farmacológico.

	PRETRATAMIENTO			
	Control	TDM	F	P
HRSD	1.43 (0.98)	25.00 (4.34)	1.77	0.000
MEMORIA Evocación				
Memoria espontánea	10.00 (1.15)	8.11 (1.54)	7.32	0.011
Figura del Rey	27.00 (3.84)	20.83 (4.12)	8.50	0.011
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Categorías	24.29 (0.76)	22.11 (2.32)	5.63	0.033
Funciones motoras	19.29 (0.95)	17.67 (1.41)	6.74	0.028
Reacciones elección	2.00 (0.00)	1.44 (0.53)	7.66	0.025
Cambio posición de la mano derecha	1.86 (0.38)	0.89 (0.60)	13.8	0.008
Cambio total posición mano	3.71 (0.49)	2.56 (0.73)	13.1	0.011

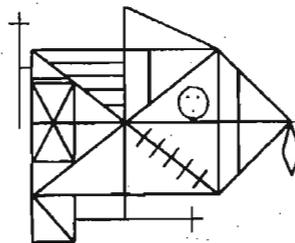
Tukey $p < 0.05$

Estas son las subpruebas neuropsicológicas donde se observó un deterioro en el grupo con TDM durante el episodio depresivo.

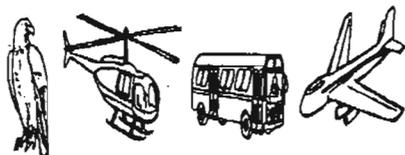
Memoria verbal -evocación libre-

Cara
Pera
Burro
Fresa
Pato
Ceja
Rana
Hombro
Cabra
Piña
Codo
Lima

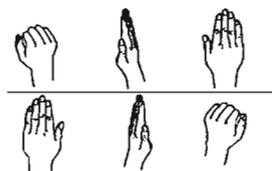
Memoria no verbal –evocación de la Figura del Rey-



Funciones ejecutivas -control atencional- Formación de categorías



Funciones ejecutivas –funciones motoras- Cambio de posición de la mano derecha y cambio total de posición de la mano



¿Existen diferencias en la ejecución neuropsicológica en los pacientes con TDM antes y después de seis semanas de tratamiento farmacológico?

Para evaluar si el tratamiento farmacológico tuvo efectos sobre el puntaje en el HRSD y en las subpruebas que presentaron un déficit antes de iniciar con el tratamiento, se compararon los datos de las dos evaluaciones sólo en el grupo con TDM (Tabla 8.3 y Anexo 2). Los pacientes mostraron una reducción de más del 50% de sus síntomas después de seis semanas de tratamiento ($F_{(1,16)}=65.94$, $p<0.000$). En cuanto al desempeño cognoscitivo, se observó que los puntajes obtenidos en las subpruebas que evalúan memoria y funciones ejecutivas mejoraron en la segunda evaluación, principalmente en la ejecución de las pruebas de memoria espontánea ($F_{(1,16)}=5.16$; $p<0.037$), en la evocación de la figura del Rey ($F_{(1,16)}=5.99$, $p<0.026$),

reacciones de elección ($F = 4.57$, $p < 0.048$) y cambio de posición de la mano derecha ($F_{(1,16)} = 4.50$, $p < 0.050$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la prueba de formación de categorías, funciones motoras y cambio total de posición de la mano. Además, se advirtió que después del tratamiento los pacientes tuvieron mejores puntajes en la prueba de identidad de caras ($F_{(1,16)} = 4.35$, $p < 0.05$; pretratamiento media=1.22 y postratamiento media=1.78) y en el número de aciertos de la lámina de interferencia de la prueba de Stroop ($F_{(1,16)} = 5.38$, $p < 0.034$; pretratamiento media=34.44 y postratamiento media= 35.78). Con lo anterior, se acepta la segunda hipótesis en donde se esperaban diferencias en la atención, las funciones ejecutivas y la memoria entre en el grupo con TDM pretratamiento y postratamiento. Después de seis semanas de tratamiento farmacológico la ejecución en las tareas de evocación de la memoria verbal y no verbal y algunas subpruebas de funciones ejecutivas mejoraron.

Tabla 8.3. Se muestran las subpruebas de memoria y funciones ejecutivas que fueron diferentes en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico.

	TDM Pretratamiento	TDM Postratamiento	F	P
HRSD	25.00 (4.34)	6.66 (5.70)	65.94	0.000
MEMORIA Evocación				
Memoria espontánea	8.11 (1.54)	10.11 (2.15)	5.16	0.026
Figura del Rey	20.83 (4.12)	25.05 (3.13)	5.99	0.019
Identidad de caras	1.22 (0.67)	1.78 (0.44)	4.34	0.050
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Categorías	22.11 (2.32)	23.22 (2.54)	0.94	ns
Funciones motoras	17.67 (1.41)	18.67 (0.70)	3.60	ns
Reacciones elección	1.44 (0.53)	1.89 (0.33)	4.57	0.050
Cambio posición de la mano derecha	0.89 (0.60)	1.56 (0.73)	4.59	0.050
Cambio total posición mano	2.56 (0.73)	2.78 (0.66)	0.33	ns
Stroop aciertos	34.44 (1.68)	35.78 (0.44)	5.38	0.030

Tukey $p < 0.05$

Para asegurar que los cambios observados en el grupo depresivo después del tratamiento no se debieran a un efecto de aprendizaje de la prueba, se hicieron comparaciones entre las dos evaluaciones en el grupo control. Los resultados mostraron que no existieron diferencias en la ejecución de la prueba, lo cual indica que en un intervalo de seis semanas la batería no es sensible a los efectos de aprendizaje. Con este análisis, se asegura que los cambios en la evocación de la información y en las funciones ejecutivas son producto de los efectos del fármaco. Las medias y desviaciones estándar se muestran en el anexo (Anexo 3).

EVALUACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA

¿Existe un sesgo en la apreciación cognitiva de los estímulos negativos en el TDM durante el episodio depresivo?

Se analizó la apreciación cognitiva de la valencia y activación que los sujetos con TDM reportaron verbalmente a través del SAM después de la adquisición de la actividad eléctrica cerebral ante los mismos estímulos pero en una secuencia de presentación distinta. Con el fin de asegurar que no existiera un sesgo en el juicio que emitieron los pacientes hacia los estímulos presentados, los datos de la valencia y activación fueron convertidos a puntajes Z para compararlos con los puntajes obtenidos previamente por Castillo-Parra, Iglesias y Ostrosky-Solís (2001). Se realizó un ANOVA de dos vías (MANOVA) en donde el factor intergrupos fue grupo (estandarización, TDM pretratamiento) y factor intragrupo condición (agradable, desagradable y neutral), que mostró un efecto principal sólo en el factor condición ($F_{(2,207)}=295.55, p<0.000$). La diferencia en condición indica que los estímulos agradables, desagradables y neutrales fueron distintos entre sí en cada grupo como se observa en la figura 8.1. Estos revelan que los pacientes con TDM, en comparación a sujetos sin alteraciones

neuropsiquiátricas, no presentan un sesgo en clasificar los estímulos agradables como desagradables o a sobrevaluar a los estímulos desagradables durante la fase aguda del episodio ni después de su recuperación (figura 8.1).

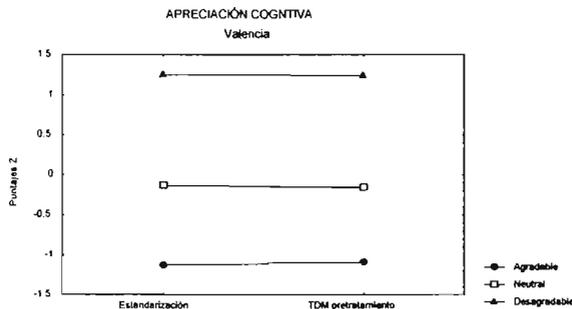


Figura 8.1. Se muestran los puntajes Z entre las tres condiciones en cada grupo. Se observan diferencias significativas entre los estímulos agradables, desagradables y neutrales en el grupo control y en el grupo con TDM pretratamiento.

¿Existen diferencias en la apreciación cognitiva de los estímulos agradables y desagradables en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico?

Una vez confirmado que no existía ningún sesgo en la apreciación cognitiva se compararon los datos obtenidos del SAM de los pacientes antes y después del tratamiento. El reporte verbal distinguió entre los tipos de estímulos tanto en la primera como en la segunda evaluación ($F_{(2,207)}=1351.58$, $p<0.000$) y se observó una interacción entre momento de evaluación y condición ($F_{(2,207)}=5.95$, $p<0.003$). Las pruebas a posteriori mostraron que en la primera evaluación existe una tendencia a que los pacientes evalúen de manera más extrema a los estímulos desagradables, la cual desaparece en la evaluación postratamiento ($p<0.029$) (Tabla 8.4 y figura 8.2).

Tabla 8.4. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones del SAM. En la escala de valencia va de agradable con un rango de 1 a 3, neutral de 4 a 6 y desagradable de 7 a 9. La escala de activación va de muy activado con rangos de 1 a 3, neutral de 4 a 5 y relajado de 7 a 9.

	TDM Pretratamiento		TDM postratamiento		P
	x	(d.e.)	x	(d.e.)	
Valencia					
Agradable	2.94	(0.58)	2.86	(0.62)	0.779
Neutral	4.91	(0.52)	5.02	(0.49)	0.479
Desagradable	7.90	(0.73)	7.70	(0.74)	0.029

Se señalan las diferencias significativas Tukey $p < 0.05$

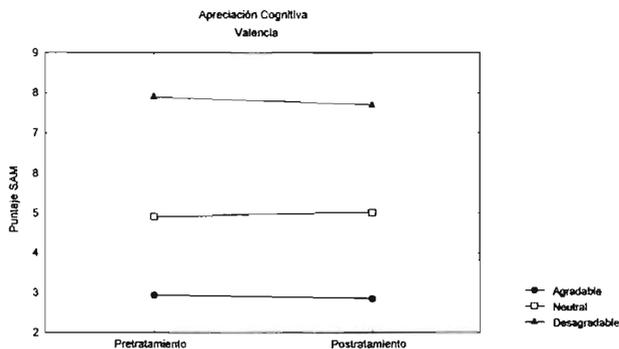


Figura 8.2. Se muestran valores del SAM de los estímulos en ambos momentos de la evaluación. La gráfica se muestra la dimensión de la valencia en donde existieron diferencias entre las evaluaciones en la condición desagradable entre las dos evaluaciones.

▪ Potenciales Relacionados a Eventos

Se obtuvieron los grandes promedios de los PRE generados ante los estímulos agradables, desagradables y neutrales en el grupo control (Anexo 4), en el grupo con TDM pretratamiento (Anexo 5) y en postratamiento (Anexo 6). La morfología de los potenciales incluyó una negatividad temprana, con un pico de latencia alrededor de los 200 ms (N200) localizado en zonas anteriores, deflexión positiva con un pico aproximadamente a los 250 ms (P250) en áreas posteriores, una negatividad con un pico a los 300 ms (N300) y, finalmente, se observó una onda positiva tardía (PPT) sostenida alrededor de los 450 y 750 ms distribuida a través de la corteza.

- **Potencial Positivo Tardío (PPT)**

Para determinar la ventana de análisis se aplicó un Análisis de Componentes Principales (ACP) que permite separar los componentes que se solapan (Van Boxtel, 1998). En el ACP, se examinaron estadísticamente los PRE para determinar la covarianza en la amplitud en los diferentes puntos a lo largo de la dimensión temporal. De los patrones de covarianza a lo largo del tiempo, sitios de registro y participantes, el ACP permite descomponer el conjunto de PRE promedio que se generaron en un número reducido de funciones que agrupa amplitudes en el tiempo (denominados componentes o factores), así cada factor representa una porción de la varianza global en el conjunto de los PRE. Cada componente o factor consiste en una covarianza (denominada pesos de componentes o factores) por cada punto del tiempo en las ondas promedio de los PRE, el peso indica el grado en el que cada factor está influyendo en ese punto del tiempo. Por lo tanto, el mayor peso indica los puntos en el tiempo en que el componente o factor fue más activo. Además de los pesos, se generan calificaciones de los factores o componentes. Estas calificaciones indican el grado en el que cada factor está presente en una onda determinada. Por lo que los factores que se extraen pueden ser utilizados para inferir diferencias en el procesamiento de información de la misma manera en la que se infieren cambios en la amplitud de los picos de PRE (Ostrosky-Solís, et al. 2004).

Utilizando los puntos en el tiempo de los PRE promedio de cada sujeto en las diferentes condiciones experimentales, se aplicó una rotación varimax a la solución de componentes principales. Se identificaron cuatro factores con un eigen valor igual o mayor de uno, los cuales juntos explicaron el 86.86% de la varianza. El factor 1 explicó el 31.79% de la varianza que se presentó entre los 750 y 900 ms, el factor 2 explicó el 20.48% de la varianza que se agrupó en una ventana de tiempo de 450 a 750 ms, el factor 3 explicó el 16.96% con una latencia de 320 a 450 ms y el factor 4 explicó el 17.90 de la variación en un rango de los 170 a los 320 ms (figura

8.3). Así, basándose en la literatura el factor 2 proporcionó la ventana de análisis del componente PPT, en el cual nos enfocaremos en la presente investigación.

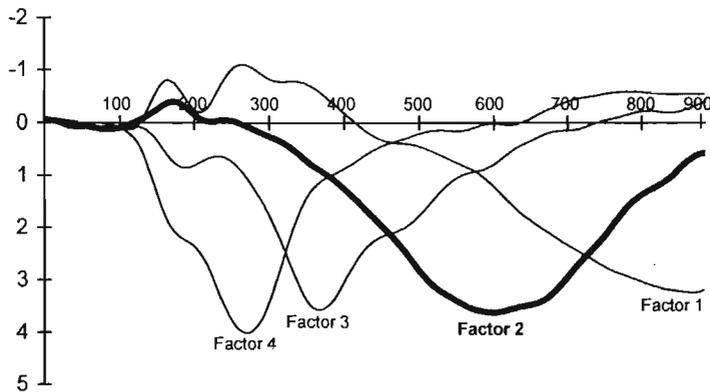


Figura 8.3. Factors loadings después de una rotación Varimax. El factor 2, el cual ha sido asociado con el componente PPT, se muestra en la línea negra gruesa con un intervalo de 450 a 750 ms.

¿Se genera el componente PPT ante los estímulos con contenido emocional en el grupo control y en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico?

Una vez que se obtuvo la ventana de análisis del PPT, se midió el área promedio de la amplitud bajo la curva en los PRE en las tres condiciones en cada uno de los grupos (figura 8.5). Se realizó un análisis de varianza de una vía en cada grupo para comparar la amplitud entre los estímulos agradables, desagradables y neutrales en cada una de las derivaciones. El análisis realizado en cada uno de los grupos por separado, mostró que los estímulos con contenido emocional generaron una mayor amplitud en comparación a los estímulos neutrales.

En el grupo control se encontraron diferencias significativas entre los estímulos neutrales en comparación a los estímulos con contenido emocional a través de toda la corteza. Entre los estímulos con contenido emocional, se observó que los estímulos desagradables, en

comparación a los estímulos agradables, generaron la mayor amplitud en regiones centrotemporoparietales del hemisferio derecho (C4, T4, Tp8, Cp4, P4) y en la región Cpz (figura Anexo 4 y tabla 8.5).

Tabla 8.5. Derivaciones en donde se encontraron diferencias de amplitud en el componente PPT entre los estímulos agradables y desagradables en el grupo control.

Derivación	Agradable		Desagradable		F	P
	Media	D.E.	Media	D.E.		
C4	4.183	2.162	6.607	1.748	6.844	0.019
T4	1.569	2.014	3.618	1.264	6.684	0.020
P3	3.810	1.600	5.393	1.567	4.502	0.050
P4	3.476	1.796	6.258	1.366	13.677	0.002
T6	0.830	1.557	2.815	1.266	8.805	0.009
Cpz	4.860	2.032	7.184	1.874	6.359	0.023
Cp4	4.501	1.882	7.333	1.775	10.784	0.005
Tp8	1.495	2.177	3.560	1.069	6.521	0.021
Ft8	1.543	1.947	3.338	1.275	5.359	0.034

En el grupo con TDM pretratamiento, al igual que en el grupo control, se observó una mayor amplitud positiva en los potenciales generados ante los estímulos con contenido emocional en comparación al potencial de los estímulos neutrales. Sin embargo, y a diferencia del grupo control, no se encontraron diferencias entre el potencial generado ante los estímulos agradables y los estímulos desagradables en ninguna derivación (Anexo 5). Por último, en el grupo con TDM postratamiento se observaron diferencias entre el agradable y desagradable en regiones centroparietales en Cz, C4, P3, Pz, P4 y Cpz, (Anexo 6). Al no encontrar diferencias en ninguna de las condiciones emocionales entre el grupo control y el grupo con TDM antes del tratamiento, se rechaza la hipótesis en donde se esperaba que efectivamente existieran diferencias en la amplitud del componente PPT ante los estímulos agradables y/o desagradables.

Tabla 8.6. Derivaciones en donde se encontraron diferencias de amplitud en el componente PPT entre los estímulos agradables y desagradables en el grupo TDM postratamiento.

Derivación	Agradable		Desagradable		F	P
	Media	D.E.	Media	D.E.		
Cz	3.191	1.888	5.704	2.925	4.698	0.046
C4	2.956	1.867	5.903	2.713	7.208	0.016
P3	1.056	1.285	3.575	3.210	4.777	0.044
Pz	2.064	0.921	4.592	2.849	6.418	0.022
P4	1.105	1.292	3.641	2.502	7.300	0.016
Cpz	2.695	1.226	5.370	2.843	6.720	0.020

POTENCIAL POSITIVO TARDÍO

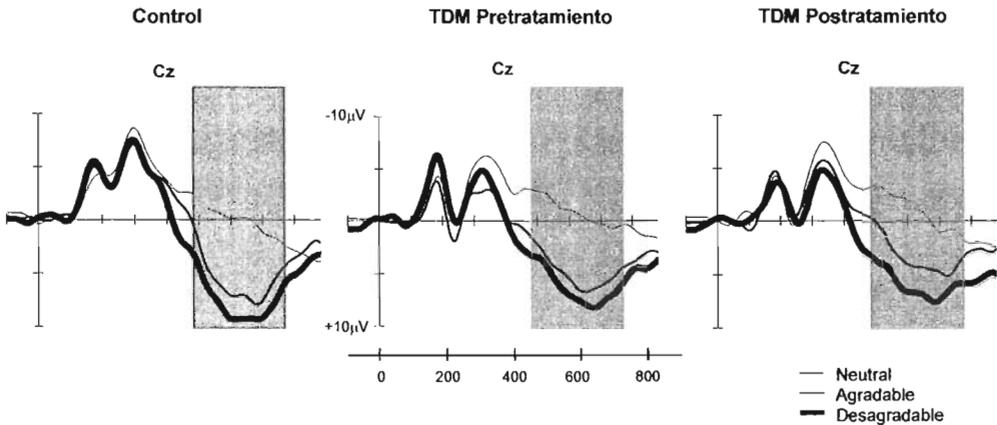


Figura 8.5. Ejemplo de los PRE generados en cada grupo durante la tarea emocional. El cuadro gris muestra la ventana de tiempo del componente PPT que fue analizado en cada grupo.

¿Existieron diferencias en el componente PPT en el grupo con TDM antes y después del tratamiento farmacológico?

Al comparar la amplitud del componente PPT en el grupo con TDM antes y después del tratamiento, se observaron diferencias significativas sólo en el potencial generado ante la condición agradable en las derivaciones frontotemporales del hemisferio izquierdo (F7, F3, Ft7, T3 y Tp7), ya que después del tratamiento los pacientes mostraron una reducción en la

amplitud del componente PPT (Figura 8.6 y Anexo 7). No se encontraron diferencias significativas en las condiciones desagradables (Anexo 8). Por último, la hipótesis donde se esperaban diferencias en la amplitud del componente PPT generado ante las condiciones emocionales entre el grupo con TDM antes y después del tratamiento se acepta, ya que se encontró que el potencial generado ante los estímulos agradables es distinto entre los dos momentos de evaluación.

En resumen, el paradigma emocional empleado fue sensible para generar el componente PPT en el grupo control y el grupo con depresión sólo ante los estímulos con contenido emocional que fueron distintos del potencial de los estímulos neutrales. En cuanto a los estímulos emocionales, en todos los grupos se observó que en la mayoría de derivaciones la amplitud de los estímulos agradables y desagradables fue semejante. Sin embargo, para el grupo control estas diferencias se presentaron en regiones centro-temporo-parietales del hemisferio derecho y en la zona centroparietal, que coincide con algunas regiones centroparietales en donde también existieron diferencias entre estas dos condiciones en el grupo con TDM postratamiento. Al comparar las condiciones entre grupos se observó que sólo en la condición agradable existió una reducción en la amplitud del PPT en el grupo con TDM postratamiento en comparación a los dos grupos, principalmente con el grupo control en regiones frontales, temporales, centrales y parietales mediales y del hemisferio izquierdo. Con el tratamiento, estas diferencias de amplitud se restringieron a regiones frontotemporales del hemisferio izquierdo.

POTENCIAL POSITIVO TARDÍO

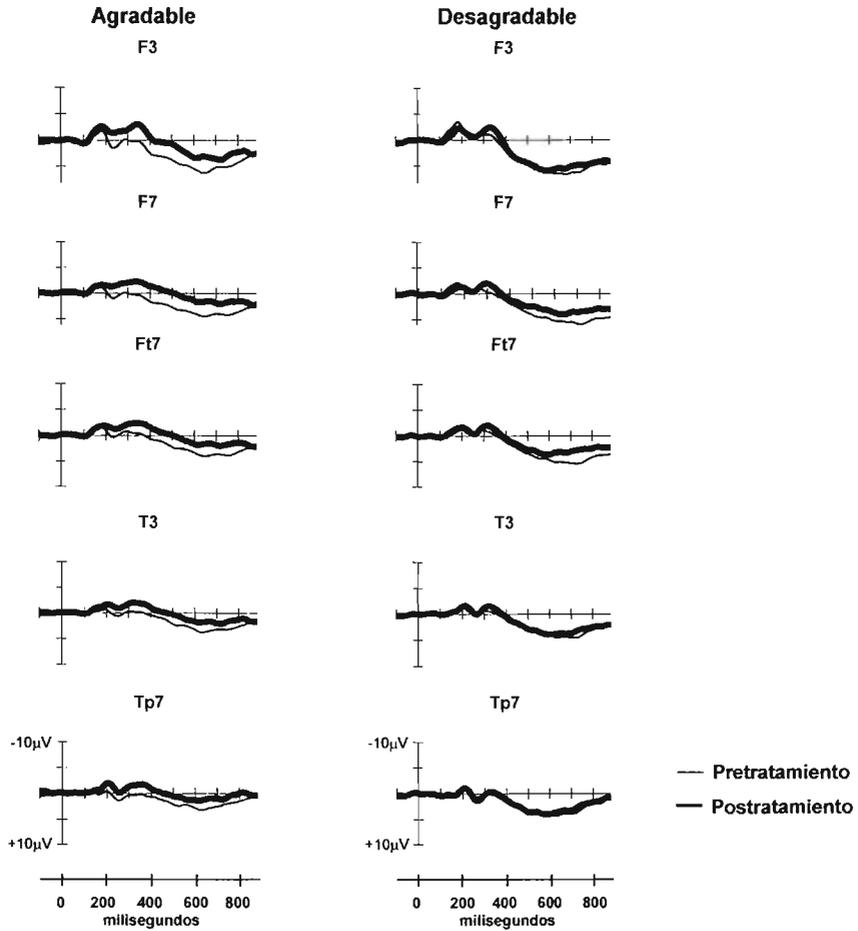


Figura 8.6. Se presentan las derivaciones en donde se observaron las diferencias significativas en la amplitud de los PRE ante los estímulos agradables (columna izquierda) y los estímulos desagradables (columna derecha) después del tratamiento farmacológico.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo de la presente investigación fue evaluar los procesos cognitivos de atención, funciones ejecutivas y memoria, así como del procesamiento emocional en un grupo de pacientes jóvenes con TDM antes y después del tratamiento farmacológico con fluoxetina.

En este estudio los resultados neuropsicológicos mostraron que existe un deterioro en el desempeño de procesos de memoria y de funciones ejecutivas en el grupo con TDM durante el episodio depresivo en comparación al grupo control. Los déficits de memoria se restringieron al proceso de evocación espontánea del material verbal (lista de palabras) y evocación visoespacial (Figura del Rey), mientras que las alteraciones de las funciones ejecutivas se presentaron en la tarea de formación de categorías (control atencional) y en las subpruebas de reacción de elección, cambio de posición de la mano derecha y cambio total de posición de la mano (funciones motoras). Estos datos concuerdan con los hallazgos de otros estudios en donde se ha encontrado que los pacientes con TDM tienen alteraciones en la evocación de la memoria verbal (Chanon et al., 1993a,b; Schatzberg et al., 2000) y en funciones ejecutivas (Chanon et al., 1993a,b; Fossati et al., 1999; Harvey et al., 2004).

Las alteraciones en las funciones tanto de evocación de la memoria verbal y visoespacial, así como de las funciones ejecutivas pueden tener su explicación en el funcionamiento de la corteza prefrontal. Diversos estudios han demostrado que la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) participa en diversas funciones cognoscitivas, entre ellas, la evocación libre de la información (Janowsky, Shimamura y Squire, 1989), en las funciones ejecutivas (Elliot, 1998) y en la programación motora (Cummings, 1993). La CPDL participa activamente en la capacidad de planear y organizar una conducta, la inhibición de conductas inapropiadas para la realización

de una tarea y el mantenimiento de un pensamiento flexible durante la resolución de problemas. Todos estos aspectos de las funciones ejecutivas mantienen una fuerte relación con la atención, y por lo tanto, ha sido también denominados como aspectos de alto orden de la atención o control atencional (Sohlberg y Mateer, 1989). El control atencional es la capacidad de cambiar de foco de atención y requiere de la flexibilidad del pensamiento de una persona al realizar una tarea, se evalúa a través de pruebas como la formación de categorías, fluidez verbal y Prueba de Stroop y, también involucra la participación de la corteza del cíngulo anterior (Mirsky et al., 1995).

En el TDM existe evidencia de una hipoperfusión de la CPDL que se asocia con una pobre ejecución en tareas que evalúan aspectos de memoria y funciones ejecutivas, sobre todo en aquellas que requieren de un mayor esfuerzo mental (Hartlage et al., 1993), como sucede, por ejemplo, en el caso de la evocación espontánea y de la formación de categorías. En este trastorno también se presenta una hipoperfusión de la región dorsal del cíngulo anterior que se relaciona con el deterioro en la modulación de la atención o funciones ejecutivas y con el monitoreo de competencia entre varias opciones de respuestas. Por lo anterior, en la depresión existe una falla para localizar las fuentes mentales que se requieren para cambiar el foco de atención (Thomas et al., 1998), un deterioro en los procesos inhibitorios (Harvey et al., 2004; Schatzberg et al., 2000) y alteraciones en la integración compleja de formación de conceptos, flexibilidad cognitiva e iniciación (Fossati et al., 1999).

Las alteraciones de memoria y, algún déficit de las funciones ejecutivas, disminuyeron después de seis semanas de tratamiento farmacológico. Al comparar la ejecución de los pacientes antes y después del tratamiento se observaron un mayor puntaje en el desempeño de la evocación espontánea de la memoria verbal y visoespacial, en las funciones motoras que

incluyeron reacciones de elección y cambio de posición de la mano derecha. Sin embargo, a pesar que el desempeño mejoró después del tratamiento farmacológico, no se encontró una mejoría significativa en la subprueba de formación de categorías de las funciones ejecutivas. Estos datos sugieren que el intervalo de seis semanas con tratamiento farmacológico no sólo tiene efectos en la mejoría de los síntomas depresivos sino también en la mayoría de los procesos de memoria y funciones ejecutivas, lo que apoya a la idea de que los trastornos en las funciones cognitivas se revierten después del tratamiento exitoso con antidepresivos (Cohen et al., 1981; Dunkin et al., 2000). Sin embargo, las tareas que miden control atencional, como la formación de categorías, no mostraron una mejoría lo que indica que las tareas que requieren de la capacidad de cambiar de foco de atención y una flexibilidad de pensamiento no se recuperan del todo a las seis semanas de tratamiento.

Por otra parte, se evaluó el procesamiento emocional a través del reporte verbal de los sujetos y del registro de la actividad eléctrica cerebral que se genera ante la presentación aleatoria de un conjunto de fotografías con contenido emocional agradable y desagradable y estímulos neutrales.

Los datos obtenidos del reporte verbal de los sujetos por medio de los puntajes en la escala de SAM mostraron que los pacientes con TDM, tanto en la etapa de pretratamiento como en la de postratamiento, fueron capaces de distinguir entre los estímulos agradables, desagradables y neutrales, lo que revela que los pacientes con TDM no presentan un sesgo para clasificar los estímulos agradables como desagradables durante la fase aguda del episodio ni después de su recuperación. Al comparar la apreciación cognitiva antes y después del tratamiento se encontró que los pacientes tienden a evaluar de manera más extrema a los estímulos desagradables, lo cual desaparece después de seis semanas. Estos resultados

podrían apoyar la teoría cognitiva que sugiere que durante el episodio depresivo los pacientes presentan una hipersensibilidad ante los eventos negativos, los cuales pueden inducir y activar un esquema cognitivo que produce las ideas pesimistas. Estos pensamientos, cuando perduran por un tiempo prolongado, pueden incrementar la tristeza y conducir a la consolidación de estados depresivos (Deldin et al., 2001; Teasdale y Barnard, 1993). La disminución en la evaluación extrema de los estímulos desagradables después del tratamiento va de acuerdo con la idea de que los sesgos negativos desaparecen después de la remisión de los síntomas (Blackburn et al., 1990; Seligman et al. 1988).

En cuanto a los PRE, los resultados demostraron que el paradigma emocional empleado fue sensible para generar el componente PPT en el grupo control y en el grupo con depresión a través de toda la corteza ante los estímulos con contenido emocional. En el grupo control se observó que en regiones centroparietales se observaron diferencias entre la condición agradable y desagradable, lo cual no se observó en el grupo con TDM durante el episodio depresivo aunque se generara el componente PPT. Estos datos sugieren que si el componente PPT es un índice del procesamiento selectivo que refleja la activación de los circuitos motivacionales cerebrales (Cuthbert et al., 2000) y/o el reclutamiento de procesos atencionales selectivos para la información emocional (Schupp et al., 2000), en la depresión la activación de los circuitos motivacionales apetitivo y aversivo reclutan la misma cantidad de fuentes atencionales lo que produce que los estímulos agradables y desagradables sean procesados de la misma manera.

Después de seis semanas con tratamiento farmacológico, se detectaron diferencias significativas únicamente en la amplitud del componente PPT generado sólo ante los estímulos agradables y no ante los estímulos desagradables. Se encontró que en las regiones

frontotemporales la condición agradable disminuye su amplitud que da una diferencia entre el componente PPT de los estímulos agradables y desagradables. En conclusión, los datos electrofisiológicos indican que los pacientes con TDM durante el episodio depresivo presentan una hiposensibilidad para procesar los estímulos placenteros (Nandrino et al. 2004; Sloan et al. 2001), que podrían explicar el inicio de la consolidación de los estados depresivos y/o el riesgo de recaída (Nandrino et al. 2004) y convertirse en una característica observada en pacientes jóvenes depresivos (Gencoz et al., 2001). La hipoactivación de la CPDL izquierda en estos pacientes, refleja un funcionamiento inadecuado del sistema motivacional apetitivo, el cual según algunos estudios se representa en la corteza prefrontal izquierda (Davidson et al., 2002). Esto podría explicar por qué los pacientes muestran una falta de intención para acercarse e interactuar con otras personas, así como también podría producir una falla para evaluar en términos de recompensa los estímulos ambientales que se encuentran a su alrededor.

Un punto importante que se debe de enfatizar es que el sesgo a sobrevaluar los estímulos desagradables sólo se observó en la apreciación cognitiva, pero en los PRE fue evidente que el procesamiento emocional positivo es el que se encuentra afectado. Estos datos demuestran que para el estudio integral de la emoción es de suma importancia contar con indicadores, tanto conductuales como objetivos, que permitan evaluar el procesamiento cerebral de la información y compararla con la conducta, ya que en muchos desordenes neuropsiquiátricos o procesos demenciales, se debe de identificar si el déficit conductual y/o cognitivo se debe al procesamiento de la información o a la evocación de la información.

Surge la interrogante de: ¿cuál es la relación entre los hallazgos neuropsicológicos y los electrofisiológicos? Anatómicamente, los datos conducen a la evidencia de un trastorno en la corteza prefrontal izquierda y sus conexiones con el cíngulo anterior y ganglios basales.

Funcionalmente, la alteración para localizar las fuentes mentales que se requieren para cambiar el foco de atención, el deterioro de los procesos inhibitorios y la falta de flexibilidad de pensamiento podrían ocasionar que exista una incapacidad de distintas redes neuronales para inhibir distintos tipos de estímulos con diferentes valencias para ser categorizados adecuadamente ocasionando que un estímulo agradable reclute la misma cantidad de fuentes atencionales que requieren los estímulos desagradables. La falta de flexibilidad de pensamiento de los pacientes refleja el por qué estos sujetos presentan una consistencia en evaluarse a sí mismos y a los demás de manera negativa y no puedan ver el mundo de otra manera. Los efectos positivos del tratamiento farmacológico, tanto en la evaluación neuropsicológica como en el procesamiento emocional, podrían deberse a que el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (fluoxetina) regula las vías de la 5-HT que se originan en el tallo cerebral y se proyectan a distintas regiones cerebrales, como a la corteza prefrontal.

En conclusión, los resultados en este estudio mostraron que existen problemas en memoria, en funciones ejecutivas y en el procesamiento emocional de estímulos positivos en un grupo de pacientes depresivos jóvenes que se revierten después de un periodo breve de tratamiento farmacológico. Los datos neuropsicológicos y electrofisiológicos de esta investigación apuntan a un déficit en el funcionamiento de la región prefrontal y sus conexiones con el cíngulo anterior y ganglios basales, lo que provoca un déficit en la cantidad de fuentes atencionales, una falta de inhibición y de flexibilidad mental. Un punto importante de los hallazgos electrofisiológicos es la hiposensibilidad hacia los estímulos agradables. Esto sugiere que en las terapias de corte cognitivo-conductual se enfatice la importancia de trabajar con las emociones positivas tratando de que los pacientes sean capaces de apreciar y valorar los estímulos que pueden causar placer en su entorno y no sólo dedicar la terapia a intentar que los pacientes inhiban los pensamientos negativos.

Así, los resultados de este trabajo muestran cómo la conjunción de la evaluación neuropsicológica y electrofisiológica en el TDM ayuda a contar con criterios objetivos y, esto a su vez, ayudará a la implementación de programas de diagnóstico y tratamiento más eficientes.

Es importante hacer hincapié en la limitación del presente estudio, ya que existieron variables que pueden estar afectando los resultados, como el tamaño de la muestra y la falta de un grupo de pacientes depresivos a los cuales se les administrara un placebo para asegurar que realmente el medicamento fue el que originó la mejoría en las funciones cognitivas y en el procesamiento emocional positivo, siendo importante estudios de neuroimagen como el TEP o SPECT para corroborar las alteraciones funcionales en las regiones frontales. Además, los resultados electrofisiológicos no pueden ser corroborados con otros estudios ya que no existen antecedentes que ayuden a explicar detalladamente el por qué de los cambios en el procesamiento emocional positivo.

X. REFERENCIAS

- Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Larson, C.L., Oakes, T.R., Lindgren, K.A., Holden, J.E., Perlman, S.B., Turski, P.A., Krahn, D.D., Benca, R.M. & Davidson, R.J. (1998). Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 9, 3301-3307.
- Alloy, L., Abramson, L., Whitehouse, W., Hogan, M., Tashman, N., Steinberg, D., Rose, D. & Donovan, P. (1999). Depressogenic cognitive styles: predictive validity, information processing, and personality characteristics, and development origins. *Behaviour Research and Therapy*, 37, 503-531.
- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV. Washington, DC; 1994.
- Ardila, A. & Ostrosky-Solis, F. (1991). *Diagnóstico del daño cerebral. Enfoque neuropsicológico*. México: Trillas.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York: Academic Press.
- Austin, M., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eysers, K., Milic, M. & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: A distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29, 73-85.
- Baddeley, A.D. (1990). *Human memory: Theory and practice*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.

- Baddeley, A.D. (1998). Recent developments in working memory. *Cognitive Neuroscience*, 8, 234-238.
- Baker, S.C., Frith, C.D. & Dolan, R.J. (1997). The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychological Medicine*, 27, 565-578.
- Bench, C.J., Frackowiak, R.S. & Dolan, R.J. (1995). Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological Medicine*, 25, 247-261.
- Beninger, R.J. (2002). Neuroimagen funcional y estructural del cerebro sano y enfermo. En T. Palomo, R. Beninger, M.A. Jiménez-Arriero, E. Huertas & T. Archer (Eds.), *Neuroimagen en Psiquiatría*. (pp. 19-38). Madrid: CYM.
- Blackburn, I.M., Roxborough, H.M., Muir, W.J., Glabus, M. & Blackwood, D.H. (1990). Perceptual and physiological dysfunction in depression. *Psychological Medicine*, 20, 95-103.
- Blier, P. & de Montigny, C. (1999). Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21, 170-178.
- Bowley, M.P., Drevets, W.C., Öngür, D. & Price, J.L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 404-412.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L.H. & Charney, D.S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-279.
- Brody, A.L., Saxena, S., Mandelkern, M.A., Fairbanks, L.A., Ho, M.L. & Baxter, L.R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorders. *Biological Psychiatry*, 50, 171-178.

- Brody, A.L., Saxena, S., Silverman, D.H., Alborzian, S., Fairbanks, L.A., Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Maidment, K. & Baxter, L.R. Jr. (1999). Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research*, 91, 127-139.
- Buchsbaum, M.S., Wu, J., Siegel, B.V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L. & Reynolds, C. (1997). Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biological Psychiatry*, 41, 15–22.
- Cacioppo, J.T., Crites, S.L. Jr., Berntson, G.G. & Coles, M. G. H. (1993). If attitudes affect how stimuli are processed, should they not affect the event-related brain potential? *Psychological Science*, 4, 108-112.
- Cacioppo, J. T. & Bernston, G. G. (1994) Relationships between attitudes and evaluative space: A critical review with emphasis on the separability of positive and negative substrates. *Psychological Bulletin*, 115, 401-423.
- Cacioppo, J.T., Crites, S.L. & Gardner, W.L. (1996). Attitudes to the right: Evaluative processing is associated with lateralized late positive event-related brain potentials. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 22, 1205-1219.
- Caramazza, A., Hillis, A.E., Rapp, B.C. & Romani, C. (1990). The multiple semantics hypothesis: Multiple confusions? *Cognitive Neuropsychology*, 7, 161-189.
- Castillo-Parra, G., Iglesias de Jesús, A. & Ostrosky, F. (2002). Valencia, Activación y Tiempos de Reacción ante Estímulos Visuales con Contenido Emocional: Un estudio en Población Mexicana. *Revista Mexicana de Psicología*, 19, 167-176.
- Channon, S., Baker, J.E. & Robertson, M.M. (1993a). Effects of structure and clustering on recall and recognition memory in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 323-326.

- Channon, S., Baker, J.E. & Robertson, M.M. (1993b). Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychological Medicine*, 23, 87-91.
- Codispoti, M., Bradley, M.M. & Lang, P.J. (2001). Affective reactions to briefly presented pictures. *Psychophysiology*, 38, 474-478.
- Coffey, C.E., Wilkinson, W.E., Weiner, R.D., Parashos, I.A. & Djang, W.T. (1993). Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 50, 7-16.
- Cohen, R., Weingartner, H., Smallberg, S., Pickar, D. & Murphy, D. (1982). Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 593-598.
- Crites, S. L. & Cacioppo, J. T. (1996) Electrocortical differentiation of evaluative and non-evaluative categorizations. *Psychological Science*, 7, 318-321.
- Cummings, J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- Cuthbert, B.N., Schupp, H.T., Bradley, M.M., Birbaumer, N. & Lang, P.J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52, 95-111.
- Damasio, A. R. (1994) *Descartes's error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Avon Books.
- Damasio, A. R. (2000). A second chance for emotion. En R. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Emotion*. (pp. 12-23). New York: Oxford University Press.
- Davidson, R.J., Jackson, D.C. & Larson, C.L. (2000). Human electroencephalography. En J.T. Cacioppo, G.G. Bernston & L.G. Tassinaty (Eds.), *Principles of Psychophysiology*. (pp. 27-52). New York: Cambridge University Press.

- Davidson, R.J. (1994). Asymmetric brain function, affective style and psychopathology: The role of early experience and plasticity. *Developmental Psychopathology*, 6, 741-758.
- Davidson, R.J. (2000). The neuroscience of affective style. En M.S. Gazzaniga (Ed.), *The New Cognitive Neuroscience*. (pp.16-24) 2nd edición. Cambridge, Mass: Bradford Books.
- Davidson, R.J. & Sutton, S.K. (1995). Affective neuroscience: The emergence of a discipline. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 217-224.
- Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B. & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574.
- Debener, S., Beauducel, A., Nessler, D., Brocke, B., Heilemann, H. & Kayser J. (2000). Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*, 41, 31-37.
- Deldin, P.J., Deveney, C.M., Kim, A.S., Casas, B.R. & Best, J.L. (2001). A slow wave investigation of working memory biases in mood disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 267-281.
- Delgado-Losada, M.L., Rodríguez-Aizcorbe, J.R. & Fernández-Guinea, S. (2001). Aspectos de la neuropsicología forense en el envejecimiento y en las demencias. *Revista de Neurología*, 32, 778-782.
- Devinsky, O., Morrell, M.J. & Vogt, B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118, 279-306.
- Donchin, E. & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357-427.

- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R. Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827.
- Drevets, W.C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T. & Raichle, M.E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience*, 12, 3628-3641.
- Duman, R.S., Heninger, G.R. & Nestler, E.J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry*, 54, 597-606.
- Duman, R.S., Malberg, J. & Thome, J. (1999). Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 46, 1181-1191.
- Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S. & D'Sa, C. (2000). Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 732-739.
- Dunkin, J.J., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Kasl-Godley, J.E., Abrams, M. & Rosenberg-Thompson, S. (2000). Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 60, 13-23.
- Elliot, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 447-454.
- Emery, N.J., Capitanio, J.P., Mason, W.A., Machado, C.J., Mendoza, S.P. & Amaral, D.G. (2001). The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 115, 515-544.
- Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000; 28: 335-341.

- Fossati, P., Amar, G., Raoux, N., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89, 171-187.
- Fountoulakis, K.N., Iacovides, A., Gerasimou, G., Fotiou, F., Ioannidou, C., Bascialla, F., Grammaticos, P. & Kaprinis, G. (2004). The relationship of regional cerebral blood flow with subtypes of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 537– 546.
- Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31, 373-385.
- Gelenberg, A.J., Trivedi, M.H., Rush, A.J., Thase, M.E., Howland, R., Klein, D.N., Kornstein, S.G., Dunner, D.L., Markowitz, J.C., Hirschfeld, R.M., Keitner, G.I., Zajecka, J., Kocsis, J.H., Russell, J.M., Miller, I., Manber, R., Arnow, B., Rothbaum, B., Munsaka, M., Banks, P., Borian, F.E. & Keller, M.B. (2003). Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Biological Psychiatry*, 54, 806-817.
- Gencoz, T., Voelz, Z.R., Gencoz, F., Pettit, J.W. & Joiner, T.E. Jr. (2001). Specificity of information processing styles to depressive symptoms in youth psychiatric inpatients. *Journal of Abnormal Children Psychology*, 29, 255-262.
- Goleman, D. (1995). *Emotional intelligence*. New York: Bantam Books.
- Goodwin, G.M. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 115-122.
- Grant, M.M., Thase, M.E. & Sweeney, J.A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: Evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50, 35-43.

- Greenberg, B.D., Li, Q., Lucas, F.R., Hu, S., Sirota, L.A., Benjamin, J., Lesch, K.P., Hamer, D. & Murphy, D.L. (2000). Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 202-216.
- Greenwald, M. K., Cook, E. W. III, Lang, P. J. (1989). Affective judgment and psychophysiological response: Dimensional covariation in the evaluation of pictorial stimuli. *Journal of Psychophysiology*, 3: 51-64.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hartlage, S., Alloy, L.B., Vazquez, C. & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychological Bulletin*, 113, 247-278.
- Harvey, P.O., Le Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allilaire, J.F., Dubois, B. & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 567-576.
- Heller, W., Nitschke, J.B., Etienne, M.A. & Miller, G.A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 376-385.
- Iglesias de Jesús, A. (2003). Neurociencia afectiva: Perspectivas actuales en psicofisiología de la emoción. *Revista Mexicana de Psicología*, 20, 29-41.
- Ito, H., Kawashima, R., Awata, S., Ono, S., Sato, K., Goto, R., Koyama, M., Sato, M. & Fukuda, H. (1996). Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med*, 37, 410-414.
- Jacobs, B.L., van Praag, H. & Gage, F.H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, 5, 262-269.

- Johnson-Laird, P.N. & Oatley, K. (2000). Cognitive and social construction in emotions. En M. Lewis y J.M. Haviland-Jones (Eds.), *Handbook of Emotions*. 2nd edición. New York: Guilford Press.
- Just, N., Abramson, L. & Alloy, L. (2001). Remitted depression studies as tests of the cognitive vulnerability hypotheses of depression onset: a critique and conceptual analysis. *Clinical Psychology Review*, 21, 63–83.
- Kaplan, H.I. & Sadock, B.J. (2001). Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta. Psiquiatría Clínica. (pp. 593-656). 8^a ed. Madrid: Medica Panamericana.
- Kaufman, J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B. y Charney, D.S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 778-790.
- Kawasaki, H., Adolphs, R., Kaufman, O., Damasio, H., Damasio, A.R., Granner, M., Bakken, H., Hori, T., Howard, M.A. 3rd. & Adolphs, R. (2001). Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 15-16.
- Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., Arnow, B., Dunner, D.L., Gelenberg, A.J., Markowitz, J.C, Nemeroff, C.B., Russell, J.M., Thase, M.E., Trivedi, M.H. & Zajecka, J. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1462-1470.
- Kennedy, S.H., Evans, K.F., Krüger, S., Mayberg, H.S., Meyer, J.H., McCann, S., Arifuzzman, A.I., Houle, S. & Vaccarino, F.J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 899-905.

- Kling, A.S., Metter, E.J., Riege, W.H. & Kuhl, D.E. (1986). Comparison of PET measurement of local brain glucose metabolism and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *American Journal of Psychiatry*, 143, 175-180.
- Krishnan, K.R., McDonald, W., Escalona, P., Doraiswamy, P.M., Na, C., Husain, M.M., Figiel, G.S., Boyko, O.B., Ellinwood, E.H. & Nemeroff, C.B. (1992). MRI of the caudate nuclei in depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 553-557.
- Lane, R. D. (2000). Neuronal correlates of conscious emotional experience. En R. Lane y L. Nadel (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Emotion*. (pp.345-370). New York: Oxford University Press.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J. & Schwartz, G.E. (1997). Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia*, 35, 1437-1444.
- Lang, P.J. (1980). Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. En J. B. Sidowsky, J. H. Jonson, T. A., Williams (Eds.), *Technology in mental health care delivery systems*. (pp. 119-137). Ablex: Norwood, NJ.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N. (1997) Motivated attention: Affect, activation and action. En P. Lang, R. F. Simons y M. T. Balaban (Eds.), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes* (pp. 97-135). Mahwah, NJ: LEA.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1999a). *International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings*. Technical report A-4, The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., Cuthbert, B. N. (1999b). Motivated attention: Affect, activation and action. En P. Lang, R. F. Simons y M. T. Balaban (Eds.), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes* (pp. 97-135). Mahwah, NJ: LEA.

- Lazarus, R.S. (1991). Cognition and motivation in emotion. *American Psychologist*, 46, 352-367.
- LeDoux, J.E. (1996). *The Emotional Brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Touchstone/Simon & Schuster.
- Lesch, K.P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 29, 174-184.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- MacQueen, G.M., Galway, T.M., Hay, J., Young, L.T. & Joffe, R.T. (2002). Recollection memory deficits in patients with major depressive disorders predicted by past depression but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine*, 32, 251-258.
- Maestú, C., Gómez-Utrero, E., Piñeiro, R. & Sola, R. G. (1999). Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revista de Neurología*, 28: 1077-1090.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurin, R.K., McGinnis, S. & Jerabek, P.A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48, 830-843.
- Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W. & Wagner, H.N. Jr. (1994). Paralimbic hipoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 929-934.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L. & Fox, P.T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156, 675-689.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 9, 471-481.

- McEwen, B.S. (2000). Effects of adverse experiences brain structure and function. *Biological Psychiatry*, 48, 721–731
- Merriam, E., Thase, M., Haas, G., Keshavan, M. & Sweeney, J.A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin card sorting test performance. *American Journal of Psychiatry*, 156, 780-782.
- Mervaala, E., Fohr, J., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamaki, H., Karjalainen, A.K. & Lehtonen, J. (2000). Quantitative MMRI of the hippocampus and amygdala in severe depresión. *Psychological Medicine*, 30, 117-125.
- Mesulam, M.M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Miller, E.K. & Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Morihisa, J.M. (2002). *Avances en neuroimagen*. Barcelona: Ars Medica
- Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrín-Valero, C, Tirapu-Ustarroz, J. & Fernández-Guinea, S. (1998). Sobre la naturaleza, diagnóstico y tratamiento del síndrome posconmocional. *Revista de Neurología*, 27, 844-853.
- Nandrino, J.L., Pezard, L., Poste, A., Reveillere, C. & Beaune, D. (2002). Autobiographical memory in major depression: a comparison between first-episode and recurrent patients. *Psychopathology*, 35, 335-340.
- Nandrino, J.L., Dodin, V., Martin, P. & Henniaux, M. (2004). Emotional information processing in first and recurrent major depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*, 38: 475-484.

- Nemeroff, C.B. (2000). Neurobiología de la depresión. Investigación y Ciencia (edición española de Scientific American), Temas 22: 28-35.
- Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J. & Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34, 13-25.
- Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R.M. & Schlattmann, P. (2005). Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 129-135.
- Nurenberg, H.G., Thompson, P.M. & Hensley, P.L. (1999). Antidepressant medication changes in a clinical treatment setting: comparison of the effectiveness of SSRI. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 574–579.
- Öngür, D., Ferry, A.T. & Price, J.L. (2003). Architectonic Subdivision of the Human Orbital and Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460, 425–449.
- Ögür, D. & Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206-219.
- Öngür, D., Drevets, W.C. & Price, J.L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academic of Science of the USA*, 95, 13290-13295.
- Orozco, S. & Ehlers, C.L. (1998). Gender differences in electrophysiological responses to facial stimuli. *Biological Psychiatry*, 44, 281-289.
- Ortony, A., Clore, G.L. & Collins, A. (1998). *The Cognitive Structure of Emotions*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Osgood, C., Suci, G., & Tannenbaum, P. (1957). *The measurement of meaning*. Urbana: University of Illinois Press.
- Ostrosky-Solís, F. & Chayo-Dichi, R. (1997). Potenciales tardíos y funciones cognoscitivas. En F. Hernández Orozco, T. Flores, Y. Peñaloza. (Eds), *Registros Electrofisiológicos para el Diagnóstico de los Trastornos de la Comunicación Humana* (pp. 38-52) Secretaría de Salud.
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, M.E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D. (2003). *NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA 6 a 85 años*. México: American Book Store.
- Palomba, D., Angrilli, A. & Mini, A. (1997). Visual evoked potentials, Heart rate responses and memory to emotional pictorial stimuli. *International of Psychophysiology*, 27, 55-67.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.
- Paradiso, S., Greg, J.L., Michael, J.G. & Robinson, R.G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase or chronic unipolar depression. *Journal Nervous of Mental Disorders*, 185, 748-753.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R., Nitschke, J.B., Oakes, T.R., Larson, C.L., Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Koger, J.V., Benca, R.M. & Davidson, R.J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 405-415.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27, 1277-85.

- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L. & Stockmeier, C.A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45, 1085-1098.
- Reiman, E.M., Fosseiman, M., Fox, B. J. & Raichle, M.E. (1989). Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science*, 243, 1071-1074.
- Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Pantelis, C. & Phillips, J.G. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin*, 47, 297-310.
- Rose, D., Abramson, L., Hodulik, C., Halberstadt, L. & Leff, G. (1994). Heterogeneity of cognitive style among depressed inpatients. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 419-429.
- Salovey, E.M. & Mayer, J.D. (1989). Emotional intelligence. *Imagination, Cognition and Personality*, 9, 185-211.
- Sapolsky, R.M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48, 755-765.
- Schatzberg, A.F., Posener, J.A., DeBattista, C., Kalehzan, B.M., Rothschild, A.J. & Shear, P.K. (2000). Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1095-1100.
- Schultz, W., Apicella, P., Romo, R. & Scarnati, E. (1995). Context-dependent activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events. En J.C. Houk, J.L. Davis & D.G. Beiser (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia*. (pp. 11-28). Cambridge: MIT Press.
- Schupp, H.T., Cuthbert, B.N., Bradley, M.M., Cacioppo, J.T., Ito, T. & Lang, P.J. (2000). Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*, 37, 257-261.

- Schupp, H.T., Junghöfer, M., Weike, A.I. & Hamm, A.O. (2003). Emotional facilitation of sensory processing in the visual cortex. *Psychological Science*, 14, 7-13.
- Schupp, H.T., Ohman, A., Junghöfer, M., Weike, A.I., Stockburger, J. & Hamm, A.O. (2004). The facilitated processing of threatening faces: an ERP analysis. *Emotion*, 4, 189-200.
- Seligman, M.E., Castellon, C., Cacciola, J., Schulman, P., Luborsky, L., Ollove, M. & Downing, R. (1988). Explanatory style change during cognitive therapy for unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 13-18.
- Shah, P.J., Ebmeier, K.P., Glabus, M.F. & Goodwin, G.M. (1998). Cortical gray matter reductions associated with treatment resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry*, 172, 527-532.
- Shaver, P., Schwartz, J., Kirson, D. & O'Connor, C. (1987). Emotion knowledge: further exploration of a prototype approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 1061-1086.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H. & Kraemer, H.C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1516–1518.
- Shestyuk, A.Y., Deldin, P.J., Brand, J.E. & Deveney, C.M. (2005). Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression. *Biological Psychiatry*, 57, 1089-1096.
- Sloan, D.M., Strauss, M.E. & Wisner, K.L.. (2001). Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 488-493.
- Sobin, C. & Sackeim, H.A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17.

- Sohlberg, M.M. & Mateer, C.A. (1989). Training use of compensatory memory books: a three stage behavioral approach. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 11, 871-891.
- Stahl, S.M. (2002). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. 2ª ed. Barcelona: Ariel.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and brain*. Nueva York: Oxford University Press.
- Swaab, T., Brown, C. & Hagoort, P. (1997). Spoken sentence comprehension in aphasia: Event-related potential evidence for a lexical integration deficit. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 39-66.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A. & Kuper, D.J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48, 674-685.
- Teasdale, D. & Barnard, P.J. (1993). *Affect, cognition and change: a re-modelling depressive thought A heuristic outline*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Thomas, P., Goudemand, M. & Rousseaux, M. (1998). Divided attention in major depression. *Psychiatry Research*, 81, 309-322.
- Trichard, C., Martinot, J.L., Alagille, M., Masure, M.C., Hardy, P., Ginestet, D. & Feline, A. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*, 25, 79-85.
- Tulving, E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, 6, 67-80.
- Ban Boxel, G.J. (1998). Computacional and statistical methods for analyzing event-related potentials data. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers*, 30, 87-102.

- Veiel, H.O.F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 19, 587-603.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 11-20.
- Vogt, B. A. & Gabriel, M. (1993). *Neurobiology of cingulated cortex and limbic thalamus*. Boston: Birkhauser.
- World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L.R. (1985). Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 99, 22-34.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Medias y desviaciones estandar que obtuvieron los dos grupos en ambas evaluaciones en las subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria.

	PRETRATAMIENTO				POSTRATAMIENTO			
	Control	TDM	F	P	Control	TDM	F	P
HRSD	1.43 (0.98)	25.00 (4.34)	1.77	0.000	1.25 (1.26)	6.66 (5.70)	3.38	ns
ORIENTACION								
Tiempo	4.00 (0.00)	3.90 (0.33)	0.49	ns	4.00 (0.00)	3.67 (0.50)	1.69	ns
Espacio	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	0.00	ns	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	0.00	ns
Persona	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00	ns	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00	ns
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN								
Dígitos en progresión	6.00 (1.00)	5.80 (0.44)	0.36	ns	6.25 (1.89)	5.67 (0.50)	0.81	ns
Cubos en progresión	5.71 (0.76)	6.22 (0.83)	1.61	ns	5.75 (0.96)	6.22 (0.83)	1.81	ns
Detección de dígitos	9.29 (1.11)	8.67 (1.32)	0.63	ns	9.75 (0.50)	9.00 (1.12)	1.59	ns
Detección visual	22.00 (1.53)	20.33 (3.87)	1.18	ns	21.25 (1.26)	21.00 (2.18)	0.45	ns
Series sucesivas	2.00 (1.29)	1.56 (1.42)	0.41	ns	2.25 (1.50)	1.67 (1.36)	0.50	ns
MEMORIA DE TRABAJO								
Dígitos en regresión	4.43 (0.79)	4.30 (0.82)	0.25	ns	4.00 (0.82)	4.60 (1.07)	0.77	ns
Cubos en regresión	5.43 (0.53)	5.44 (0.88)	0.04	ns	5.25 (0.50)	5.67 (1.00)	0.60	ns
MEMORIA Codificación								
Memoria verbal	8.71 (0.95)	8.00 (1.12)	1.82	ns	9.00 (0.82)	8.67 (1.58)	0.15	ns
Figura del Rey	34.57 (0.98)	32.11 (3.62)	3.01	ns	34.50 (1.73)	32.00 (3.12)	2.18	ns
Memoria lógica	12.07 (2.10)	10.61 (3.07)	1.15	ns	11.62 (1.88)	11.72 (2.68)	0.00	ns
Pares asociados	10.14 (1.95)	9.78 (1.92)	0.14	ns	10.50 (1.29)	10.78 (1.98)	0.06	ns
Caras	4.00 (0.00)	3.78 (0.44)	3.04	Ns	4.00 (0.00)	3.78 (0.67)	0.43	ns
MEMORIA Evocación								
Memoria espontánea	10.00 (1.15)	8.11 (1.54)	7.32	0.011	9.75 (2.22)	10.11 (2.15)	0.08	ns
Memoria por claves	10.71 (1.70)	8.11 (3.59)	3.10	ns	10.25 (1.26)	10.33 (1.14)	0.01	ns
Memoria de reconocimiento	11.71 (0.49)	11.22 (1.09)	1.48	ns	10.75 (0.96)	11.11 (1.36)	0.23	ns
Figura del Rey	27.00 (3.84)	20.83 (4.12)	8.50	0.011	27.75 (3.50)	25.05 (3.13)	1.92	ns
Memoria lógica	11.57 (1.48)	10.28 (3.08)	1.73	ns	12.00 (2.27)	11.50 (2.50)	0.17	ns
Pares asociados	11.00 (1.15)	11.33 (1.18)	0.31	ns	11.75 (0.50)	11.33 (1.66)	0.23	ns
Nombres de caras	7.00 (1.53)	5.56 (2.45)	2.75	ns	6.00 (1.83)	6.78 (1.39)	0.72	ns
Identidad de caras	1.43 (0.53)	1.22 (0.67)	0.18	ns	2.00 (0.00)	1.78 (0.44)	1.97	ns
FUNCIONES EJECUTIVAS								
Categorías	24.29 (0.76)	22.11 (2.32)	5.63	0.033	23.75 (1.26)	23.22 (2.54)	0.15	ns
Fluidez semántica	28.71 (2.29)	26.22 (4.06)	2.10	ns	27.50 (2.65)	27.33 (5.64)	0.03	ns
Fluidez fonológica	18.29 (4.39)	17.11 (2.52)	0.46	ns	15.25 (3.30)	18.11 (3.22)	2.15	ns
Fluidez no verbal	16.00 (2.58)	18.78 (5.40)	1.55	ns	20.75 (0.50)	20.56 (4.45)	0.01	ns
Funciones motoras	19.29 (0.95)	17.67 (1.41)	6.74	0.028	19.50 (0.58)	18.67 (0.70)	4.23	ns
Reacciones elección	2.00 (0.00)	1.44 (0.53)	7.66	0.025	1.75 (0.50)	1.89 (0.33)	0.36	ns
Cambio posición de la mano derecha	1.86 (0.38)	0.89 (0.60)	13.8	0.008	2.00 (0.00)	1.56 (0.73)	1.43	ns
Cambio posición de mano izquierda	1.86 (0.38)	1.67 (0.50)	0.70	ns	1.75 (0.50)	1.22 (0.67)	1.97	ns
Cambio total posición mano	3.71 (0.49)	2.56 (0.73)	13.1	0.011	3.75 (0.50)	2.78 (0.66)	6.69	ns
Stroop tiempo	28.00 (6.93)	33.67 (7.25)	2.50	ns	29.75 (5.56)	29.90 (5.06)	0.00	ns
Stroop aciertos	34.29 (3.68)	34.44 (1.68)	0.01	ns	36.00 (0.00)	35.78 (0.44)	0.98	ns

Se señalan las diferencias significativas Tukey $p < 0.05$

Anexo 2. Medias y desviaciones estándar que obtuvo el grupo de TDM antes y después del tratamiento en las subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria.

	TDM Pretratamiento	TDM Postratamiento	F	P
HRSD	25.00 (4.34)	6.66 (5.70)	65.94	0.00
ORIENTACIÓN				
Tiempo	3.90 (0.33)	3.67 (0.50)	1.23	ns
Espacio	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	0.00	ns
Persona	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00	ns
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN				
Dígitos en progresión	5.80 (0.44)	5.67 (0.50)	0.25	ns
Cubos en progresión	6.22 (0.83)	6.22 (0.83)	0.00	ns
Detección de dígitos	8.67 (1.32)	9.00 (1.12)	0.90	ns
Detección visual	20.33 (3.87)	21.00 (2.18)	0.33	ns
Series sucesivas	1.56 (1.42)	1.67 (1.36)	0.03	ns
MEMORIA DE TRABAJO				
Dígitos en regresión	4.30 (0.82)	4.60 (1.07)	0.50	ns
Cubos en regresión	5.44 (0.88)	5.67 (1.00)	0.25	ns
MEMORIA Codificación				
Memoria verbal	8.00 (1.12)	8.67 (1.58)	1.07	ns
Figura del Rey	32.11 (3.62)	32.00 (3.12)	0.00	ns
Memoria lógica	10.61 (3.07)	11.72 (2.68)	0.66	ns
Pares asociados	9.78 (1.92)	10.78 (1.98)	1.18	ns
Caras	3.78 (0.44)	3.78 (0.67)	0.00	ns
MEMORIA Evocación				
Memoria espontánea	8.11 (1.54)	10.11 (2.15)	5.16	ns
Memoria claves	8.11 (3.59)	10.33 (1.14)	1.45	ns
Memoria reconocimiento	11.22 (1.09)	11.11 (1.36)	0.03	ns
Figura del Rey	20.83 (4.12)	25.05 (3.13)	5.99	ns
Memoria lógica	10.28 (3.08)	11.50 (2.50)	0.85	ns
Pares asociados	11.33 (1.18)	11.33 (1.66)	0.03	ns
Nombres de caras	5.56 (2.45)	6.78 (1.39)	1.68	ns
Identidad de caras	1.22 (0.67)	1.78 (0.44)	4.34	0.05
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Categorías	22.11 (2.32)	23.22 (2.54)	0.94	ns
Fluidez semántica	26.22 (4.06)	27.33 (5.64)	0.23	ns
Fluidez fonológica	17.11 (2.52)	18.11 (3.22)	0.54	ns
Fluidez no verbal	18.78 (5.40)	20.56 (4.45)	0.58	ns
Funciones motoras	17.67 (1.41)	18.67 (0.70)	3.60	ns
Reacciones elección	1.44 (0.53)	1.89 (0.33)	4.57	0.05
Cambio posición de la mano derecha	0.89 (0.60)	1.56 (0.73)	4.59	0.05
Cambio posición de mano izquierda	1.67 (0.50)	1.22 (0.67)	2.56	ns
Cambio total posición mano	2.56 (0.73)	2.78 (0.66)	0.33	ns
Stroop tiempo	33.67 (7.25)	29.90 (5.06)	1.64	ns
Stroop aciertos	34.44 (1.68)	35.78 (0.44)	5.38	0.03

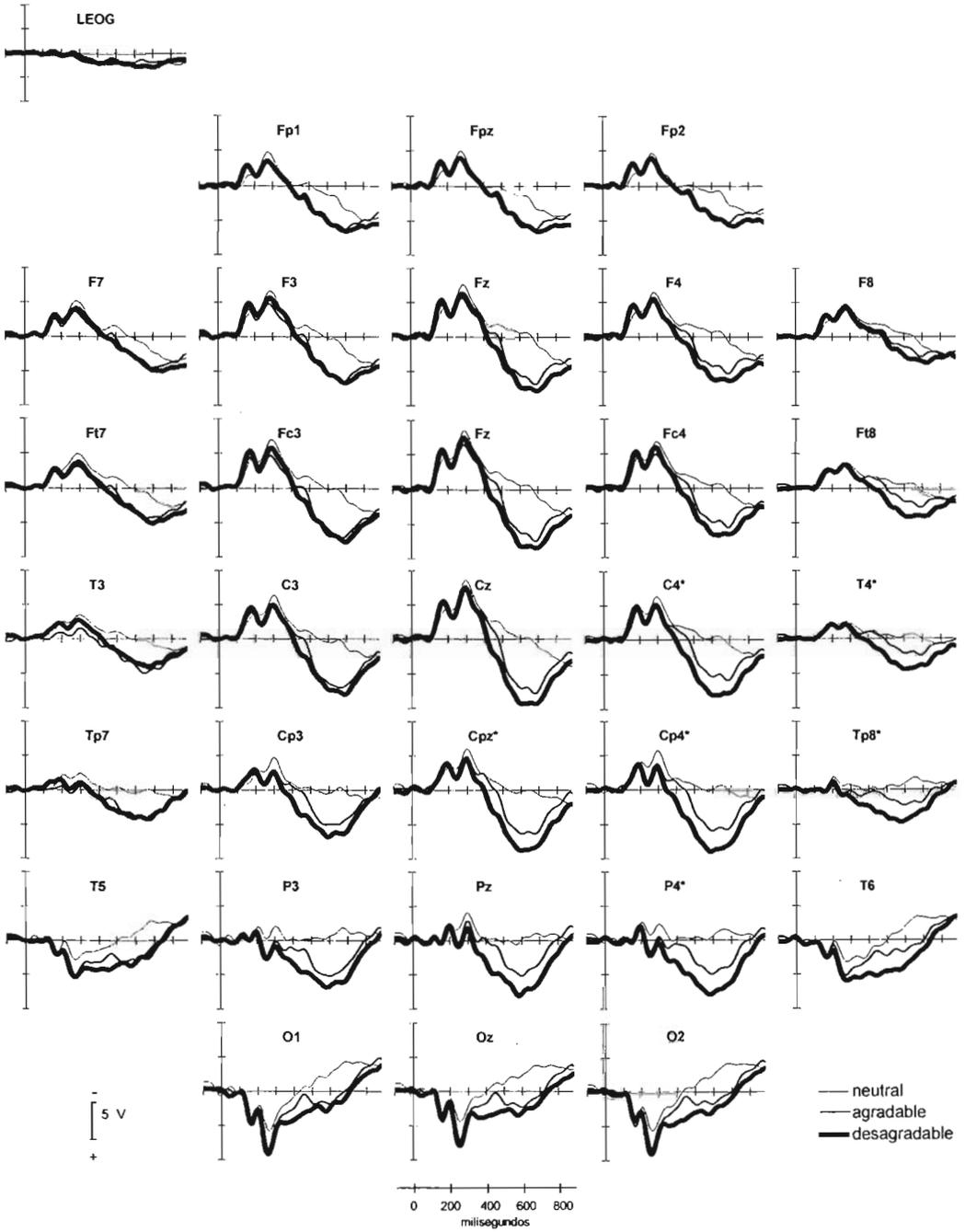
Se señalan las diferencias significativas Tukey $p < 0.05$

Anexo 3. Medias y desviaciones estándar que obtuvo el grupo control en ambas evaluaciones en las subpruebas del Neuropsi Atención y Memoria.

	1ª evaluación	2ª evaluación	F	P
ORIENTACIÓN				
Tiempo	4.00 (0.00)	3.67 (0.50)	0.00	ns
Espacio	2.00 (0.00)	2.00 (0.00)	0.00	ns
Persona	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	0.00	ns
ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN				
Dígitos en progresión	6.00 (1.00)	6.25 (1.89)	0.74	ns
Cubos en progresión	5.71 (0.76)	5.75 (0.96)	0.01	ns
Detección de dígitos	9.29 (1.11)	9.75 (0.50)	0.69	ns
Detección visual	22.00 (1.53)	21.25 (1.26)	0.69	ns
Serie sucesivas	2.00 (1.29)	2.25 (1.50)	0.08	ns
MEMORIA DE TRABAJO				
Dígitos en regresión	4.43 (0.79)	4.00 (0.82)	0.74	ns
Cubos en regresión	5.43 (0.53)	5.25 (0.50)	0.30	ns
MEMORIA codificación				
Memoria verbal	8.71 (0.95)	9.00 (0.82)	0.25	ns
Figura del Rey	34.57 (0.98)	34.50 (1.73)	0.01	ns
Memoria lógica	12.07 (2.10)	11.62 (1.88)	0.12	ns
Pares asociados	10.14 (1.95)	10.50 (1.29)	0.11	ns
Caras	4.00 (0.00)	4.00 (0.00)	0.55	ns
MEMORIA evocación				
Memoria espontánea	10.00 (1.15)	9.75 (2.22)	0.06	ns
Memoria por claves	10.71 (1.70)	10.25 (1.26)	0.22	ns
Memoria de reconocimiento	11.71 (0.49)	10.75 (0.96)	4.09	ns
Figura del Rey	27.00 (3.84)	27.75 (3.50)	0.10	ns
Memoria lógica	11.57 (1.48)	12.00 (2.27)	0.15	ns
Pares asociados	11.00 (1.15)	11.75 (0.50)	1.47	ns
Nombres de caras	7.00 (1.53)	6.00 (1.83)	0.95	ns
Identidad de caras	1.43 (0.53)	2.00 (0.00)	4.34	ns
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Categorías	24.29 (0.76)	23.75 (1.26)	0.80	ns
Fluidez semántica	28.71 (2.29)	27.50 (2.65)	0.64	ns
Fluidez fonológica	18.29 (4.39)	15.25 (3.30)	1.42	ns
Fluidez no verbal	16.00 (2.58)	20.75 (0.50)	3.45	ns
Funciones motoras	19.29 (0.95)	19.50 (0.58)	0.16	ns
Reacciones elección	2.00 (0.00)	1.75 (0.50)	1.90	ns
Cambio posición de la mano derecha	1.86 (0.38)	2.00 (0.00)	0.54	ns
Cambio posición de mano izquierda	1.86 (0.38)	1.75 (0.50)	0.16	ns
Cambio total posición mano	3.71 (0.49)	3.75 (0.50)	0.01	ns
Stroop tiempo	28.00 (6.93)	29.75 (5.56)	0.18	ns
Stroop aciertos	34.29 (3.68)	36.00 (0.00)	0.83	ns

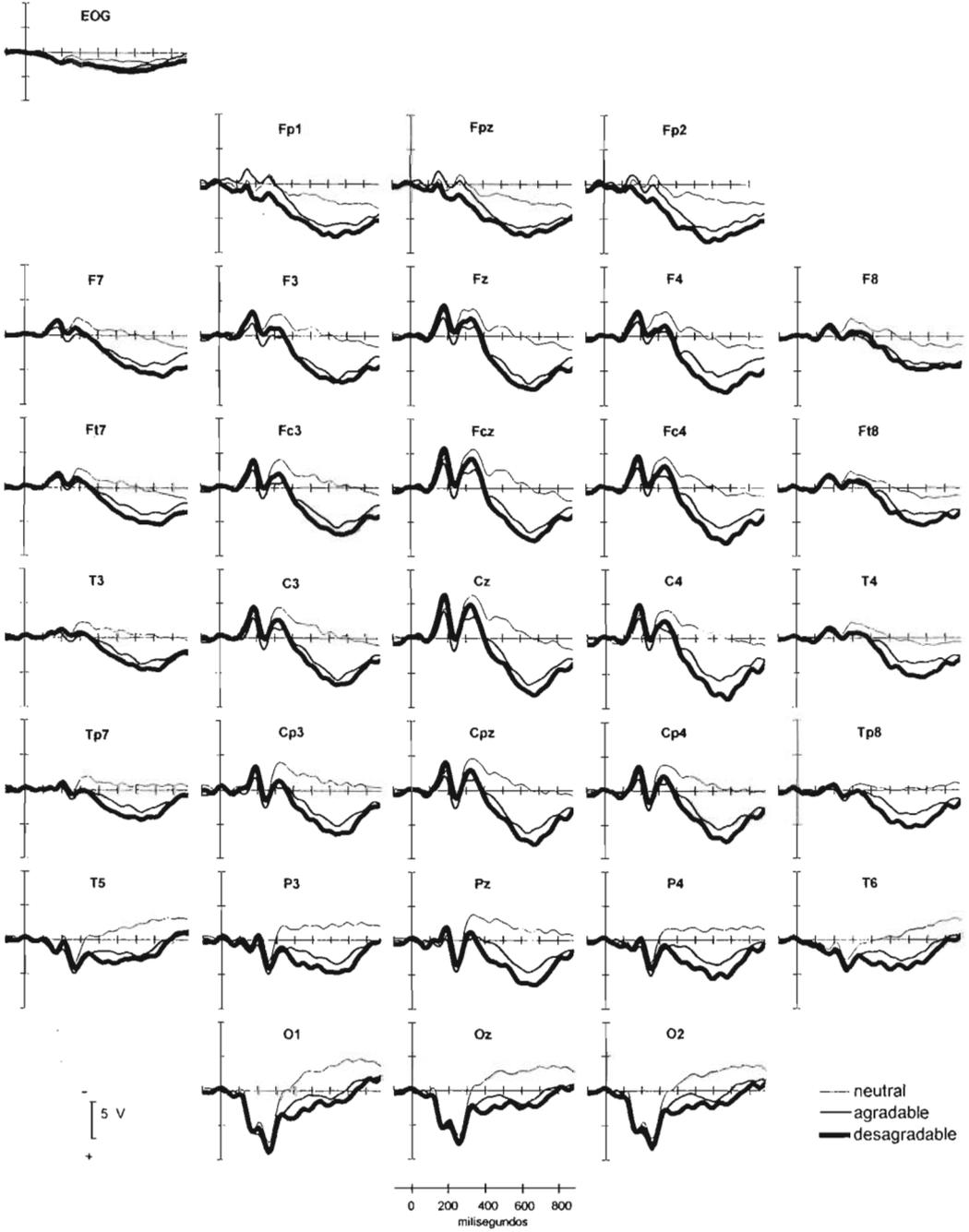
Se señalan las diferencias significativas Tukey $p < 0.05$

GRUPO CONTROL



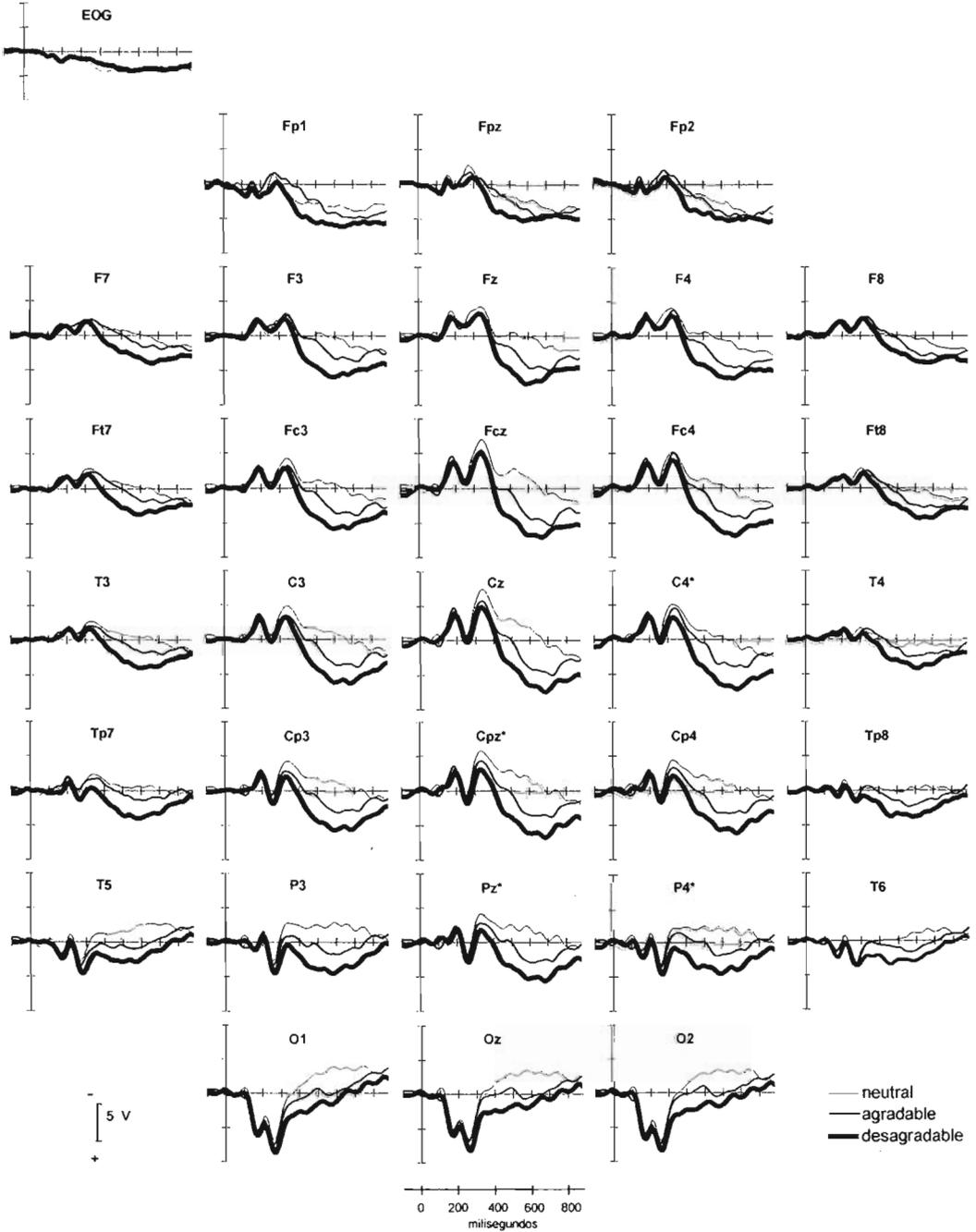
Anexo 4. Se muestran los potenciales de los sujetos control en las tres condiciones. Se encontraron diferencias entre el potencial agradable y desagradable en regiones centroparietales (*).

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
Pretratamiento



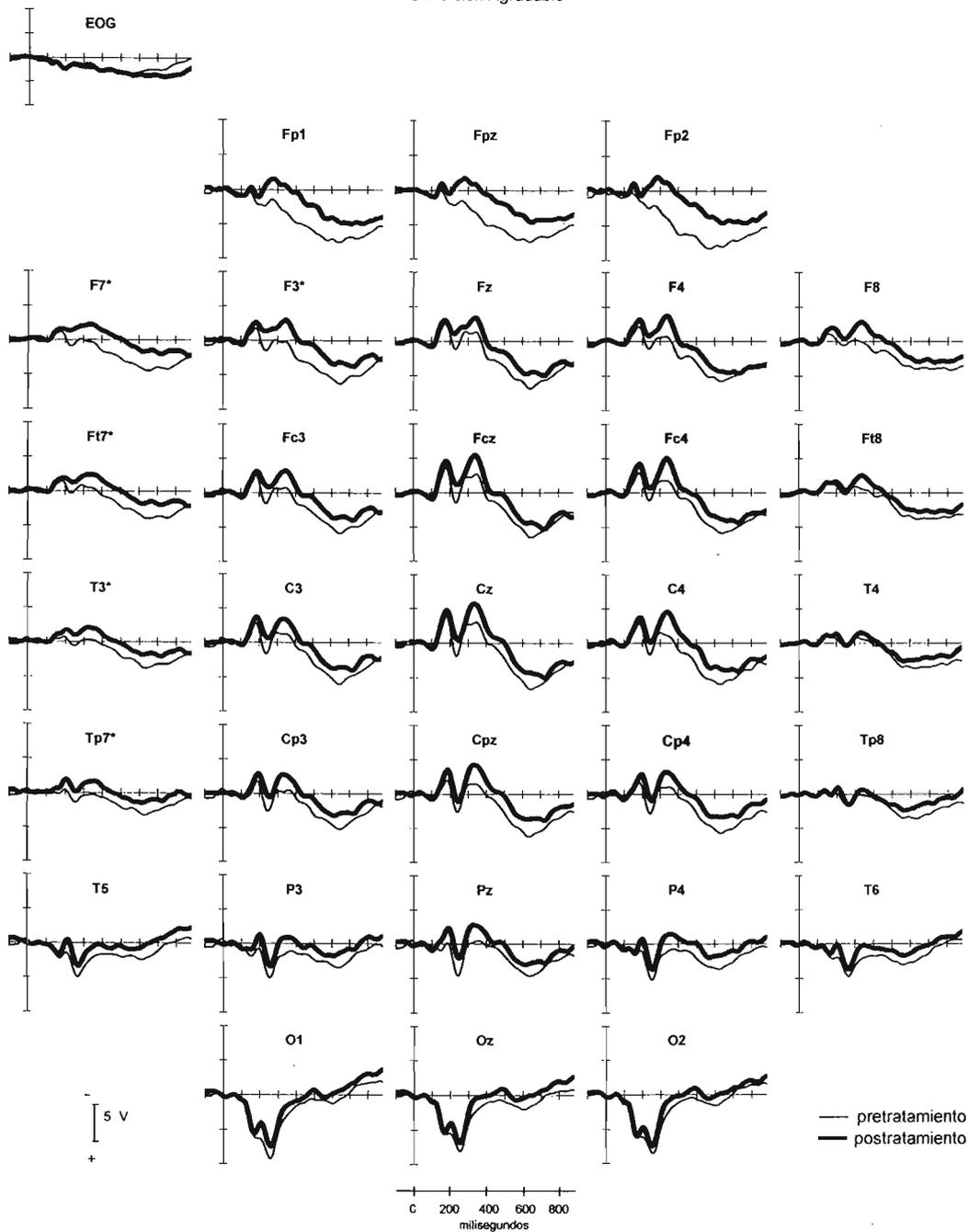
Anexo 5. Se muestran los potenciales de los pacientes depresivos sin medicamento en las tres condiciones. No existieron diferencias significativas entre el estímulo agradable y desagradable en ninguna región.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
 Postratamiento



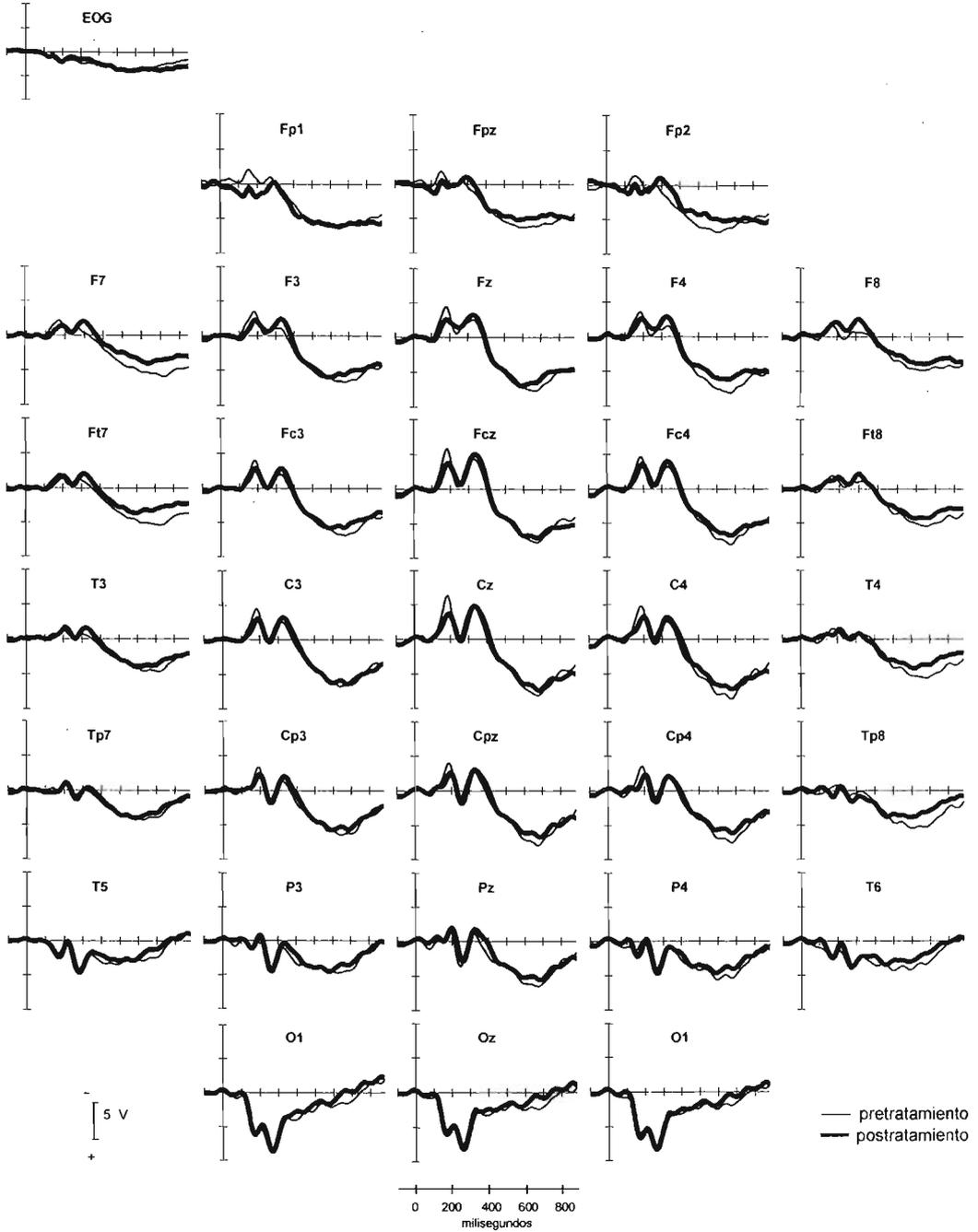
Anexo 6. Se muestran los potenciales de los pacientes depresivos después del tratamiento en las tres condiciones. Se encontraron diferencias significativas entre el potencial agradable y desagradable en regiones centroparietales (*)

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
Condición Agradable



Anexo 7. Se muestran los PRE generados ante la condición agradable antes y después del tratamiento farmacológico. Seis semanas después existió una reducción en la amplitud del potencial agradable en regiones frontotemporales izquierdas.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
Condición Desagradable



Anexo 8. Se muestran los PRE generados ante la condición desagradable antes y después del tratamiento farmacológico. Seis semanas no se encontraron diferencias significativas en ninguna derivación.