



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**Marcadores cognitivos de la respuesta farmacológica a la Fluoxetina en pacientes con Diagnóstico Dual y Trastorno Depresivo Mayor**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN PSICOLOGÍA  
PRESENTA:

Psic. Yvonne Geraldin Flores Medina

Tutores:

**Dr. Carlos Cruz Fuentes**

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo**

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco

**Dr. Jorge Bernal Hernández**

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**Dra. María de Lourdes García Anaya**

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**Dr. Jorge Julio González Olvera**

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**Ciudad de México, Mayo 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



## **Agradecimientos.**

Este trabajo de investigación fue realizado gracias al Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, institución que me ha dado todo lo tengo y me ha formado (y deformado) en lo que soy actualmente.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento otorgado a este proyecto. Mi gratitud a todos los pacientes que de forma desinteresada donaron su tiempo y esfuerzo para la realización de este trabajo.

Al Dr. Carlos Cruz por la libertad creativa, la curiosidad, el eterno optimismo frente a mi intensidad. Durante este proceso no he disimulado mi admiración por usted como científico y como persona, gracias por compartir su experiencia e incentivarme a pensar diferente.

A la Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo por su confianza, guía y ejemplo. Gracias por todo el apoyo y cariño que recibí de usted en los pasos que he dado en mi carrera, mi gratitud por alentarme siempre a mantener mi convicción en la labor científica y no dejar de intentar.

A el Dr. Jorge Bernal por apoyo el intelectual y afectivo, por ser mi guía y ayudarme a cruzar los espinosos caminos de la neuropsicología y los potenciales evocados.

Dra. María García Anaya y Dr. Jorge González Olvera por sus comentarios, correcciones y paciencia que llevaron a mejorar este proyecto.

Al equipo del Departamento de Neuropsicología del INNNMVS: Francisco Paz, Rodolfo Solís, Amanda Jaimes, Edith Justo, Ana Rodríguez y especialmente a Mireya Chávez por los consejos, los cuidados y la dulzura que siempre he recibido de ti.

Al equipo del departamento de Genética Psiquiátrica: Amado Pérez, Josué Vásquez, Josué Iván Rodríguez, Juan Pablo Ahumada, Elizabeth Yañez, Andrés Nani, Gabriela Martínez, Magdalena Briones, Alejandro Aguilar, Marco Antonio Sanabria, Fernando Rodríguez Pineda, Sandra Hernández y Beatriz Camarena. Por su ayuda con el trabajo experimental, por los seminarios, las risas, las sorpresas y el condicionamiento al pastel que me instrumentaron desde el día 1 en el laboratorio.

A Roberto Tapia, Gabriela Constantino y Lorena Lozano por la ayuda, la amistad y por darme refugio en el CAAF.

A Gabriela Armas del Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina UNAM por su colaboración y amabilidad para la conclusión de este trabajo.

A el Dr. Juan Carlos Arango, Dr. Octavio Santos y Dr. David Osmon por su ayuda durante mi estancia en la UWM.

Al Dr. Daniel Crail por su profesionalismo y comprensión en el momento más crítico de este proceso.

A mis padres por el apoyo incondicional, el amor, la preocupación y la confianza; a mis hermanos porque siempre han sido y serán los conejillos de indias de todas mis hipótesis (los quiero).

A la familia Flores y Medina por estar siempre.

A Julia Velásquez y Alejandra Mondragón por ser maestras, confidentes, gurús, héroes del mezcal, pero sobre todo porque su amistad me salvo de resbalar por el abismo.

A Esperanza Jaramillo por las porras continuas y por las oraciones.

A Carlos Saavedra, gracias por compartir en este viaje todo lo bueno, lo malo (lo feo) y lo inesperado, te agradezco las lecciones de vida que nos tocaron, la decisión, por estar y por tu seguridad en que el cielo es el límite, te amo.

*Para Azul y Gabriel, con amor.*

Curiosity is the lust of the mind.

Thomas Hobbes

# MARCADORES COGNITIVOS DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA A LA FLUOXETINA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DUAL Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.

## INDICE

1. Diagnóstico Dual	9
a) Definición	
b) Prevalencia	
c) Características clínicas	
d) Perfil cognitivo	
e) Tratamiento	
2. Trastorno Depresivo Mayor	18
a) Definición	
b) Perfil cognitivo	
• Neuropsicología del déficit cognitivo en depresión	
• Electrofisiología del déficit cognitivo en depresión. ERP: P200, P300 y N450	
• Teoría Neurotrófica de la depresión y Factor Trófico Derivado del Cerebro (BDNF)	
c) Tratamiento	
3. Trastorno por abuso del alcohol	35
a) Definición	
b) Perfil cognitivo	
• Neuropsicología del déficit cognitivo por exposición crónica al alcohol	
• Electrofisiología del déficit cognitivo por exposición crónica al alcohol	
• Craving	
c) BDNF	
d) Tratamiento	
4. Planteamiento del problema	47
5. Metodología	49
6. Resultados	57
7. Discusión	91
8. Referencias	108
9. Anexos	118

## Resumen.

**Introducción.** En psiquiatría a la comorbilidad entre el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y la Dependencia a Alcohol (DA) se le incluye en la categoría clínica denominada diagnóstico dual (DD). Si bien es ampliamente conocido que tanto en el TDM como en la DA se manifiestan alteraciones en diversos dominios cognitivos, no existe aún una conclusión definitiva sobre el impacto de la comorbilidad en estos mismos procesos. Asimismo, se cuenta con escasa evidencia sobre el impacto del tratamiento farmacológico antidepresivo en el perfil cognitivo de los pacientes duales y si este es similar o diferente al observado en pacientes con TDM. Finalmente, se desconoce si el posible cambio en el perfil cognitivo de los pacientes con DD puede asociarse con la disminución en el consumo del alcohol y/o una disminución en la conducta de craving. Es así que el primer objetivo de este estudio fue el de describir las diferencias (o similitudes) en el perfil de funcionamiento cognitivo entre una población clínica con DD, pacientes con diagnóstico único de TDM o de DA, así como de un grupo control. Un segundo objetivo consistió en contrastar los cambios en el perfil cognitivo asociado al tratamiento con Fluoxetina entre pacientes con DD y aquellos con diagnóstico único de TDM. **Metodología.** Un total de 81 participantes fueron reclutados para el estudio. Veinte sujetos fueron diagnosticados con depresión mayor, 20 con dependencia al alcohol y 21 con diagnóstico dual (TDM-DA), además se incluyeron 20 sujetos sanos como grupo control. Un total de 17 participantes (4 DD, 6 TDM, 4 DA y 3 CT) fueron eliminados por criterios de exclusión y eliminación. El análisis pre-post incluyó únicamente a los participantes que completaron 8 semanas de tratamiento farmacológico: 15 pacientes con DD y 10 con TDM. Todos los pacientes fueron identificados mediante una entrevista clínica y la aplicación de instrumentos de clinimetría. Se realizó una evaluación neuropsicológica basal de los dominios de memoria, memoria de trabajo, atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje y funciones ejecutivas (FE). Asimismo se realizó una evaluación electrofisiológica mediante la técnica de potenciales relacionadas a eventos (PRE). Se evocaron los potenciales P200 y P300 mediante un paradigma de memoria de trabajo visoespacial, mientras que el potencial N450 se obtuvo mediante un paradigma de la prueba *Stroop*. Posteriormente, los pacientes con DD y con TDM iniciaron tratamiento farmacológico con Fluoxetina (20mg promedio /día) durante 8 semanas; siendo evaluados al término de este periodo con la misma batería neuropsicológica y electrofisiológica. **Resultados. A) Neuropsicología:** Los pacientes con DD mostraron un menor rendimiento con relación al grupo control en funciones como memoria visual, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva ( $p \leq 0.01$ ); los pacientes con DA manifestaron alteraciones en dominios de memoria, memoria de trabajo, atención y aprendizaje ( $p \leq 0.01$ ); mientras que los pacientes con TDM mostraron un rendimiento discreto en la tarea de memoria de trabajo visual ( $p \leq 0.01$ ). **Potenciales**

evocados: P200. Ante una tarea de alta demanda cognitiva, los sujetos control expresaron mayores amplitudes de este potencial en comparación con todos los grupos clínicos; sin embargo, la diferencias significativas se observaron únicamente con el grupo de TDM ( $p \leq 0.01$ ). P300. Ante una tarea de baja demanda cognitiva, los pacientes con TDM mostraron una amplitud mayor del potencial y tiempos de reacción más cortos en comparación con el grupo de DD ( $p \leq 0.01$ ); Ante una tarea de alta dificultad cognitiva, los pacientes con TDM expresaron latencias más cortas del potencial en comparación con aquellos con DD ( $p \leq 0.01$ ), pero sin mostrarse diferencias en los datos conductuales. N450 Únicamente en el grupo control se observó el efecto electrofisiológico *Stroop* para las derivaciones FZ y CZ ( $p \leq 0.01$ ). El grupo control mostró diferencias en la amplitud del potencial en las derivaciones centrales y en tiempos de reacción más cortos en comparación con el grupo de DD ( $p \leq 0.01$ ). No fue posible observar el efecto conductual de *Stroop* en la población con DD. **B)** Después de 8 semanas con tratamiento farmacológico ambos grupos manifestaron un claro incremento en los puntajes de las pruebas de memoria. Los pacientes con DD mejoraron su rendimiento en el dominio de aprendizaje y en la prueba de flexibilidad cognitiva, efecto que no se observó en los pacientes con TDM ( $p \leq 0.01$ ). A nivel electrofisiológico se manifestó un patrón generalizado de disminución en la amplitud de los potenciales P200 y P300 en ambos grupos clínicos. En los pacientes con DD se observó una disminución de la amplitud y una reducción de la latencia de la onda P200 ( $p \leq 0.01$ ); mientras que el grupo con TDM mostró una disminución de la amplitud en P300 ( $p \leq 0.01$ ); en ambos casos estas diferencias se presentaron únicamente en la tarea de baja demanda cognitiva. En relación a la tarea *Stroop* se observó que los pacientes con TDM incrementaron el número de respuestas correctas ante estímulos incongruentes lo cual se asoció al efecto de inhibición a nivel conductual. Sin embargo, estos cambios no se acompañaron de diferencias significativas en los parámetros electrofisiológicos. **C)** La mejoría sintomatológica (evaluada mediante los puntajes totales de las escalas clinimétricas) al final de la semana 8 mostró una correlación positiva con los puntajes de flexibilidad cognitiva y una correlación negativa para los valores en la escala de craving ( $p \leq 0.05$ ). **CONCLUSIONES:** I) Los pacientes con DD muestran un perfil de funcionamiento neuropsicológico distinto al de los pacientes con diagnóstico único. Esto sugiere que las alteraciones observadas en el estado de comorbilidad no son producto del efecto aditivo de los déficits presentes en el TDM y la DA. II) Los pacientes con DD muestran perfiles electrofisiológicos distintos a los pacientes con depresión mayor y sujetos sanos en los potenciales P200, P300 y N450. III) El tratamiento farmacológico con fluoxetina mejora el rendimiento neuropsicológico en pacientes con TDM y DD, pero no en los mismos dominios cognitivos. IV) El tratamiento farmacológico con Fluoxetina genera efectos

diferenciales de los PREs entre los grupos clínicos: una reducción en la latencia de P200 en los sujetos con comorbilidad y la disminución de la amplitud de P300 en el grupo con TDM. V) La disminución de la sintomatología clínica del cuadro de depresión mayor en ambas poblaciones y la reducción del craving en los pacientes con DD están relacionadas con la mejoría observada en el desempeño neuropsicológico en dominios de memoria y función ejecutiva respectivamente.

## 1. Diagnóstico Dual

### *Definición*

El diagnóstico dual (DD) se define como la co-ocurrencia de un trastorno psiquiátrico (Ej. Esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar) y un trastorno por uso de sustancias (abuso o dependencia de acuerdo al manual diagnóstico DSM IV y CIE 10) (Drake, 2004; Drake & Wallach, 2000; Melich, 2008; Vega, Canino, Cao, & Alegria, 2009; Xie, Drake, McHugo, Xie, & Mohandas, 2010).

Esta entidad clínica puede dividirse en dos grandes categorías dependiendo del tipo de comorbilidad existente: la comorbilidad homotípica indica la co-ocurrencia de trastornos de un solo grupo diagnóstico, como la dependencia a sedantes y el uso del alcohol; y la comorbilidad heterotípica la cual indica la co-ocurrencia de padecimientos psiquiátricos de distintos grupos diagnósticos, tales como el uso del alcohol y el trastorno depresivo mayor (Stinson et al., 2005).

Es aún desconocido el por qué se genera un diagnóstico dual; sin embargo, se han planteado diversas hipótesis; por ejemplo se propone que el padecer un trastorno mental en donde se manifieste la expresión de una conducta disruptiva y/o de altos niveles de desinhibición puede facilitar la exposición al uso de drogas, alternatively una segunda explicación plantea que el uso de las sustancias puede tener como propósito la automedicación, con el fin de controlar el estado de ánimo (Kessler, 2004); también se ha propuesto que el abuso de ciertas sustancias predispone a la aparición o mantenimiento de los desórdenes mentales debido a las modificaciones biológicas sufridas por el abuso de la sustancia, de manera que el uso de una sustancia particular puede tener características biológicas parecidas al trastorno mental relacionado en una comorbilidad; finalmente, una última propuesta señala la posibilidad de que existan causas comunes a nivel genético y medioambiental que puedan conducir a la aparición y mantenimiento de ambos trastornos (Kessler, 2004).

Además de las interrogantes que se generan sobre el posible origen de la comorbilidad, el DD plantea un segundo reto relacionado con su falta de inclusión formal en los manuales diagnósticos especializados (i.e. DSM-IV o CIE10 ). Esto es, debido a la ausencia de criterios diagnósticos bien establecidos se genera una falta de especificidad nosológica y etiopatogénica, que además redundando en una falta de consenso sobre la forma de abordar el manejo terapéutico de esta población. Solo recientemente se ha intentado definir las características clínicas de los miembros de esta población (Campos & Martínez-Larrea, 2002; Davis et al., 2006; Davis et al., 2005; Pettinati, 2004). Estas complicaciones, llevan a proponer dos criterios específicos para establecer el DD: 1) que el síndrome de ansiedad o trastorno del estado de ánimo se manifieste antes del trastorno por uso de sustancias, 2) que el estado de ansiedad o trastorno del estado de ánimo persista por más de 4 semanas después del periodo de abstinencia. Tomando en cuenta lo anterior se puede entonces diferenciar al DD de los desórdenes inducidos por abuso de sustancias, ya que estos últimos serían definidos solamente durante la ocurrencia del consumo activo de las sustancias (Grant et al., 2004).

Los pacientes con DD resultan una población de gran interés por diversas razones: por un lado por el alto costo económico que representa tratar tanto la condición psiquiátrica como el abuso de sustancias; así como por los elevados índices de desestabilidad psicosocial que se traducen en el incremento de la victimización, la violencia, la pérdida del hogar, del trabajo y la generación de un mayor número de problemas financieros. Por otra parte desde el punto de vista clínico, la comorbilidad complica el curso de ambas condiciones patológicas, generando una evolución grave, un mayor número de recaídas, de hospitalizaciones, de problemas infecciosos, intentos de suicidio y un apego al tratamiento menos efectivo si se le compara con los diagnósticos individuales (Drake, 2004; Kessler, 2004; Xie et al., 2010).

### *Prevalencia.*

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en la población general y en muestras clínicas en EUA, indican que la prevalencia de los desórdenes psiquiátricos comórbidos al abuso de sustancias es del 19% (Vega et al., 2009; Volkow, 2004). Al respecto, Kessler (2004) ha indicado que el porcentaje de comorbilidad para problemas asociados al consumo de cualquier sustancia varía entre las diferentes patologías psiquiátricas, encontrándose un mayor número de casos en pacientes que poseen un diagnóstico de trastorno del estado de ánimo. Se ha reportado así por ejemplo, una prevalencia del trastorno por uso de sustancias en el 56.1% de pacientes con trastorno bipolar, 47% en pacientes con esquizofrenia, 27.2% en los casos de trastorno depresivo mayor y 32.8% en personas con trastorno obsesivo-compulsivo (Drake & Wallach, 2000; Volkow, 2004).

En este sentido es claro (como se observa en la tabla 1), que una comorbilidad común en los trastornos del estado de ánimo es aquella entre el trastorno depresivo mayor (TDM) y la dependencia al alcohol (DA) (Anglin, Hser, & Grella, 1997)

Tabla 1. Tasa de comorbilidad de trastorno depresivo y trastorno de ansiedad con dependencia a sustancias (Anglin et al., 1997).

<b>DEPENDENCIA A SUSTANCIAS</b>	<b>DEPRESION MAYOR %</b>	<b>ANSIEDAD GENERALIZADA %</b>
Solo alcohol	17.8	5.5
Solo heroína	7	2
Heroína y alcohol	13.2	3.2
Solo cocaína	8.4	2.7
Cocaína y alcohol	13.6	4.7
Cocaína y heroína	10.8	2.2
Cocaína, heroína y alcohol	17.1	6.3

En México, el Trastorno Depresivo Mayor y el Abuso del alcohol se encuentran entre los trastornos más prevalentes en población adulta con el 4 y 2.2 % respectivamente. Siendo su tasa de comorbilidad de cerca del 12% (Medina-Mora et al., 2007). Se conoce además que el alcohol es la sustancia de mayor abuso entre los individuos con algún trastorno psiquiátrico (i.e. 8.6 veces más que cualquier otra sustancia, ver Tabla 2) (Medina-Mora et al., 2007).

Es así que la presente investigación se centrará en el estudio del DD de TDM-AD

Tabla 2. Comorbilidad entre el consumo del alcohol y otros trastornos psiquiátricos (Caraveo-Anduaga y Bermúdez, 2002)

	Uso		Abuso		Dependencia	
	%	OR (95% IC)	%	OR (95% IC)	%	OR (95% IC)
<b>Cualquier trastorno afectivo</b>	9.4	1.2 (0.6- 2.2)	17	2.5 (1.5-4.1)	18.2	2.4 (1.1-4.9)
<b>Cualquier trastorno de ansiedad</b>	8.7	0.7 (0.4-1.1)	13.4	1.7 (1.1-2.6)	14.7	2.7 (0.9-2.8)

### *Características clínicas*

Campos y Martínez-Larrea (2002) han sugerido que para establecer el DD ambos trastornos psiquiátricos deben presentarse con un episodio de expresión completa, lo que implica que cada uno de los trastornos debe cumplir cabalmente con los criterios tanto generales, como específicos descritos en los manuales diagnósticos. En esta condición dual se podría suponer que los pacientes con DD llegaran a presentar de manera aditiva los síntomas anímicos, vegetativos y cognitivos que conforman cada entidad por separado; sin embargo, la información disponible sobre este efecto es aun limitada, lo que no permite una conclusión definitiva (Campos & Martínez-Larrea, 2002; Davis et al., 2006; Davis et al., 2005 Pettinati, 2004).

La escasa información disponible sobre las características clínicas y los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la patología dual resulta paradójica considerando que tanto el TDM como los trastornos por uso del alcohol cuentan con una creciente literatura sobre los factores neurobiológicos, genéticos y ambientales que contribuyen a su aparición y mantenimiento. La escases de estudios sobre el DD pone en evidencia la necesidad de realizar estudios que tengan como objetivo identificar los factores subyacentes a dicha comorbilidad, lo que permitiría esbozar un modelo neurobiológico de la misma (Volkow, 2004).

Una aproximación que consideramos permite explorar las características distintivas del estado de comorbilidad, es el estudio del funcionamiento cognitivo. Si bien se conoce que los pacientes con estados de depresión mayor o con consumo crónico del alcohol manifiestan una serie de déficits en distintos dominios cognitivos (William W Beatty, Tivis, Stott, Nixon, & Parson, 2000; Hammar & Ardal, 2009; Hermes et al., 2012; Marazziti, Consoli, Picchetti, Carlini, & Favarelli, 2010; Mochizuky et al., 2005; Murrough, Iacoviello, Neumeister, Charney, & Iosifescu, 2011b; Noël et al., 2012) es claro que no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre el impacto de la comorbilidad en estos mismos procesos (Hunt, Baker, Michie, & Kavanagh, 2009; Liu, Chiu, & Yang, 2010). Por otro lado, el estudio del perfil cognitivo de los pacientes duales resulta relevante debido a que alteraciones en distintos niveles del procesamiento de la información pueden generar una serie de dificultades en el seguimiento de estrategias para controlar el patrón de consumo de la sustancia, el aprendizaje de nuevas habilidades y el análisis y resolución de problemas en el entorno social. Estas dificultades pueden llegar a comprometer la implementación de tratamientos psicológicos y/o complicar el apego al tratamiento farmacológico en estos pacientes.

### *Perfil cognitivo*

Se encuentra ampliamente documentado que el estado de depresión y el consumo crónico de alcohol se asocian de manera independiente con déficits cognitivos particulares (Hunt et al., 2009); con base en esto es razonable suponer que la

coexistencia de ambas entidades psiquiátricas podría contribuir al desarrollo y presentación de alteraciones en diversos dominios cognitivos en los pacientes con comorbilidad (Liu et al., 2010). Sin embargo, el funcionamiento cognitivo de pacientes con DD de TDM-DA solo se ha estudiado en años recientes (Hunt et al., 2009; Liu et al., 2010; Maurage et al., 2008; Uekermann, Daum, Schlebusch, Wiebel, & Trenckmann, 2003).

Por ejemplo, Hunt y colaboradores (2009) documentaron que los puntajes obtenidos por pacientes con depresión mayor y un consumo perjudicial (***hazardous***) de alcohol en tareas de aprendizaje verbal, razonamiento y memoria visual tienen una correlación negativa con los puntajes en escalas que miden la severidad de los síntomas depresivos; mientras que el desempeño en tareas de memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas se relaciona con la severidad del consumo del alcohol.

Estos datos sugieren que el funcionamiento cognitivo tiene una relación cercana con la manifestación de los síntomas en ambos padecimientos, aunque no implican necesariamente que los pacientes cursen con déficits cognitivos ya que el desempeño fue normal de acuerdo a los datos normativos de su país. En conclusión, estos resultados son incompatibles con la hipótesis del efecto aditivo de alteraciones neuropsicológicas en el estado de comorbilidad. Conclusiones similares pueden encontrarse en los trabajos de Uekerman (2003) y Maurage (2008). Uekerman y colaboradores (2003) no identificaron diferencias significativas en el rendimiento de pruebas neuropsicológicas que evalúan percepción, memoria verbal y visual, fluidez verbal semántica, fonológica y alternada entre pacientes alcohólicos con y sin síntomas depresivos. Maurage y colaboradores (2008) por otra parte reportaron que los pacientes alcohólicos con y sin depresión muestran alteraciones similares en procesos perceptuales evaluados mediante la técnica de Potenciales Relacionados con Eventos (PRE), concluyendo que un déficit específico relacionado a un trastorno puede presentarse de manera consistente sin importar la presencia de una segunda patología.

Los trabajos arriba mencionados llegan a la siguiente conclusión: los pacientes con DD no presentan una disfunción cognitiva exacerbada asociada a la presencia de la comorbilidad. Sin embargo, es necesario mencionar que aún no existe certeza sobre la influencia de la depresión mayor en las funciones cognitivas de pacientes con

alcoholismo. En el mismo trabajo de Maurage (2008) se muestra que al explorar funciones más complejas en términos del procesamiento de la información como es el caso de la memoria de trabajo mediante la P300 se pueden apreciar diferencias interesantes entre los pacientes con DD y los pacientes con Diagnóstico Único (DxU) de TDM o AD aunque estas no llegan a ser estadísticamente significativas (Maurage et al., 2008).

En contraste con los reportes anteriores, existen al menos un par de estudios que señalan que el estado de comorbilidad tiene un impacto adverso en funciones cognitivas particulares. Así por ejemplo, Liu (2010) reporta que los pacientes con TDM-AD muestran bajo rendimiento en tareas de memoria visual y puntajes elevados en la escala de impulsividad de Barrat al ser comparados con pacientes con el diagnóstico único de DA; en este mismo sentido, Sassoon y colaboradores (2012) muestran que la comorbilidad se asocia a un claro déficit en la memoria visoespacial y la velocidad psicomotora. Ambos autores señalan que es necesario establecer cuáles son los efectos de la comorbilidad sobre el funcionamiento cognitivo en contraposición con aquellos efectos atribuibles a un cuadro particular y concluyen que los pacientes con DD son un subgrupo vulnerable de pacientes que presentan un funcionamiento cognitivo deficitario.

Esta conclusión tienen diversas implicaciones: 1) la impulsividad asociada a la comorbilidad puede influir sobre el patrón de consumo de estos pacientes y explicar parcialmente la enorme tasa de recaídas como consecuencia de un pobre proceso de planeación y la dificultad para inhibir respuestas automatizadas, adicionalmente fallas en otras funciones como la flexibilidad cognitiva explicaría la repetición de esquemas de comportamiento mal adaptativo pese a las consecuencias negativas y retroalimentación ambiental (Jakubczyk et al., 2012), 2) Los pacientes con DD son individuos con déficits cognitivos específicos tales como la alteración de memoria visual, proceso de inhibición y flexibilidad que pueden ser el resultado de vías neurales específicas afectadas por la presencia de la comorbilidad.

Otra característica relevante del cuadro cognitivo en los pacientes con DD tiene que ver con el papel que juega este en la respuesta al tratamiento antidepresivo. Hunt (2009) señala que altos puntajes en pruebas de razonamiento se correlacionan con una importante disminución de los síntomas de depresión después del tratamiento

farmacológico y conductual; este dato resulta interesante porque sugiere que un funcionamiento cognitivo conservado pueden influir en la recuperación del cuadro de depresión mayor. Aunque los puntajes neuropsicológicos no predicen un cambio en la conducta de consumo del alcohol, los autores advierten que las tareas utilizadas en el estudio pueden no ser lo suficientemente sensibles para detectar cambios en procesos como planeación y flexibilidad cognitiva que se encuentran más relacionados al control del consumo de la sustancia y la abstinencia; Otra posible explicación es que las FE en pacientes con DD pudieran requerir de un mayor tiempo de tratamiento para su recuperación en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico único (Hunt et al., 2009; Uekermann et al., 2003).

La polémica vigente del conjunto de estos resultados pone de manifiesto la importancia de revalorar el funcionamiento cognitivo en el DD, ya que ello nos permitiría entender la comorbilidad como entidad clínica con características específicas y diferenciables de los DxU y plantea la posibilidad de que determinados parámetros cognitivos pueden estar asociados a un mejor pronóstico en estos pacientes.

#### *Tratamiento en Diagnóstico Dual.*

La meta en el tratamiento de los pacientes con comorbilidad es la recuperación de ambos padecimientos, lo cual implica fundamentalmente generar un decremento en la sintomatología depresiva, un mejor apego al tratamiento farmacológico, la abstinencia o decremento en el consumo de sustancia; el restablecimiento de las estructuras sociales, la adquisición de habilidades para el mantenimiento de la abstinencia, la estabilidad familiar/social y el autocontrol (Drake, 2004; Drake & Wallach, 2000). La falta de éxito de alguno de estos parámetros de tratamiento puede resultar desfavorable en la evolución del paciente con DD (Volkow, 2004).

El uso de fármacos antidepresivos en esta población es controversial debido al estigma que representa su uso de medicamentos en pacientes con abuso de sustancias (Pettinati, 2004). Sin embargo, los hallazgos clínicos muestran que el tratamiento con antidepresivos tiene efectos benéficos independientemente de que el cuadro de depresión mayor sea

considerado primario o secundario a la DA (Davis et al., 2010; Goldstein, Diamantouros, Schaffer, & Naranjo, 2006; Pettinati, 2004; Torrens, Fonseca, Mateu, & Farré, 2005). La disminución de la sintomatología anímica en pacientes con DD ha sido observada tanto con el uso de antidepresivos tricíclicos, como con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), aunque se concluye que entre estas dos categorías el uso de ISRS es más recomendable dado el menor riesgo de mortalidad debido a una sobredosis (Goldstein et al., 2006; Pettinati, 2004). No obstante, la eficacia de estos medicamentos para el control del consumo de alcohol aun es controversial (Torrens et al., 2005) ya que solo el 35% de los estudios que usan ISRS han mostrado cambios importantes en el patrón de consumo de las sustancias (Davis et al., 2010; Pettinati, 2004).

Por otra parte, las intervenciones no farmacológicas en esta población incluyen tratamientos de terapia cognitivo-conductual que incluyen la reestructuración cognitiva, monitoreo de pensamientos y la mejoría estado de ánimo, así como asignaciones de trabajo en casa que incluyen mayoritariamente ejercicios de memoria y funciones ejecutivas para incrementar el repertorio conductual, el automonitoreo y el pensamiento reflexivo (Hunt et al., 2009). Además de grupos de apoyo y psicoeducación para la familia (Drake, 2004). Actualmente se cuentan con algunos programas que proponen una metodología completa para el trato con los pacientes duales como: La Guía práctica de implementación para el Diagnóstico Dual o Lineamientos generales para una buena práctica en el Diagnóstico Dual (Hughes, 2006; John A. Renner, 2004).

Considerando la importancia que juega el perfil de funcionamiento cognitivo de los pacientes con diagnóstico dual tanto en su identificación, tratamiento y pronóstico, la presente investigación tiene como objetivo describir las características cognitivas de pacientes con comorbilidad de TDM y DA, además de conocer cuáles de estas características son sensibles a un cambio mediado por el tratamiento farmacológico. En principio, las similitudes o diferencias del funcionamiento cognitivo solo pueden ser establecidas con una referencia sólida de las funciones cognitivas comprometidas en los diagnósticos de depresión mayor y DA como entidades independientes. En los siguientes dos capítulos, se describe el funcionamiento cognitivo de estos trastornos psiquiátricos.

## **2. Trastorno Depresivo Mayor.**

El TDM se diagnostica de acuerdo con los criterios del DSM IV (APA, 2000) y el CIE 10 (OMS, 2006). Está clasificado dentro de los trastornos del estado de ánimo y su curso clínico implica uno o más episodios depresivos mayores. Dichos episodios se caracterizan por la presencia de un estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés en las actividades y al menos 4 síntomas más como: la pérdida o aumento de peso sin estar sometido a un régimen específico, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados, disminución de la capacidad para concentrarse o indecisión, pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida recurrente sin un plan específico, tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse; estos síntomas deben permanecer la mayor parte del día, por un periodo de 2 semanas consecutivas; adicionalmente, el episodio debe acompañarse de un malestar clínico significativo, del deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo. El diagnóstico se realiza mediante la entrevista clínica y una serie de escalas para la medición de síntomas anímicos, cognitivos y vegetativos. En la tabla 3 se muestran un resumen de los principales síntomas que se evalúan con las diferentes escalas de depresión empleadas en este estudio (Keers et al., 2010).

Tabla 3. Ítems tomados de las escalas MADRS (Escala de valoración de la depresión Montgomery-Ásberg, S. Montgomery & M. Asberg, 1979), HRSD-17 (Escala Hamilton para la depresión, Hamilton, 1967b) y BDI (Inventario para la depresión de Beck, A. T. Beck, M. Mendelson, & J. Erbaugh, 1961). Estas incluyen los síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos de la depresión (Keers et al., 2010)

<b>S. Anímicos</b>	<b>S. Cognitivo</b>	<b>S. Neurovegetativo</b>
M1 Tristeza aparente	H2 Sentimientos de culpa	M4 Reducción del sueño
M2 Tristeza reportada	B5 Sentimientos de auto castigo	H4 Insomnio temprano
M7 Lasitud (desfallecimiento, cansancio)	B14 Sentirse poco atractivo	H5 Insomnio medio
H1 Humor depresivo	H3 Pensamientos de suicidio	H6 Insomnio tardío
H7 Trabajo y actividades	B8 Sentimientos de culpa	H14 Libido
H8 Enlentecimiento	B3 Sentimientos sobre fallar	H16 Peso corporal
B1 Sentimientos de tristeza	B5 Sentimientos de culpa	B21 Interés en el sexo
M6 Dificultades de concentración	M10 Pensamientos suicidas	M5 Reducción del apetito
M8 Incapacidad de sentir	B7 Decepción	H12 Pérdida de apetito
H13 Fatiga y síntomas somáticos	B2 Desaliento sobre el futuro	B16 Dificultad para dormir
M3 Tensión interna	B9 Pensamientos suicidas	B18 Reducción de apetito
H9 Agitación	B10 Llanto	B19 Pérdida de peso
H10 Ansiedad (psíquica)	M9 Pensamientos pesimistas	
H11 Ansiedad (somática)	B11 Irritabilidad	
H15 Hipocondriasis	B4 Satisfacción	
B20 Preocupación por la salud	B12 Desinterés en las personas	
	B13 Toma de decisiones	
	B15 Eficiencia en el trabajo	
	B17 Cansancio	

### Perfil cognitivo

El cuadro de depresión mayor está relacionado con una serie de síntomas cognitivos que pueden ser clasificados en dos tipos básicos: el sesgo cognitivo, que involucra un procesamiento distorsionado de la información y desvío de recursos atencionales a los estímulos de valencia emocional negativa y el déficit cognitivo que incluye una serie de alteraciones en dominios como memoria, atención, velocidad de procesamiento, razonamiento y toma de decisiones (Keers et al., 2010; Murrough, Iacoviello, Neumeister, Charney, & Iosifescu, 2011a). En la actualidad, el estudio del déficit cognitivo ha generado gran interés ya que las alteraciones en diversos dominios guardan una relación cercana con el funcionamiento de la vida cotidiana y la recuperación funcional del paciente (Baune et al., 2010; Jeager, Berns, Uzelac, & Davis-Conway, 2006); incluso se han planteado audaces propuestas que señalan a las alteraciones

neuropsicológicas como causa de la aparición del sesgo cognitivo (Murrough et al., 2011a).

Se ha propuesto que el déficit en las funciones que involucran atención, memoria, aprendizaje, planeación, organización y falta de flexibilidad cognitiva ofrecen una buena explicación del por qué los pacientes con TDM responden de manera inadecuada a los cambios constantes en su ambiente, optan por el uso de estrategias que resultan poco adecuadas y encuentran un mayor número de dificultades en la corrección de errores y en la solución de problemas; esta conducta generada por el déficit cognitivo podría llegar a perpetuar el ánimo depresivo debido a la exposición prolongada al estrés (Marazziti, et al., 2010).

Una de las preguntas fundamentales sobre el perfil cognitivo relacionado al cuadro de depresión mayor indaga si las alteraciones reportadas en múltiples dominios cognitivos son atribuibles al estado de ánimo del paciente o si se trata de una serie de síntomas que poseen su propia evolución, pronóstico e impacto en el estado funcional del individuo (Jeager et al., 2006). Al respecto, diversos autores coinciden en que las alteraciones encontradas en el TDM son un componente independiente del estado de ánimo por dos razones fundamentales: la primera es que los déficits son observados en pacientes respondedores o no respondedores a tratamiento farmacológico (McDermontt & Ebmeier, 2009) y en segundo lugar el déficit asociado al cuadro de depresión puede observarse de manera persistente aun en la remisión de la sintomatología anímica (Baune et al., 2010; Hammar & Ardal, 2009; Herrera-Guzmán et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2008; Murrough et al., 2011a; Vanderhasselt & Raedt, 2009; Zihl, Reppermund, Thum, & Unger, 2010).

### *Neuropsicología del déficit cognitivo en depresión*

Actualmente no se cuenta con un perfil neuropsicológico característico del cuadro de depresión mayor ya que las alteraciones encontradas pueden variar debido a la severidad del cuadro depresivo, la duración y número de los episodios, la cantidad de síntomas residuales, la cronicidad del padecimiento, el grado de progresión y la mejoría

del déficit debido al tratamiento antidepresivo (Baune et al., 2010; Hammar & Ardal, 2009; Jeager et al., 2006; Marazziti et al., 2010; McDermonntt & Ebmeier, 2009); sin embargo, desde los años noventa se han publicado múltiples estudios que han explorado los diversos dominios cognitivos en pacientes con TDM (Abas, Sahakian, & Levy, 1990; Austin et al., 1992; Beats, Sahakian, & Levy, 1996; Boone et al., 1995; Ilsley, Moffoot, & Ocarroll, 1995; Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1997; M. J. Smith, Brebion, Banquet, & Allilaire, 1994). La tabla 4 resume los hallazgos neuropsicológicos más relevantes encontrados desde 2006 al 2012.

Tabla 4. Neuropsicología del déficit en depresión mayor

<b>Autor</b>	<b>Población</b>	<b>Dominios cognitivos</b>	<b>Resultados</b>
Jeager, et al 2006 (2006)	pDM (48)	Atención MT FE Conocimiento verbal Habilidades visoespaciales Aprendizaje Habilidades psicomotoras	Existe un déficit cognitivo persistente en los pacientes con TDM. Los puntajes obtenidos en la evaluación basal de distintos dominios cognitivos son predictivos de la recuperación funcional a los 6 meses.
Reppermund, et al 2007	pDM (75)	VP Memoria MT Atención	Los pacientes muestran alteraciones cognitivas en atención selectiva y dividida, memoria verbal a corto plazo, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo; estos déficits permanecen aún un estado de remisión del cuadro depresivo.
Herrera, et al 2009 (2009)	pDM (36) tratados con ISRS pDM (37) tratados con IRSN	MT Memoria verbal Aprendizaje Memoria visoespacial VP	Ambos grupos mostraron déficits cognitivo. Después del tratamiento se observa un incremento en los puntajes de memoria episódica.
McDermonntt, et al 2009 (2009)	pMD (1150)	FE Memoria semántica Memoria episódica Memoria visoespacial VP	La severidad de la depresión está relacionada con los déficits en memoria, aprendizaje, memoria de trabajo, atención selectiva, flexibilidad cognitiva, cambio de set cognitivo, planeación, resolución de problemas y velocidad de procesamiento.
Baune, et al 2010 (2010)	pDM (26) pDM (46) en remisión	Memoria Habilidad visoespacial/ constructiva Lenguaje	Los pacientes con TDM actual y en remisión tienen menores puntajes en todos los dominios cognitivos en comparación con sujetos control. Los pacientes que tienen un cuadro depresivo instalado mostraron peores puntajes en la habilidad viso-espacial

		Atención	construccional, atención y el puntaje total de la batería en comparación con aquellos pacientes en remisión.
Herrera, et al 2010 (2010)	pDM (36) tratados con ISRS pDM (37) sujetos tratados con IRSN	Vocabulario MT Memoria verbal Aprendizaje Memoria visual Atención FE	Existe un déficit cognitivo persistente en los pacientes con TDM aun en la remisión de la sintomatología anímica. Los pacientes en fase de recuperación mostraron un incremento en los puntajes de la batería neuropsicológica, los pacientes tratados con IRSN muestran mejoras sostenidas en las pruebas de memoria y atención.
Withall , et al 2010 (2010)	pDM melancólicos (17) pDM no melancólicos (17)	IQ pre mórbido Tiempos de reacción Atención Memoria Aprendizaje FE	Los pacientes melancólicos muestran déficit en memoria en la etapa de adquisición y la evocación libre diferida, atención sostenida, formación de conceptos, cambio de set cognitivo y auto monitoreo en comparación con los no-melancólicos
Zihl, et al 2010 (2010)	pDM (50) DCL (24)	FE Memoria Atención	Los perfiles neuropsicológicos de pacientes con TDM y DCL son similares en los patrones de respuesta, ambos perfiles difieren en comparación al grupo control.
Behnken, et al 2012 (2012)	pDM 30 en fase de recuperación.	Memoria verbal FE Atención VP	Todos los pacientes en estado de remisión mostraron puntajes bajos en comparación con sus controles en Memoria, velocidad de procesamiento, atención alternada y flexibilidad mental.
Han, et al 2012 (2012)	pDM adolescentes (31)	Atención FE Procesamiento emocional	Los adolescentes con depresión muestran déficit en atención y FE en comparación con los sujetos control.

pDM: Pacientes con Depresión Mayor, MT: Memoria de Trabajo, FE: Funciones Ejecutivas, VP: Velocidad de Procesamiento

Si bien la investigación sobre las alteraciones neuropsicológicas en TDM ha sido exhaustiva, no se ha logrado generar un perfil característico de estos pacientes. A pesar de esto, si se han identificado 3 características importantes del funcionamiento cognitivo en esta población: 1) se trata de un déficit discreto, parecido al perfil que se manifiesta en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) (Zihl et al., 2010); 2) se asocia a tareas que requieren de un esfuerzo constante del paciente por lo que las alteraciones se manifiestan en los dominios de atención, especialmente alternante; velocidad de procesamiento; memoria, particularmente en la evocación diferida y en Funciones Ejecutivas donde la flexibilidad cognitiva e inhibición de estímulos parecen ser los marcadores más importantes del déficit (Hammar & Ardal, 2009; McDermontt & Ebmeier, 2009; Murrough

et al., 2011a) y 3) estos síntomas neurocognitivos han mostrado cambios asociados al tratamiento farmacológico (Keers et al., 2010).

En relación al último punto Jaeger y sus colaboradores (2006) reportan que tras varios meses de tratamiento los pacientes con depresión mejoran sus puntajes en distintas tareas de atención: test de *Stroop* y Span de dígitos del WAIS; Memoria de trabajo: dígitos en regresión y aritmética; Memoria lógica evaluada con el Test de Memoria de lógica de Wescher y en tareas de Función Ejecutiva como la clasificación de cartas de Wisconsin, fluidez verbal fonológica y semántica. Herrera y colaboradores, (2010) subrayan que funciones como la memoria verbal, visual y la atención sostenida mejoran con la administración de ISRS; sin embargo, cabe mencionar que las puntuaciones mostradas en fase de recuperación de estos pacientes no llegaron a equipararse con los resultados de sujetos sanos, lo que indica que el déficit asociado al padecimiento persiste. Por otra parte, si bien es cierto que el tratamiento farmacológico puede producir mejoras en la ejecución de distintas pruebas neuropsicológicas, parece que estos cambios pueden diferir según el tipo de fármaco antidepressivo: Por ejemplo, Keers et al (2010) mostraron que existe una disminución de los síntomas cognitivos en los pacientes que son medicados con ISRS, pero no con aquellos tratados con antidepressivos tricíclicos. También, se ha reportado que la administración de ISRS como la Fluoxetina o Paroxetina pueden mejorar la memoria episódica, verbal y atención (Battista-Cassano, Puca, Scapicchio, & Trabucchi, 2002; Herrera-Guzmán, Gudayol-Ferré, et al., 2009), mientras los inhibidores de la recaptura de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) incrementan los puntajes en memoria visual, memoria de trabajo, aprendizaje y la velocidad de procesamiento (Herrera-Guzmán et al., 2010; Herrera-Guzmán, Gudayol-Ferré, et al., 2009; Herrera-Guzmán et al., 2008).

### *Electrofisiología del déficit cognitivo en depresión.*

Los hallazgos neuropsicológicos antes mencionados sustentan la existencia del déficit cognitivo asociado al cuadro de depresión mayor. Sin embargo, esta aproximación no nos permite tener una medida directa de la actividad cerebral subyacente a los procesos

cognitivos involucrados en este déficit (Silva-Pereyra, 2011). Los métodos electrofisiológicos, como la técnica de Potenciales Relacionados con Eventos (PRE) es una herramienta que permite obtener medidas directas de la actividad cerebral relacionada temporalmente con los dominios de percepción, atención, memoria y FE. En el anexo 1 se proporciona una descripción detallada de la definición, base neurofisiológica y método de obtención de los PRE.

Los estudios del déficit cognitivo en depresión mediante la técnica de PRE muestran la existencia de una serie de alteraciones en respuestas electrofisiológicas relacionadas con procesos de categorización, detección automática de la disparidad, memoria de trabajo, atención automática y ejecutiva, monitoreo, actualización del contexto y resolución de problemas (Sumich, Kumari, Heasman, Gordon, & Brammer, 2006). Dichas alteraciones pueden observarse en el procesamiento de información con y sin valencia emocional (Dai & Feg, 2011; Houston, Bauer, & Hesselbrock, 2004; McNeely, Lau, Christensen, & Alain, 2008; Sumich et al., 2006) En la tabla 5 se muestran un resumen de los diversos hallazgos de PRE relacionados con el TDM.

Tabla 5. Alteraciones electrofisiológicas reportadas en depresión usando la Técnica de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE)

<b>Autor</b>	<b>Onda</b>	<b>Población</b>	<b>Resultado</b>
Sara et al (1994)	P3b	14 pDM medicados 13 pDM libres de medicación Sc	Disminución de la amplitud en ambos grupos clínicos sin diferencias con el grupo control. Sin diferencias significativas en latencia
Pierson et al (1996)	P3a	12 pTDM con enlentecimiento psicomotor (TDMe) 12 pDM con componentes de	Amplitud reducida de P3a de ambos grupos clínicos. Los TDEe mostraron una amplitud reducida en comparación con los TDMa. Sin diferencias significativas en latencia.
	P3b	ansiedad y agitación (TDMa) 18 CT	
Vandoolae ghe et al (1998)	P200 P300 P3b	39 pDM  11 Sc	Aumento de la latencia de P300 y de la amplitud de P200 en pDM. Los pacientes que responden al tratamiento muestran una latencia prolongada de P300 y mayor amplitud de P200

Nandrino (2004)	P3b	12 pDM de primer episodio (TDMpe) 14 pDM recurrentes (TDMr) 26 CT	Incremento de amplitud de p300 ante estímulos negativos y positivos en ambos grupos en los grupos clínicos. Ante estímulos positivos los pDM muestran un decremento de la amplitud de p300 vs los recurrentes. Después de la mejoría clínica, no se encuentra diferencias en latencia entre grupos ni condiciones. Los TDMpe muestran menor amplitud de p300 ante estímulos positivos y negativos.
Houston et al (2004)	P3b	28 Adolescentes con historia de TDM (HTDM) 96 CT	Los pacientes con HTDM no muestran patrones de habituación en la onda P300.
Sumich et al (2006)	N200 P300	84 sujetos con depresión subclínica (SD) 130 Sc	Los pacientes muestran mayores amplitudes en regiones posteriores izquierdas. Los Sc muestran un mayor patrón de lateralización derecha de N200 en comparación a SD. Los SD muestran una tendencia a una mayor amplitud en regiones posteriores izquierdas en comparación con Sc.
Holmes y Pizzagalli (2008)	N200 N450	20 pDM 20 Sc	pDM muestran TR prolongados en estímulos incongruentes. Sin diferencias en el número de respuestas correctas. Los Sc muestran amplitudes mayores de N2 y N450 ante estímulos incongruentes, no se encuentra este patrón en TDM
McNeely et al (2008)	N450	15 pDM 14 Sc	Aumento en la amplitud de la onda N450 para estímulos positivos y negativos solo en sujetos con TDM
Bruder et al (2009)	P3a P3b	20 pDM sin medicamento 20 Sc	Disminución de la amplitud de la P3a en TDM
Vanderhasselt y Raedt (2009)	N450	13 pDM con 2 episodios depresivos 12 pDM con 3 episodios depresivos 13 Sc	Negatividad disminuida de TDM en los estímulos incongruentes comparado con SC
Krompinger y Simons (2011)	P300 N450	21 sujetos con altos puntajes de depresión 20 sujetos con bajos puntajes de depresión	Incremento de la amplitud de P300 en sujetos con altos puntajes de depresión. Disminución de la negatividad ante estímulos incongruentes en los sujetos con altos puntajes de depresión
Dai y Fet (2011)	N450	17 pDM con episodio actual (TDMea) 17 pDM en remisión (TDMr) 17 Sc	Incremento de la amplitud de N450 en las regiones parietales ante la presencia de palabras con valencia emocional negativa en ambos grupos clínicos
Qiu et al	MMN	12 pDM	Decremento en la amplitud de la onda en TDM respecto de

pDM: pacientes con Depresión Mayor, Sc: Sujetos Control, RT: Tiempos de Reacción, TDM: Trastorno Depresivo Mayor

La alteración más frecuentemente reportada es la disminución en la amplitud las ondas (Bruder et al., 2009; Kropfingher & Simons, 2011; Nandrino et al., 2004; Pierson et al., 1996; Vanderhasselt & Raedt, 2009), aunque algunos pocos estudios reportan alternativamente una alteración en las latencias (Pierson et al., 1996; Vandoolaeghe et al., 1998). Estos hallazgos electrofisiológicos parecen tener una relación estrecha con la disfunción de áreas como la corteza frontal dorsolateral, la corteza anterior del cíngulo y las proyecciones entre la corteza parietal, temporal y la estructura hipocampal (Bruder et al., 2009; Kropfingher & Simons, 2011; McNeely et al., 2008).

Existen pocos estudios evalúen el impacto de tratamiento antidepresivo sobre los parámetros de los PRE (Nandrino et al., 2004; Sara et al., 1994; Vandoolaeghe et al., 1998). Dado que los datos disponibles muestran resultados contradictorios, no es posible generar una conclusión definitiva sobre el efecto de los fármacos antidepresivos en los componentes electrofisiológicos.

La evidencia electrofisiológica apunta a la alteración de componentes relacionados con los dominios de atención, memoria y FE en los pacientes con TDM, la presente investigación se centra en el estudio de las ondas P200, P300 y N450 que serán descritas a continuación:

P200: Componente de polaridad positiva de distribución fronto-central con amplitud máxima reportada en el vertex Cz (Ferreira-Santos et al., 2012), tiene una latencia aproximada entre los 150 y 250 ms post-estimulo; en cuanto a su significado funcional se propone que la onda corresponde con la evaluación de estímulos, procesos de categorización y procesos tempranos de atención (Carretié, Mercado, Tapia, & Hinojosa, 2001; Coderre, Conklin, & Heuven, 2011; Ferreira-Santos et al., 2012; Luck, 2005; Silva-Pereyra, 2011), aunque también se ha asociado a procesos de memoria implícita y priming (Paynter, Reder, & Kieffaber, 2009). Su evocación se asocia con estímulos que no resultan relevantes en una tarea, como es el caso de los estímulos infrecuentes en las tareas clásicas de oddball, por lo que se le ha denominado a esta deflexión "positividad

no-blanco” (Crowley & Colrain, 2004). La onda P200 muestra una relación con la edad, se observa un incremento lineal de la amplitud con el incremento de los años, en el sentido funcional esta modificación en la amplitud corresponde con una ejecución más rápida de las tareas y el uso de estrategias más eficientes para la evaluación de estímulos (Silva-Pereyra, 2011). Aún se conoce poco sobre los generadores de la P200, pero se sugiere que sus dipolos se encuentran cercanos a corteza frontal, el plano temporal, la corteza auditiva de asociación y el sistema reticular activador del mesencéfalo (Crowley & Colrain, 2004; Ferreira-Santos et al., 2012). Se han reportado que el tratamiento farmacológico produce modificaciones en la amplitud y latencia de esta onda, por lo que se ha postulado que los sistemas de neurotransmisión de catecolaminas como la serotonina y neurotransmisores como el GABA juegan un papel activo en su modulación (Vandoolaeghe et al., 1998).

P300. Se trata de un fenómeno electrofisiológico compuesto por las ondas P3a y P3b que reflejan una actividad neural inhibitoria la cual organiza y delimita los eventos relevantes de una tarea particular, permitiendo un eficiente foco atencional y promoviendo operaciones mnésicas para el estímulo blanco (Polich, 2007).

Estas ondas tienen una polaridad positiva, con una latencia que va de los 300 a 900 ms y un rango de amplitud entre los 5 a 20  $\mu$ v. Se evocan mediante el paradigma estándar de *oddball* (Silva-Pereyra, 2011) y la interpretación general de la amplitud indica que se trata un índice de la activación cerebral provocada por la actualización del contexto (Polich & Criado, 2006), mientras que la latencia se considera una medida de la velocidad para la clasificación de estímulos, independientemente del proceso de selección de la respuesta, por lo que la latencia del pico máximo está asociado con la eficiencia cognitiva (Polich & Criado, 2006).

Las ondas P3a y P3b pese a formar parte del mismo complejo tienen características propias, ambas se evocan por la presencia de estímulos impredecibles o poco frecuentes en la tarea de *oddball* pero el componente P3b tiene una distribución centro-parietal, un pico de latencia entre los 300-600ms y solo se presenta cuando el estímulo es relevante para la tarea (Luck, 2005; Nuñez-Peña et al., 2004), la onda p3a tiene una distribución

fronto-central con un pico de latencia corto y no requiere de una respuesta conductual por parte del sujeto. En el continuo del procesamiento de la información, la P3a comprende un proceso de atención temprana o detección de la novedad que deriva de un estímulo entrante que reemplaza el contenido de la representación en la memoria de trabajo, la comunicación de este cambio en la representación es transmitida a los lóbulos temporales inferiores para activar un mecanismo de mantenimiento (Nuñez-Peña et al., 2004; Polich & Criado, 2006), la P3b resulta de la operación de almacenamiento en la memoria que inicia en la formación hipocampal y donde por un proceso continuo de actualización se transmite a la corteza parietal (Polich & Criado, 2006).

En cuanto a sus generadores se ha propuesto que P3a requiere de la integridad del lóbulo frontal para su aparición, lo que corresponde con un modelo neuropsicológico *top-down* donde la entrada de un estímulo novedoso activa un proceso de atención de orden ejecutivo. Por otro lado, la P3b tiene generadores en las estructuras temporales y parietales relacionadas con un procesamiento de tipo *bottom-up*, lo que corresponde en términos del modelo neuropsicológico con el mantenimiento de los estímulos en la memoria (Polich, 2007; Polich & Criado, 2006).

En cuanto a los sistemas de neurotransmisión involucrados en la P300 se ha sugerido que el sistema dopaminérgico está vinculado con la amplitud y latencia de P3a, mientras que el sistema noradrenérgico del *locus-coeruleus* y el sistema serotoninérgico muestran una relación importante con las características de amplitud y latencia de la P3b (Polich, 2007; Polich & Criado, 2006; Sanz, Molina, Martin-Loeches, Calcedo, & Rubia, 2001; Vandoolaeghe et al., 1998).

N450: Se trata de una deflexión fásica con polaridad negativa que aparece entre los 300 y 550 ms post-estimulo con una distribución centro-parietal y el pico máximo de registro en la línea media (Coderre et al., 2011; West, 2003; West & Alain, 2000; West, Choi, & Travers, 2010). En cuanto a su significado funcional se ha asociado principalmente con el control cognitivo, la detección y monitoreo del conflicto (Coderre et al., 2011; Krompinger

& Simons, 2011) además de la interferencia proactiva (Chen, Bailey, Tiernan, & West, 2011; Tays, Dywan, & Segalowitz, 2009; Vanderhasselt & Raedt, 2009; West et al., 2010).

El potencial se obtiene de la ejecución de tareas que requieren de atención selectiva e inhibición de estímulos por interferencia, tradicionalmente es evocada por la prueba de *Stroop* ante la aparición de estímulos incongruentes; en este sentido, se propone que refleja la actividad del sistema neural relacionado con la supresión de información irrelevante que en la prueba corresponde con el proceso automático de la lectura por lo que se espera que la amplitud tenga variaciones dependiendo de la magnitud de la interferencia (West & Alain, 2000). En cuanto a la latencia, Tays (2009) indica que se modifica de acuerdo a la demanda del procesamiento de información, se ha propuesto que la onda refleja dos modulaciones distintas, una modulación temprana con mayores amplitudes en la líneas centrales del hemisferio izquierdo y una modulación tardía con un pico máximo de amplitud en zonas centrales de la línea media. También se ha reportado que seguido de esta onda es posible observar una positividad ante los eventos incongruentes llamada potencial tardío de conflicto con distribución parietal y latencia de los 500 a los 1000ms después del estímulo (Chen et al., 2011). En cuanto a los generadores, West (2000, 2003, 2010) describe que el principal generador de la N450 se encuentra en la corteza anterior del cíngulo, pero que existen contribuciones importantes de la corteza frontal medial y estructuras frontales adyacentes.

En resumen, los datos neuropsicológicos y electrofisiológicos mostrados en esta revisión indican que existen disfunciones cognitivas específicas relacionadas con el trastorno de depresión mayor. Estas disfunciones se asocian con el funcionamiento de la vida cotidiana, la recuperación funcional y la generación del sesgo cognitivo (Baune et al., 2010; Jeager et al., 2006). Se ha mostrado evidencia sobre la mejoría de dichas alteraciones mediante la administración de tratamiento farmacológico antidepresivo (Battista-Cassano et al., 2002; Herrera-Guzmán et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2008) y si bien existe abundante literatura sobre las alteraciones cognitivas en pacientes con depresión mayor, estos estudios aun no proporcionan una explicación sobre las modificaciones biológicas que subyacen a la aparición del déficit o al mecanismo

mediante el cual el tratamiento antidepresivo puede generar mejorías en las alteraciones cognitivas de estos pacientes (Murrough et al., 2011a). Una posible explicación a los últimos dos puntos proviene de la teoría neurotrófica de la depresión (Duman, Nakagawa, & Malberg, 2001).

### *Teoría Neurotrófica de la Depresión y Factor Trófico derivado del Cerebro*

Una de las hipótesis principales sobre los mecanismos biológicos subyacentes al TDM involucra la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) el cual genera consecuencias patológicas sobre las neuronas del hipocampo. Este modelo propone que en condiciones normales un evento de estrés activa las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NNPH) las cuales secretan el Factor Liberador de la Corticotropina (FLC) que viaja por el torrente sanguíneo hasta la corteza adrenal para la generación de glucocorticoides. Este eje está controlado por diversas estructuras cerebrales, en las que se incluye el hipocampo, el cual genera un asa de retroalimentación negativa en donde los elevados niveles de glucocorticoides promueven una acción inhibitoria de esta estructura sobre las NNPH, de manera tal que la influencia inhibitoria hipocampal regula la actividad del eje HHA. En condiciones de estrés crónico la concentración elevada de glucocorticoides induce un efecto tóxico en las neuronas del hipocampo lo que implica funcionalmente la alteración del asa de retroalimentación negativa sobre el eje y a nivel estructural induce a la reducción de espinas dendríticas y a reducción de la neurogenesis en áreas específicas como CA3 y el giro dentado. Se ha propuesto que esta alteración fisiológica del asa de retroalimentación del eje y sus consecuencias patológicas en el hipocampo, están implicados en el TDM debido a que esta condición se encuentra presente en la mitad de los pacientes depresivos y se corrige por acción del tratamiento antidepresivo (Anisman, Merali, & Hayley, 2008; Nestler et al., 2002).

Los efectos patológicos del estrés sobre la estructura hipocampal han contribuido a la generación de una hipótesis que propone el rol de los factores tróficos en la etiología de la depresión y su tratamiento. La tesis básica de la teoría neurotrófica de la depresión plantea que una deficiencia en el soporte trófico contribuye a la patología hipocampal

durante el desarrollo de la depresión y que el cambio en los patrones de expresión de estos factores producido por acción del tratamiento antidepresivo contribuyen a la remisión de los síntomas (Duman & Nakagawa, 2000; Duman et al., 2001; Nestler et al., 2002; Sen, Duman, & Sanacora, 2008).

Los factores tróficos fueron caracterizados en un principio como los responsables de la regulación del crecimiento y diferenciación neural durante el desarrollo, pero el conocimiento actual indica que son reguladores de la plasticidad y mantenimiento de la neuronas en el cerebro adulto (Nestler et al., 2002). En este sentido, los factores tróficos producen un cambio en la morfología celular y alteraciones en la estructura cerebral mediante el cambio en los patrones de expresión de los genes asociados a estos. A nivel celular los cambios observados por la disminución de la expresión de estos factores se traduce en la disminución de la formación de sinapsis, la disminución en la densidad de espinas dendríticas y la retracción de las mismas (Duman et al., 2001).

El factor trófico más estudiado en esta hipótesis es el Factor Trófico Derivado del Cerebro (BDNF) dado que es el más prevalente en el cerebro adulto. Pertenece a la familia de las neurotrofinas, un grupo relacionado estructuralmente con los factores polipeptídicos de crecimiento; posee gran afinidad con los receptores Trk y p75 de la tirosina cinasa. Se trata de una proteína dimérica que se encuentra con particular abundancia en el hipocampo y la corteza frontal (Sen et al., 2008). A nivel estructural este factor trófico está relacionado con la neurogénesis, la supervivencia de las neuronas y el crecimiento de las espinas dendríticas en el cerebro adulto. A nivel funcional, el BDNF regula la transmisión sináptica y promueve la potenciación a largo plazo en mecanismos pre y postsinápticos (Murray & Holmes, 2011)

El estrés crónico y agudo disminuyen los niveles de expresión de BDNF y esta disminución parece estar asociada con la atrofia en el giro dentado, las neuronas piramidales del hipocampo y la corteza frontal (Anisman et al., 2008). La reducción del BDNF parece ser mediada al menos por dos vías: el incremento de glucocorticoides relacionado al estrés y el incremento de la transmisión serotoninérgica (Nestler et al., 2002; Rojas, Fritsch, Rojas, Jara, & Fiedler, 2011).

Por otro lado la administración crónica de tratamiento antidepresivo incrementa la expresión de BDNF en el hipocampo y corteza prefrontal, lo cual se ha relacionado con la neurogénesis y el repoblamiento de las espinas dendríticas en estas estructuras, así como la protección de neuronas vulnerables al daño por acción del estrés crónico (Castrén & Rantamäki, 2010; Nestler et al., 2002; Schmidt & Duman, 2010). La inducción del incremento de BDNF por acción de los antidepresivos esta mediado en parte por el factor de transcripción CREB (elemento de respuesta a la fijación de proteína cAMP) el cual regula la expresión a la alza del gen de BDNF (Duman & Nakagawa, 2000; Rojas et al., 2011).

Dada la dificultad de estudiar la expresión de este factor trófico directamente en el tejido cerebral de los pacientes, las investigaciones reportan la concentración de este factor trófico en tejido periférico como en suero sanguíneo (Sen et al., 2008); aunque la medición periférica pueden representar solo parcialmente la acción de los medicamentos antidepresivos en el sistema nervioso central, existe evidencia sobre el potencial significado funcional del BDNF en suero (sBDNF).

La administración periférica de este factor produce efectos antidepresivos y ansiolíticos, tiene influencia en la conducta observable y en la respuesta celular del sistema nervioso central al incrementar la tasa de supervivencia de neuronas en el hipocampo y corteza frontal en ratones adultos (Schmidt & Duman, 2010), esta evidencia implica que la medición de sBDNF es un biomarcador importante para el TDM y su respuesta al tratamiento farmacológico. Las investigaciones llevadas a cabo con humanos han reportado la existencia de una menor concentración de sBDNF en pacientes sin medicamento comparados con sujetos sanos (Karege et al., 2005; Monteleone, Serritella, Martiadis, & Maj, 2008; Piccinni et al., 2008; Sen et al., 2008), también se ha reportado el incremento de la expresión de sBDNF después de la administración de tratamiento antidepresivo con ISRS, ISRSN y antidepresivos tricíclicos (Piccinni et al., 2008; Rojas et al., 2011; Sen et al., 2008; Shimizu et al., 2003; Tadić et al., 2010). Estos hallazgos resultan tan consistentes que se ha propuesto que el incremento de sBDNF desde la semana 2 es un predictor de la respuesta positiva al tratamiento farmacológico (Rojas et al., 2011; Tadić et al., 2010).

De manera adicional al efecto antidepresivo, se sabe que este factor trófico incrementa los potenciales de largo plazo y otras formas de plasticidad sináptica en el hipocampo, por lo que se considera que el incremento de BDNF promueve una mejor función hipocampal. Estos hallazgos explicarían en parte por que los cambios observables de la sintomatología depresiva requieren de un periodo largo de tiempo: se requiere de suficiente tiempo para que los niveles de BDNF se incrementen de manera gradual y puedan producir un efecto neurotrófico (Nestler et al., 2002).

Los hallazgos sobre la influencia del BDNF en infraestructura sináptica, la inducción de la potenciación a largo plazo, el crecimiento y supervivencia de las redes fronto-hipocampales (Gatt et al., 2010), su influencia en la remisión de los síntomas depresivos y su relación con procesos cognitivos como la memoria, atención y funciones ejecutivas (Egan et al., 2003; Kang et al., 2010; Schofield et al., 2009) apuntan a que este factor trófico representa un marcador biológico importante en la generación de los síntomas cognitivos en depresión y un posible mecanismo de regulación en el cambio del set cognitivo de estos pacientes producto de la intervención farmacológica.

### *Tratamiento*

Se sabe que la farmacoterapia es un tratamiento efectivo para la depresión mayor de severa a moderada, aunque existe una variabilidad inter-individual considerable en la respuesta a los antidepresivos (Keers et al., 2010).

El mecanismo de acción más inmediato de los antidepresivos es bien conocido: en los antidepresivos tricíclicos, ISRS e ISRSN el mecanismo principal involucra inhibir a los transportadores de la recaptura de serotonina y noradrenalina; mientras que para los inhibidores de la MAO se trata de la inhibición de la monoamina oxidasa que es la mayor enzima catabólica de los neurotransmisores de monoaminas. El efecto agudo de estos medicamentos resulta en el incremento en la concentración de los NT en el espacio sináptico, sin embargo la mejoría clínica solo puede observarse después de la administración prolongada de estos medicamentos, lo que implica que el incremento de

los NT por sí solo no es el mecanismo de acción de estas drogas. En este marco, otros mecanismos de acción como los cambios en la plasticidad neuronal generados por la acción de estos fármacos han sido propuestos como el mecanismo de acción del tratamiento antidepresivo (Nestler et al., 2002). En la tabla 6 (Navia y Gamboa, 2002) se muestra un resumen de la clasificación y dosificación de los principales fármacos antidepresivos:

Tabla 6. Clasificación y dosificación de los fármacos antidepresivos (Navia & Gamboa, 2002)

Fármaco	Dosis (mg/día)
<b>ISRS</b>	
Fluoxetina	20-40
Paroxetina	20-50
Citalopram	20-60
Sertralina	50-150
Fluvoxamina	50-300
<b>ISRSN</b>	
Venlafaxina	75-375
<b>IMAO</b>	
Moclobemida	300-600
Tranincipromina	20-60
<b>ATC</b>	
Amitriptilina	100-300
Clomipramina	100-300
Doxepina	100-300
Imipramina	100-300
Trimipramina	100-300
Lofepramina	140-210
Dosulepina	75-150

Respecto al tiempo mínimo de medicación, las variaciones entre los individuos no permiten establecer un estándar, sin embargo la guía internacional reportan que un buen tratamiento antidepresivo no debe ser menor a 4 semanas (Nemeroff & Schatzber, 1977) y en México se considera que 8 semanas de tratamiento farmacológico son tiempo suficiente para evaluar la respuesta clínica (Berlanga, Caballero, & Apiquían, 2001).

### 3. Trastorno por Uso del Alcohol.

El trastorno por uso del alcohol (TUA) se define como un patrón mal adaptativo del consumo de la sustancia que se manifiesta en la generación de consecuencias adversas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido; este consumo está presente durante un periodo continuo de 12 meses y conlleva un malestar clínicamente significativo expresado en la presentación de uno o más de los siguientes criterios: el incumplimiento en las obligaciones del trabajo, escuela o en casa por causa del consumo de alcohol, consumo recurrente en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso, problemas legales repetidos relacionados con el consumo y el consumo continuado pese a los problemas sociales o interpersonales causados o exacerbados por el consumo del alcohol continuos (APA, 2000).

La Dependencia al Alcohol involucra el patrón mal adaptativo del consumo de la sustancia que conlleva el malestar clínicamente significativo y la expresión de tres o más de los siguientes criterios: desarrollo de tolerancia a la sustancia, definida en cualquiera de sus dos formas: necesidad de cantidades crecientes del alcohol para generar la intoxicación o el efecto deseado o la disminución del efecto de intoxicación en las mismas cantidades por el consumo continuado; presentación de abstinencia: caracterizado por la aparición de al menos dos síntomas como hiperactividad autonómica, aumento del temblor distal en la manos, insomnio, náuseas, alucinaciones visuales, táctiles o auditivas transitorias, agitación psicomotora, ansiedad y crisis epilépticas después de 12 horas de disminuir la ingesta en grandes cantidades tras un consumo prolongado; la ingesta de alcohol para aliviar los síntomas de la abstinencia; ingesta en cantidades mayores o durante un periodo más prolongado del que se pretendía; deseo persistente e intentos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia; empleo de una gran cantidad de tiempo en la búsqueda de la sustancia, el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia; reducción de las actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo y la ingesta continua pese a tener conciencia de problemas psicológicos o físicos persistentes que parecen causados o exacerbados por el consumo del alcohol (APA, 2000)

### *Perfil cognitivo*

Es ampliamente reconocido en la literatura que el consumo crónico de alcohol induce a una serie de cambios funcionales y estructurales en el sistema nervioso central que se relacionan con las alteraciones neurocognitivas, de personalidad y pobre regulación afectiva (Brust, 2010; Hermes et al., 2012; Jang et al., 2007; Miguel-Hidalgo & Rajkowska, 2003; Porjesz et al., 2005; Schulte, Pfefferbaum, & Sullivan, 2004) De manera puntual, las alteraciones del funcionamiento cognitivo han llevado a la formulación de cinco hipótesis principales sobre la naturaleza del déficit reportado en estos pacientes:

1. El déficit inducido por el TUA tiene un carácter progresivo y la severidad de este varía en un continuo entre la abstinencia que representa la ausencia de déficit y la severidad máxima relacionada con el síndrome de Wernicke y Korsakoff (Beatty et al., 2000)
2. El perfil cognitivo encontrado en pacientes alcohólicos representa la consecuencia de un envejecimiento acelerado y prematuro del sistema nervioso central por lo que el perfil cognitivo de los pacientes alcohólicos es similar al encontrado en los adultos mayores. Esta hipótesis también postula que este estado de envejecimiento prematuro en las estructuras cerebrales conduce a una vulnerabilidad cognitiva por los efectos tóxicos del alcohol (Hermes et al., 2012; Iruarrizaga, Miguel-Tobal, & Cano, 2001)
3. Hipótesis del hemisferio derecho. Postula que este hemisferio es especialmente sensible a los efectos del consumo de alcohol por lo que las alteraciones encontradas en el funcionamiento cognitivo están relacionadas con dificultades visoperceptivas, visomotoras y solución de problemas, mientras que es posible encontrar una conservación de habilidades lateralizadas en el hemisferio izquierdo como el procesamiento de la información verbal (Iruarrizaga et al., 2001).
4. La Hipótesis del daño cerebral difuso (Landa et al., 2006; Mochizuki et al., 2005) señala que el abuso crónico del alcohol produce efectos neurotóxicos generalizados en el sistema nervioso central, por lo que existe una afectación cognitiva de leve a moderada en todos los dominios cognitivos.

5. Finalmente la hipótesis de la vulnerabilidad del lóbulo frontal plantea que el perfil funcional de los pacientes alcohólicos tiene un importante compromiso las FE que se relaciona con la patología de las neuronas y glía en el lóbulo frontal (Miguel-Hidalgo & Rajkowska, 2003; Norton & Halay, 2011).

Si bien todas las hipótesis apuntan a que los pacientes con abuso y dependencia al alcohol poseen un pobre desempeño neurocognitivo relacionado con el daño cerebral producto del consumo prolongado del alcohol; investigaciones recientes (Liu et al., 2010; S. Smith & Fein, 2010) señalan que el daño cerebral y el grado del déficit cognitivo difiere entre los individuos con TUA, por lo que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar un déficit neurocomportamental por el abuso de la sustancia. Diversas variables como el patrón de consumo, la duración, frecuencia, edad de inicio del consumo, comorbilidad con otras entidades psiquiátricas, fenotipos específicos relacionados con la susceptibilidad a los efectos tóxicos de la sustancia y vulnerabilidad genética pueden ser factores importantes que influyan en el perfil cognitivo de los pacientes alcohólicos (Kim et al., 2012; S. Smith & Fein, 2010).

#### *Neuropsicología del déficit cognitivo por exposición crónica al alcohol*

El déficit cognitivo de los pacientes con TUA muestra una serie de alteraciones en diversos procesos como razonamiento, aprendizaje, memoria a corto y largo plazo, memoria de trabajo, atención, habilidades visoespaciales y psicomotoras, velocidad de procesamiento, planeación, flexibilidad cognitiva e inhibición (Beatty, Katzung, Moreland, & Nixon, 1995; Beatty et al., 2000; Ceballos, Tivis, Lawton-Craddock, & Nixon, 2005; Hasin & Grant, 1987; Norton & Halay, 2011; O'Mahony, 2005) En la tabla 7 se muestra un resumen de las alteraciones neuropsicológicas reportadas en pacientes con TUA.

Tabla 7. Estudio del déficit neuropsicológico en el TUA

Autor	Población	Dominios cognitivos	Resultados
Hasin (1987)	pTUA	Razonamiento Habilidades verbales	Los pacientes con mayor tiempo de consumo muestran déficit en las pruebas de razonamiento pero no en las habilidades verbales. Los consumidores más jóvenes muestran compromiso de las habilidades de razonamiento y las habilidades verbales
Beatty (1995)	pTUA	Memoria Atención Habilidades visoespaciales Razonamiento Resolución de problemas	Los pacientes muestran diferencias con los controles en todas las medidas cognitivas, excepto razonamiento
Beatty (2000)	pTUA – 10 años de consumo + 10 años de consumo	Atención Memoria Habilidades visoespaciales VP FE Razonamiento	Ambos grupos clínicos muestran compromiso cognitivo en todos los dominios estudiados. Las habilidades visoespaciales se asocian con el tiempo de consumo
Schulte (2004)	pTUA	Procesamiento de la información visual TR	Los pacientes alcohólicos de mayor edad muestran alteraciones en el procesamiento de la información que se asocia con la disminución del volumen en el cuerpo caloso.
O'Mahony (2005)	pTUA	Memoria Atención Habilidades visoespaciales Vocabulario	Los pacientes muestran puntajes inferiores en las medidas cognitivas al ser comparados con los valores normativos establecidos con su edad y escolaridad.
Ceballos (2005)	pTUA altos niveles de nicotina pTUA con bajos niveles de nicotina	Atención Habilidades visoespaciales	La administración de nicotina tiende a normalizar los déficit atencionales previamente asociados con el consumo del alcohol
Fein (2006)	pTUA en abstinencia	Toma de decisiones	Los pacientes muestran alteraciones en el proceso de toma de decisiones y una disminución de la materia gris en la amígdala. Las mujeres con TAA tienen un mayor porcentaje de respuesta de riesgo en comparación con los hombres con TAA

Rosenbloom (2007)	pTUA en abstinencia	Memoria IQ	Los pacientes muestra bajos puntajes en las pruebas de memoria, estos déficit se asocian con cambios en el volumen ventricular. Los pacientes con 22 meses de abstinencia muestran una mejora en el desempeño de tareas de memoria pero no en el IQ.
Jang (2007)	pTUA	Aprendizaje Memoria Inhibición de estímulos Atención Flexibilidad cognitiva	Los pacientes muestran una disminución de la sustancia gris y blanca de manera generalizada la cual se correlaciona con los bajos puntajes en todos los dominios cognitivos evaluados.
Smith (2010)	pTUA	Atención MT Lenguaje Abstracción Flexibilidad cognitiva Memoria TR Procesamiento visoespacial	Los pacientes alcohólicos que reciben tratamiento no muestran alteraciones en ningún dominio cognitivo en comparación con aquellos pacientes con TUA sin tratamiento que muestran un déficit generalizado
Noël (2012)	pTUA en abstinencia	Memoria VP Inhibición FE	Los pacientes muestran alteraciones en las pruebas de memoria episódica y FE; sin alteraciones en la velocidad de procesamiento.

pTUA: Pacientes con Trastornos por Uso del Alcohol, VP: Velocidad de Procesamiento, FE: Funciones Ejecutivas, TR: Tiempo de reacción

De acuerdo a lo reportado en la literatura, los pacientes con TUA muestran alteraciones generalizadas debido al consumo crónico de del alcohol, los déficits iniciales se advierten en los procesos de memoria semántica, episódica, resolución de problemas y la formación de conceptos; seguido de la afectación en habilidades visoespaciales, atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y respuesta de inhibición.

Las alteraciones primarias como deficiencias perceptuales y alteraciones de la FE persisten aun en periodos de abstinencia; mientras que dominios como el lenguaje y las praxias se conservan en mayor medida (Hermes et al., 2012; Norton & Halay, 2011). En

adultos, se ha reportado que puede existir una recuperación parcial de funciones después de un largo periodo de abstinencia y tratamiento, esta recuperación suele manifestarse en procesos de memoria semántica, episódica, memoria de trabajo y atención (Fein et al., 2006; Hermes et al., 2012; Rosenbloom et al., 2007; S. Smith & Fein, 2010). También se ha reportado que en los pacientes jóvenes este proceso de recuperación de funciones suele requerir de un periodo prolongado debido al compromiso de las funciones en proceso de maduración. Por otro lado, en pacientes de edad avanzada puede existir una recuperación parcial del funcionamiento cognitivo, pero las alteraciones son de mayor severidad (Fein et al., 2006; Kim et al., 2012; S. Smith & Fein, 2010).

En cuanto a la edad de inicio en el consumo, los pacientes jóvenes son una población vulnerable ya que el consumo de alcohol puede afectar dominios cognitivos que aún se encuentran en procesos de maduración, debido a esto es posible observar una mayor prevalencia de alteraciones atencionales y el compromiso de las habilidades del lenguaje (Hermes et al., 2012), en contraste, los pacientes que inician el consumo después de los 30 años muestran fallas en tareas visoespaciales y de resolución de problemas; mientras que en consumidores de edad avanzada es común observar un déficit permanente en la memoria de corto plazo y una pérdida de las funciones ejecutivas con la conservación de memoria a largo plazo (Norton & Halay, 2011).

Finalmente, existen diferencias en el perfil de funcionamiento relacionadas con el sexo: las mujeres con un consumo de moderado a fuerte presentan consecuencias estructurales y cognitivas de una mayor severidad en comparación a los hombres (S. Smith & Fein, 2010); de forma específica se detectan déficits relacionados con la percepción y memoria de trabajo, mientras que en los hombres se reporta con mayor frecuencia dificultades visoespaciales, atencionales y de FE (Hermes et al., 2012; S. Smith & Fein, 2010)

### *Electrofisiología del déficit cognitivo por exposición crónica al alcohol*

Las medidas electrofisiológicas son sensibles a los efectos agudos y crónicos del alcohol incluyendo intoxicación, tolerancia y síndrome de abstinencia. Por muchos años

se ha propuesto que existen una serie de alteraciones electrofisiológicas en los pacientes con TUA debido a los efectos neurotóxicos del alcohol en el cerebro (Porjesz et al., 2005).

La onda P3b ha mostrado sensibilidad a los efectos generados por la exposición crónica al alcohol. El hallazgo principal en este componente es una disminución de la amplitud en los pacientes alcohólicos la cual persiste incluso en periodos de abstinencia. El decremento en la amplitud de la P300 ha resultado tan consistente en la literatura que se ha propuesto como un marcador del endofenotipo en esta población. También se ha postulado que esta característica electrofisiológica se encuentra bajo control genético al reportarse la relación entre el decremento de la amplitud y el número de dependientes al alcohol en la familia. Por estas razones se ha propuesto que la alteración de P300 como un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos de desinhibición lo cual incluye la dependencia al alcohol (Duncan et al., 2009; Polich & Criado, 2006; Porjesz et al., 2005).

Existen otras medidas de ERP que son sensibles al consumo crónico de alcohol y aunque estas no han llegado a ser consideradas como indicadores diagnósticos de TUA, reflejan la alteración funcional de las estructuras cerebrales relacionadas con procesos perceptuales y de inhibición (Porjesz et al., 2005). En la tabla 8 se muestra un resumen de los hallazgos electrofisiológicos reportados en pacientes con TUA.

Tabla 8. Estudio del déficit cognitivo en pacientes con Trastornos por Uso del Alcohol mediante la técnica de Potenciales Relacionados con Eventos.

<b>Autor</b>	<b>Componente</b>	<b>Resultado</b>
Karaaslan (1999)	P300	Incremento de la latencia del componente, sin alteración de la amplitud, los hallazgos indican una disfunción cognitiva relacionada con el consumo crónico de alcohol.
Tarkka (2001)	N100 MMN	En sujetos sanos existe un decremento en la amplitud de P100 por habituación; este patrón no se presenta en los pacientes alcohólicos. Los pacientes con DA muestran procesamiento simultaneo de la MMN en áreas frontales y temporales, mientras que en los controles se procesa únicamente en las áreas temporales, esto indica una diferencia funcional asociada al TUA
Sánchez-Turet (2002)	MMN	Reducción de la amplitud e incremento de la latencia de MMN en la ingesta aguda de alcohol.
Ehlers (2003)	N100 P300	El consumo crónico de alcohol produce un decremento en la amplitud de las ondas N100 y P300, mientras que la historia

		familiar de consumo de alcohol se relaciona con un incremento en la amplitud de N100
Maurage (2007)	P100 N170 P300	Incremento en la latencia de P100, N170 y P3b y decremento en la amplitud de N170 y P3b en sujetos con TUA. Existe una correlación entre latencia y amplitudes de los tres componentes indicando que la alteración cognitiva de los pacientes involucra dominios de atención, memoria y dominios perceptuales.
Maurage (2008)	P100 N100 N170 P300	Incremento en la latencia de P100, N100, N170 y decremento de la amplitud de P300 en sujetos con TUA. Estas alteraciones indican un déficit en procesamientos tempranos como es el caso de la percepción y en procesamiento tardíos como la toma de decisiones.
Pandely (2012)	N200	Disminución de la amplitud de la onda N200 en pacientes con TUA, lo cual sugiere un déficit en el procesamiento de la respuesta motora y la inhibición lo cual se asocia con una posible disfunción del lóbulo frontal

MMN: Mismatch Negativity, TUA: Trastornos por uso del alcohol, DA: Dependencia al alcohol.

La revisión de los hallazgos neuropsicológicos y electrofisiológicos en pacientes con TUA nos muestra que existen una serie de alteraciones cognitivas que se relacionan con los cambios producidos en el sistema nervioso central por la exposición crónica al alcohol. Es posible que este perfil de funcionamiento neurocognitivo de los pacientes influya en una característica cognitiva y conductual conocida como *craving* que se manifiesta de manera recurrente en la dependencia al alcohol.

### *Craving*

En términos generales el *craving* es definido como la apetencia de de cualquier intensidad para el consumo repetido de la sustancia (Hertling et al., 2005; Skinner & Aubin, 2010; Wrase et al., 2007). Sin embargo, este concepto resulta complejo ya que involucra aspectos multidimensionales que van desde el aprendizaje por condicionamiento, la generación de esquemas cognitivos, la alteración estructural y funcional del sistema recompensa en el cerebro, hasta las teorías de la motivación. Actualmente existen un sin número de modelos que tratan de explicar este fenómeno en los pacientes alcohólicos (Skinner & Aubin, 2010). Sin embargo, la propuesta de Tiffany (1999) ha enfatizado las

alteraciones de las funciones cognitivas de orden superior en la generación de este estado.

Desde la perspectiva de la psicología cognitiva y el procesamiento de la información son los esquemas cognitivos y conductuales, así como los procesos de memoria, atención y FE los que juegan un papel primordial en la generación del *craving*. Tiffany (1999; 2000) indica en su modelo que el consumo de alcohol relacionado en el TUA sigue una serie de esquemas cognitivos que se han automatizado a lo largo de la historia de consumo del paciente, por lo que las secuencias conductuales de la búsqueda e ingesta de la sustancia se siguen de manera continua y sin interrupción o monitoreo por parte de las funciones de orden superior. Es así que el *craving* representa la activación paralela de un sistema cognitivo no-automático en donde funciones cognitivas como la resolución de problemas, auto-monitoreo y la flexibilidad cognitiva contrarrestan el esquema de búsqueda y consumo del alcohol automatizado en pacientes con DA. Este esquema no-automático es activado cuando existe un obstáculo para el consumo de la sustancia, por ejemplo: cuando el bar cercano se encuentra cerrado y esto impide el acceso a la sustancia y al posible consumo, la circunstancia activa una serie de respuestas cognitivas y conductuales para la resolución de este conflicto; por otro lado, este esquema no automático también se activa cuando existe un intento voluntario de impedir la activación de los esquemas automatizados del consumo de la sustancia, por ejemplo: cuando el paciente activamente evita el bar cercano, para prevenir la posibilidad de entrar como lo haría de manera usual para el consumo de alcohol (Tiffany, 1999; Tiffany & Conklin, 2000).

Esta activación del esquema no automático para contrarrestar el plan automatizado de consumo, implica la movilización de recursos neurocognitivos de dominios como atención a las situaciones de riesgo, la memoria de los efectos adversos que conlleva el uso de la sustancia y el uso funciones ejecutivas como la inhibición comportamental, la planeación de una secuencia para evitar el consumo de la sustancia y el cambio de set ante la presencia de estímulos relacionados con el alcohol. Si estas funciones cognitivas se encuentran alteradas en los pacientes, es posible que la activación del esquema no-automático resulte particularmente difícil para los pacientes. La presente investigación

plantea que en los pacientes con DD una posible mejoría del funcionamiento neurocognitivo por acción del tratamiento farmacológico podría facilitar la activación de este esquema no automático para la contención del consumo de la sustancia, por lo que sería posible encontrar un decremento tanto en el consumo de la sustancia, así como disminución del deseo por el consumo de la sustancia evaluado mediante una escala de craving.

*Factor Trófico Derivado del Cerebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) y su relación con los TUA.*

Está bien establecido que el TUA genera diferentes alteraciones estructurales como la dilatación de los ventrículos y surcos cerebrales, reducción del volumen del cuerpo calloso, la pérdida de sustancia gris y blanca de manera generalizada y la patología de las neuronas y glía en el lóbulo frontal (Brust, 2010; Jang et al., 2007; Miguel-Hidalgo & Rajkowska, 2003; Schulte et al., 2004). Adicional a los cambios estructurales, se ha reportado que la exposición crónica a etanol puede alterar los mecanismos biológicos de proliferación neuronal, plasticidad sináptica y potenciación a largo plazo, lo cual ha llevado al estudio de factores como el BDNF por su asociación con estos mecanismos (Tapia-Arancibia et al., 2001).

Se ha reportado en modelos animales que la administración crónica de alcohol produce una disminución en la expresión de mRNA de BDNF en la capa CA1 y en el giro dentado del hipocampo, así como en el núcleo supraóptico del hipotálamo, lo cual se asocia con un decremento de la función cognitiva por los efectos neurotóxicos del alcohol (Tapia-Arancibia et al., 2001); por otro lado, se ha reportado que esta disminución del BDNF se relaciona con una mayor ingesta de alcohol debido a que disminuye los umbrales de reforzamiento producidos por la sustancia, lo cual implica un incremento en el consumo para lograr el efecto deseado, dichos hallazgos ha llevado a proponer que el incremento de la expresión de BDNF puede resultar un nuevo blanco terapéutico para combatir el TUA (Jeanblanc et al., 2009; Logrip, Janak, & Ron, 2009).

Los estudios con pacientes alcohólicos muestran que existe una disminución de la expresión de sBDNF por el consumo crónico de alcohol (Keun-Ho et al., 2007; Ming-Chyi et al., 2011), de forma interesante Keun-ho y colaboradores (2007) muestra en su estudio que los pacientes con una historia familiar de dependencia al alcohol presentan una expresión media más baja de sBDNF en comparación con aquellos pacientes sin antecedentes familiares de dependencia. Por otro lado, se ha reportado que la abstinencia tiene un efecto contrario al incrementar los niveles de expresión después de cierto periodo de desintoxicación (Ming-Chyi et al., 2011). Se ha propuesto que el BDNF puede modular los efectos neurotóxicos del alcohol, debido a que una baja expresión de este factor trófico se asocia a síntomas como el *delirium tremens* (Ming-Chyi et al., 2011). En resumen los datos mencionados arriba indican que la expresión disminuida de BDNF asociada con el consumo crónico de alcohol podría estar relacionada tanto con los daños estructurales como con las alteraciones cognitivas y conductuales que se observan en los pacientes con TUA (Jockers-Scherübl et al., 2007).

### *Tratamiento*

El tratamiento para el alcoholismo involucra varias etapas: en el primer estadio se tratan los síntomas de abstinencia y desintoxicación; el segundo paso requiere el control del consumo de la sustancia y el desarrollo de un estilo de vida compatible con la abstinencia a largo plazo, finalmente la última fase involucra las intervenciones psicológicas y el tratamiento farmacológico o la combinación de ambos (Garbutt, West, & Carey, 2010).

El tratamiento farmacológico tiene como blanco la modulación del sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical con la finalidad de controlar los efectos del alcohol como un estímulo reforzador. Sin embargo, el uso de la farmacoterapia en el TUA se concibe como una medida para el mantenimiento de la abstinencia y prevención de las recaídas, por lo que el blanco terapéutico se ha extendido a otros sistemas como el opioide, el glutamatérgico, gabaérgico y serotoninérgico (Johnson, 2010). Los fármacos más utilizados incluyen: Disulfiam, Naltrexona o Nalfemene, Acamprosato o diversos

fármacos antidepresivos como Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina o Litio (Garbutt et al., 2010; Johnson, 2010).

Respecto al tratamiento psicológico existen diversas aproximaciones que han mostrado buena efectividad para promover la recuperación a largo plazo en el alcoholismo, entre las que se incluyen el entrenamiento de habilidades sociales, la aproximación motivacional, la terapia cognitivo-conductual, así como la terapia de aversión y el entrenamiento de relajación; si bien no existe hasta el momento una sola aproximación que resulte en una efectividad completa, se sabe que la respuesta al tratamiento depende de características como los niveles de dependencia a la sustancia, la psicopatología comorbida con el TUA y las redes sociales de apoyo para el mantenimiento de la abstinencia (Carroll, 1997).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de información sobre las características clínicas y mecanismos biológicos detrás de la patología dual ponen en evidencia la necesidad de plantear estudios que describan las características de esta población, con el fin de identificar los factores que subyacen a la comorbilidad y la posibilidad de plantear un modelo neurobiológico de la misma. La investigación del funcionamiento cognitivo del DD es una aproximación que permite describir sus características particulares y poner a prueba la hipótesis aditiva de los síntomas en comorbilidad.

Se conoce que los pacientes con TDM y DA manifiestan una serie de alteraciones en distintos dominios cognitivos. No obstante, la literatura actual aún no ha llegado a ninguna conclusión sobre el impacto de la comorbilidad en estos mismos procesos; de igual manera, existe poca evidencia sobre el impacto del tratamiento farmacológico antidepresivo en el perfil cognitivo de los pacientes con TDA-AD y su diferencia o similitud con el cambio cognitivo observado en pacientes con diagnóstico único de Depresión Mayor.

Finalmente, se desconoce si el posible cambio en el perfil de funcionamiento cognitivo de los pacientes duales puede asociarse con la disminución en el consumo del alcohol y/o una disminución en la conducta de craving.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Existe un cambio en el cuadro cognitivo medido a través de la evaluación neuropsicológica y electrofisiológica de pacientes con DD y TDM producto del tratamiento farmacológico con Fluoxetina?

#### **HIPÓTESIS**

**Hipótesis 1:** El tratamiento a 8 semanas con Fluoxetina disminuirá la sintomatología depresiva y/o remitirá el síndrome afectivo en pacientes con DD y TDM.

**Hipótesis 2:** El tratamiento a 8 semanas con Fluoxetina generará cambios respecto a la evaluación neuropsicológica basal en los dominios de atención, memoria y FE en pacientes con DD y TDM.

**Hipótesis 3:** El tratamiento a 8 semanas con Fluoxetina generará cambios respecto a la medición basal en la latencia y la amplitud de las ondas P200, P300 y N450 en pacientes con DD y TDM

**Hipótesis 4:** El tratamiento a 8 semanas con Fluoxetina generará aumento en los niveles de la proteína de BDNF en sangre en pacientes con DD y TDM.

**Hipótesis 5:** Los cambios en la evaluación neuropsicológica y perfil electrofisiológico generados por el tratamiento a 8 semanas con Fluoxetina se relacionan con el aumento en los niveles de proteína de BDNF en sangre en los pacientes con DD y TDM.

**Hipótesis 6:** El cambio producido por el tratamiento farmacológico en el cuadro cognitivo de los pacientes duales se relacionará con un cambio en la apetencia y búsqueda de la sustancia medida por la escala de craving.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general: Evaluar el cambio en el cuadro cognitivo y el perfil electrofisiológico producto de la intervención farmacológica con Fluoxetina en pacientes con DD y TDM.

Objetivos específicos:

- a) Describir el cuadro cognitivo de 3 poblaciones clínicas: un grupo con depresión mayor comórbida con una conducta de dependencia al alcohol, un grupo con TDM y un grupo con DA.
- b) Describir una posible mejoría en el cuadro cognitivo de pacientes duales y pacientes con TDM medido a través de la valoración neuropsicológica y electrofisiológica, como resultado del tratamiento con Fluoxetina.
- c) Evaluar los posibles cambios de los niveles séricos de la proteína BDNF y su relación con la mejoría observada por el tratamiento farmacológico.
- d) Describir si el cambio en las variables cognitivas se relacionan con una disminución en los puntajes de la escala de craving en los pacientes duales.

## **JUSTIFICACIÓN**

Desde el punto de vista social, la gravedad clínica, la considerable prevalencia y dificultades terapéuticas que representa el cuadro de comorbilidad psiquiátrica justifica el interés en el estudio de las características clínicas y neurobiológicas del DD.

Desde el punto de vista experimental, la presente investigación ofrecerá datos sobre el funcionamiento cognitivo propio del DD y sus similitudes o diferencias con los diagnósticos únicos. Adicionalmente, esta investigación proporcionará información sobre posibles marcadores de respuesta neuropsicológicos y electrofisiológicos para señalar un tratamiento farmacológico exitoso.

## **4. METODOLOGÍA**

Diseño: cuasi experimental

Población y muestra: Se evaluaron 3 grupos clínicos de pacientes reclutados del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, el Departamento de Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Centro de Apoyo al Alcohólico y sus Familiares (CAAF). De manera adicional se evaluó un grupo de sujetos sanos pareados en edad y escolaridad con las poblaciones clínicas. Los pacientes fueron diagnosticados por médicos psiquiatras mediante entrevista clínica y la aplicación de los instrumentos: M.I.N.I. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Sheehan et al., 1997) Escala de depresión de Hamilton (Hamilton, 1967a) Escala Montgomery-Asberg de depresión (S. A. Montgomery & M. Asberg, 1979) Inventario de depresión de Beck (A.T Beck, M. Mendelson, & J. Erbaugh, 1961), Escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1959) y la Escala para la evaluación de la abstinencia alcohólica revisada y la OCDS (Obsessive compulsive drinking Scale (Anton, Moak, & Latham, 1995)) que evalúa conductas y pensamientos relacionados a la apetencia.

Los grupos incluyeron:

- 21 pacientes con diagnóstico dual (DD), en periodo de abstinencia.
- 20 pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
- 20 pacientes diagnosticados con Dependencia al Alcohol (DA)
- 20 sujetos sanos como grupo control (CT)

Tabla 9. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación para los grupos de comparación

Criterios	DD	TDM	DA	CT
<b>Inclusión</b>				
Hombres mayores de edad, escolaridad mínima de 6 años	*	*	*	*
Diagnóstico de TDM DSV-IV-TR, (+18 puntos en HAMD)	*	*		
Diagnóstico de Dependencia al alcohol con consumo en el último año (+ 13 puntos en EDA)	*		*	
<b>Exclusión</b>				
Diagnóstico neurológico	*	*	*	*
Comorbilidad con demencia, esquizofrenia o trastorno bipolar	*	*	*	*
Diagnóstico de abuso de sustancia adicional al alcohol	*		*	
Tratamiento farmacológico antidepresivo en el último mes	*	*		
Impedimento sensorial o motor	*	*	*	*
<b>Eliminación</b>				
Abandono del estudio por parte del participante	*	*	*	*
Evaluación neuropsicológica incompleta	*	*	*	*
Eliminación del EEG por exceso de artefacto	*	*	*	*

## Variables

- Cambio en la sintomatología clínica del cuadro depresivo mayor.
- Latencia y amplitud de las ondas P200 P300 y N450
- Puntajes en las pruebas neuropsicológicas.
- Niveles séricos de BDNF

**Técnicas de laboratorio.** Medición del BDNF: ELISA Assistan BDNF Emax InmunoAssay System (Promega, Madison, WI): sistema de ensayo inmunológico para la detección

especifica del BDNF con una placa de 96 pozos que detecta la proteína específica mediante marcadores de anticuerpos.

**Registro electroencefalográfico y de PRE:** SCAN 4.5 de 19 canales (Neuroscan, Compumedics Co. USA) una gorra para registro de EEG con base en el Sistema Internacional 10-20 (Neuroscan, Compumedics Co. Usa). El software de estimulación para la evocación de los PRE será STIM en su versión 2.0 (Neuroscan, Compumedics Co. USA). Los estímulos fueron visualizados por el paciente a través de la pantalla de un computador.

### **Paradigmas experimentales:**

**Memoria de trabajo (P200, P300):** Se administró una tarea dual con demandas de procesamiento y almacenamiento de estímulos viso-espaciales y 2 niveles de dificultad. La tarea tuvo una duración aproximada de 30 minutos. Al inicio de cada sesión se presentaron las instrucciones en el monitor.

La tarea primaria consistió en la presentación de matrices según el nivel de dificultad (figura 1a). Se llevó a cabo una tarea secundaria *Go-NoGo* visual, que consiste en la presentación pseudoazarosa de una serie de flechas en distintas direcciones (Figura 1b) con la instrucción de responder a la presentación del estímulo blanco con el botón 1 del tapete de respuestas, mientras que los demás estímulos no requerirán respuesta. La duración de cada estímulo en la tarea secundaria fue de 100 ms con un intervalo inter-estímulo de 1.8 a 2.2 segundos. En total se presentaron 360 estímulos divididos en 4 bloques: 18 estímulos blanco y 72 no blanco, con una duración de 3 minutos 4 segundos por bloque. Al término de la tarea secundaria, iniciará la fase de recuerdo, en donde aparecerán una por una y al azar, 3 matrices distintas que incluyen la que se presentó en la fase de almacenamiento. El sujeto presiona el botón 1 en el tapete de respuestas cuando se identificó la matriz presentada al inicio del bloque y el botón 2 si se trataba de una matriz diferente.

En ambos niveles de dificultad se realizó la tarea primaria y secundaria, por lo que la tarea requirió de procesamiento y almacenamiento simultáneo en la agenda viso-espacial en 3 fases: almacenamiento, procesamiento y recuerdo. La presentación de la matriz y de las flechas se realizó en color gris, con fondo negro en el centro de un monitor.



Figura 1. Paradigma visoespacial de memoria de trabajo para la elicitación de P200 y P300

### Proceso de inhibición de estímulos (N450):

Tarea de *Stroop*. Es una medida del conflicto cognitivo y el control ejecutivo. En esta tarea se requiere de la inhibición de la información dada en un proceso automatizado de lectura. En la condición incongruente (donde la palabra escrita no coincide con el color de la impresión) el conflicto entre la palabra escrita y la información del color requiere del control ejecutivo y un proceso de resolución de conflicto para ejecutarlo adecuadamente, esto seguido a un retraso en los tiempos de reacción en comparación con la condición congruente.

La investigación con EEG ha identificado un componente de ERP que es sensible a la manipulación en estados de incongruencia, este componente se refiere a la N450. En la terminología de la prueba se puede definir el efecto *Stroop* como la condición incongruente vs congruente (tiempos de reacción y forma de del componente); el efecto de inhibición como la condición incongruente vs la condición control; y el efecto de facilitación como control vs congruente.

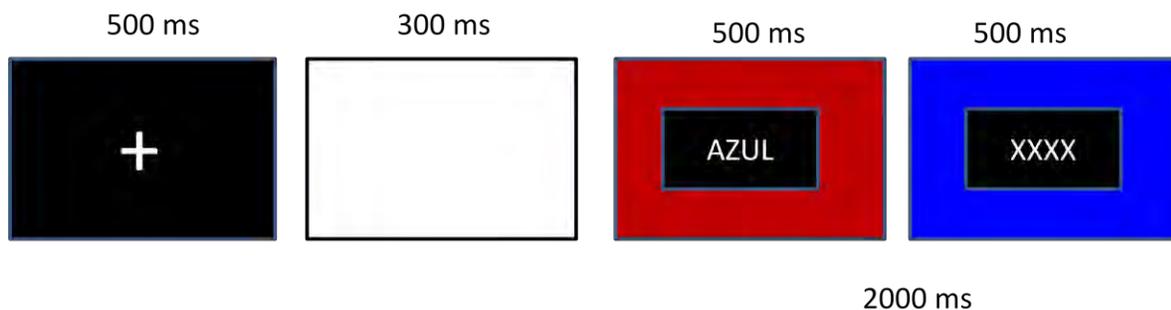
Las palabras estímulo fueron “rojo”, “verde” y “azul” escritas en minúsculas. Los estímulos controles consistieron en la presentación de “XXXX” que implica una condición de no-palabra y no-color. Los colores estímulos consistieron en rectángulos de colores rojo, verde y azul (284x142 píxeles) con un pequeño rectángulo negro al centro (142x42 píxeles). Las palabras estímulos fueron presentados en color blanco dentro del rectángulo

negro. Los estímulos congruentes presentaron la misma palabra y color (ejemplo: la palabra rojo en un rectángulo rojo). Y los estímulos incongruentes presentaron palabras que no correspondan con el color del rectángulo (ejemplo: la palabra verde en un rectángulo azul). En los estímulos control se presentaron la secuencia “XXXX” en rectángulos rojos, verdes o azules.

Durante la tarea se solicitó a los participantes ignorar la palabra y responder únicamente al color del rectángulo presionando el botón correspondiente en el tapete de respuestas. Con el dedo índice se respondió al color rojo (1), con el medio al verde (2) y con el anular al azul (3). Se contó con una sesión de práctica para familiarizar a los pacientes con la tarea, la presentación fue únicamente de los estímulos de color, seguida de la sesión experimental.

La sesión experimental consistió en la presentación de 204 ensayos, 82 congruentes, 82 incongruentes y 40 controles. Al inicio de la tarea se presentó en la pantalla una cruz como elemento de fijación por 500 ms, seguido de una pantalla blanca por 300 ms, y después el estímulo (congruente, no congruente o control). Los participantes fueron instruidos para responder al color del rectángulo de la manera más rápida y precisa posible. El tiempo inter estímulo se asignó en 2000 ms (Coderre et al., 2011).

Figura 2. Estímulos utilizados en el paradigma *Stroop*



## Test neuropsicológicos.

La Tabla 10 muestra la Batería neuropsicológica utilizada para la evaluación

Tabla 10. Pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluar los diferentes dominios cognitivos

<b>DOMINIO COGNITIVO</b>	<b>PRUEBA</b>
Memoria	Escala de memoria de Wechsler: Subtets de memoria lógica I Pares asociados verbales Pares asociados visuales (Wechsler, 1997b)
Memoria de trabajo	Span de dígitos en regresión WAIS (Wechsler, 1997a)
Velocidad de procesamiento	Subtest de claves y números WAIS Subtest de búsqueda de símbolos WAIS (Wechsler, 1997a)
Atención	Span de dígitos en progresión WAIS (Wechsler, 1997a) Span de Atención: Cubos de Corsi (Milner, 1971; Wechsler, 1997b) Prueba de cancelación. Test de cancelación de letras (Diler et al. 1974)
Aprendizaje	Test de aprendizaje verbal de California (Delis, Kaplan, Kramer, & Ober, 2000)
Funciones Ejecutivas	Prueba de trazo A y B (Trail Making Test) (Partington & Leiter, 1949)* Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Grant & Berg, 1948) Fluidez Verbal PMR (Artiola, Fortuny 1999)

**Escala de *Craving*:** Cuestionario de los Componentes Obsesivo-Compulsivos de la Bebida (Obsessive compulsive drinking Scale, OCDS) (Anton et al., 1995).

**Procedimiento:** A todos los participantes se les entregó un consentimiento informado y se realizó una evaluación electrofisiológica y neuropsicológica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”. A los pacientes con DD y TDM se

les solicito una muestra sanguínea para conocer los niveles séricos de BDNF iniciales y posteriormente estos dos grupos se sometieron al tratamiento con Fluoxetina durante 8 semanas. Después de concluido este tiempo se realizaron: una segunda evaluación electrofisiológica, neuropsicológica y toma de muestra sanguínea para conocer los niveles de BDNF post-tratamiento (ver Figura 3).



Figura 3. Cronograma de actividades del protocolo de investigación.

### **Análisis estadísticos.**

Para la comparación en semana basal de las medidas clínicas, neuropsicológicas y electrofisiológicas entre los grupos clínicos y los sujetos control se realizaron los siguientes análisis:

- ANOVA de un factor para la comparación de los datos demográficos, variables clínicas, puntajes de las escalas clinimétricas.
- ANCOVA con análisis post-hoc de Bonferroni con edad como covariable para las pruebas neuropsicológicas.
- ANOVA para los tiempos de reacción, respuestas correctas y latencia de los PRE entre los 4 grupos.
- ANOVA de medidas repetidas con análisis post-hoc (DSM) para la amplitud de cada potencial y cada nivel de dificultad. Se incluyeron 3 factores intrasujeto: Estimulo con 2 Niveles (frecuente/infrecuente o Congruente/Incongruente); Anteroposterior con 3 niveles (Frontal Central y Parietal) y Lateral con 3 niveles (Izquierdo, Medio y Derecha). La variable

diagnóstico se incluyó como factor intersujeto, un total de 9 electrodos (F3, FZ, F4, C3, CZ, C4, P3, PZ, P4) fueron incluidos en el análisis

Para la comparación de las medidas clínicas, neuropsicológicas y electrofisiológicas antes y después del tratamiento farmacológico en los grupos con DD y TDM se realizaron los siguientes análisis:

- ANOVA de medidas de medidas repetidas con edad, escolaridad para los puntajes en las escalas clinimétricas
- MANCOVA de medidas de medidas repetidas con edad como covariables para las pruebas neuropsicológicas.
- ANOVA de medidas repetidas para los tiempos de reacción, respuestas correctas y latencia de los PREs.
- ANOVA de medidas repetidas con análisis post-hoc (DSM) para la amplitud de cada potencial y nivel de dificultad. Se incluyeron 4 factores intrasujeto: Tiempo (basal, final), Estimulo con 2 Niveles (frecuente/infrecuente o Congruente/Incongruente); Anteroposterior con 3 niveles (Frontal Central y Parietal) y lateral con 3 niveles (Izquierdo, Medio y Derecha) y Diagnóstico como factor inter-sujeto. Un total de 9 electrodos (F3, FZ, F4, C3, CZ, C4, P3, PZ, P4) fueron incluidos en el análisis.
- Análisis de correlación de Spearman para datos clínicos y pruebas neuropsicológicas en semana basal y semana 8.
- Prueba T para la comparación de los niveles de la proteína BDNF en suero en semana basal y semana 8.
- Análisis de correlación de Spearman para datos clínicos, pruebas neuropsicológicas y niveles de proteína BDNF en semana basal y semana 8.

## 5. RESULTADOS

Un total de 81 participantes fueron reclutados para el estudio. Veinte sujetos fueron diagnosticados con Depresión Mayor, 20 con Dependencia al Alcohol y 21 con Diagnóstico Dual (TDM-DA), se incluyeron 20 sujetos sanos como grupo control. Un total de 17 participantes (4 DD, 6 TDM, 3 DA y 3 CT) fueron eliminados por criterios de exclusión y eliminación. El análisis pre-post incluyen únicamente a los participantes que completaron 8 semanas de tratamiento farmacológico (15 pacientes con DD y 10 con TDM).

### *Descriptivos y variables clínicas.*

En la tabla 11 se muestran las medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las variables demográficas, clínicas y puntajes de clinimetría para todos los grupos. Existen diferencias significativas entre los grupos para la variable edad, los participantes del grupo con TDM son más jóvenes en con los pacientes de AD ( $dm=10.72$ ,  $p=.04$ ).

Tabla 11. Comparación de las variables demográficas y clínicas entre los grupos clínicos y el grupo control (Media y desviación estándar)

	DD N=17	TDM N=14	DA N=17	CT N=17	F
Edad	43±12	33±12	44±10	37±11	3.15*
Escolaridad	10±2	12±3	12±3	12±4	2.2
Episodios previos de DM	2±2	2±2	1±1	0	5.8**
Primer episodio de DM (edad)	31±17	26±13	26±17	NA	.43
Inicio del consumo de alcohol (edad)	15±2	17±3	15 ±5	17±3	1.2
Inicio de la dependencia (edad)	25±8	NA	26±10	NA	.04
Periodos de abstinencia (>1 mes)	5±5	NA	7±7	NA	.85
Días de Consumo en el último mes	3± 8	NA	3±8	NA	.82
EDA	23±12	NA	22±8	2±4	20.6**
HAMD	22±5	25±7	-	3±3	59.1**
MADRS	26±6	30±11	-	3±2	44.5**
IDB	31±14	31±7	17±9	4±4	29.5**

DD: Pacientes con Diagnóstico Dual; TDM: Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor; DA: Pacientes con Dependencia al Alcohol; CT: Grupo Control; DM: Depresión mayor; HAMD: Escala de depresión de Hamilton; MDRAS: Escala Montgomery-Asberg de depresión; IDB: Inventario de depresión de Beck; HAMA: Escala de ansiedad de Hamilton; EDA: Escala para la evaluación de la abstinencia alcohólica revisada  $p\leq 0.05^*$ ;  $p\leq 0.01^{**}$

No se observaron diferencias significativas entre las variables clínicas de depresión o consumo entre los grupos de pacientes. Los pacientes con DD o TDM mostraron puntajes similares en las escalas de severidad de la depresión; aunque los pacientes con DA no cumplieron criterios para TDM mostraron puntajes moderados de depresión como se observa en el IDB, se observaron diferencias significativas al ser comparados con los grupos DD ( $dm=13.8$ ;  $p=.003$ ) y TDM ( $dm=-14.64$ ,  $p= 0.004$ ).

### *Evaluación neuropsicológica*

Los pacientes con DD mostraron bajos puntajes en las tareas de memoria lógica, memoria visual, atención sostenida, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva, así como un incremento en el tiempo total de la tarea de planeación

En el grupo con DA se observó un pobre rendimiento en tareas de memoria lógica, verbal, visual, aprendizaje verbal; memoria de trabajo visoespacial y un mayor número de omisiones en la tarea de atención sostenida.

Los pacientes con TDM mostraron un bajo rendimiento en la tarea de memoria de trabajo visoespacial.

En la tabla 12 se muestran medias y desviaciones estándar del desempeño obtenido por los 4 grupos en la batería neuropsicológica. La figura 4 muestra de forma gráfica las diferencias en los dominios de Memoria, Memoria de Trabajo, Aprendizaje y Función Ejecutiva. En la figura 5 ilustra el resumen de los resultados.

Tabla 12. Medias (M) y Desviaciones Estándar (DE) de los puntajes obtenidos por grupo en los diferentes dominios evaluados.

	<b>DD (n=17)</b>	<b>MDD (n=14)</b>	<b>DA (n=17)</b>	<b>CT (n=17)</b>	<b>ANCOVA F(p) Gl:3</b>	<b>Post-hoc</b>
<b>MEMORIA</b>						
Memoria Lógica I <sup>a</sup>	7 (2.5)	9.1 (4)	8.1(1.8)	10 (2)	4.**	DD<MDD**
Memoria Lógica II <sup>a</sup>	5.3 (2.1)	8 (2.1)	6.5 (2.4)	9 (2.4)	7.2**	DD<MDD*,CT** DA<CT*
Memoria verbal I <sup>a</sup>	6.2 (1.5)	6.5 (2.1)	5.3 (1.6)	7.7 (1.6)	4.3**	DA<CT**
Memoria verbal II <sup>a</sup>	7.5 (.3)	8.5 (.3)	8.5 (.3)	9.5 (.3)	4.6**	DD<CT**
Memoria verbal total <sup>a</sup>	22.8 (4)	25 (3.1)	22 (3)	26.3 (3.2)	3.9**	DA<CT** DD<CT_

Memoria visual I <sup>a</sup>	1.5 (1)	2.4 (1.8)	1.2 (1.4)	3 (1.7)	3.1*	DA<CT*
Memoria visual II <sup>a</sup>	2.5 (1.6)	3.7 (1.9)	2.9 (1.2)	4.6 (1.4)	4.3**	DD<CT** AD<CT_
Memoria visual III <sup>a</sup>	3.3 (2)	4.6 (2)	3 (1.6)	5.1 (1.6)	3.3*	DA<CT* DD<CT_
Memoria visual total <sup>a</sup>	7.5 (3.8)	10.7 (4.9)	7 (2.4)	12.7 (3.6)	6.3**	DD,DA<CT**
<b>atención</b>						
TCL aciertos	84.2 (1.6)	85.4(.6)	84.6 (1.2)	8.5 (.7)	4.2**	DD<CT**MDD_
TCL omisiones	1.8 (1.5)	0.5 (0.6)	1 (.7)	0	9.3**	DD>CT,MDD** DA>CT*
<b>VP</b>						
Dígitos aciertos	48 (10)	63 (14)	57 (13)	63 (15)	3.3*	DD<CT*,
Dígitos errores	0.4 (0.8)	0	.12(.48)	0	3.7*	DD>CT**DA**
<b>aprendizaje</b>						
A2 <sup>a</sup>	7.5 (1.8)	10.7 (1.6)	8.1 (3.1)	10.7 (1.7)	5.5**	DD<MDD*CT** DA<CT*
A10 <sup>c</sup>	40.6 (.5)	41 (.5)	40.1(.5)	42.2 (.5)	2.6*	DA<CT*
<b>memoria de trabajo</b>						
Cubos de Corsi	6.7 (1.7)	6.4 (1.4)	5.9(.85)	8.3 (2.6)	5.3**	DA,MDD<CT**
<b>Función ejecutiva</b>						
TMT B tiempo (s)	126 (48)	77 (17)	115 (52)	78 (25)	4**	DD>CT*MDD_
Fluidez Verbal P <sup>d</sup>	14 (3)	15 (4)	15 (4)	17 (3)	2.7**	DD<CT*
WCST ensayos	128 (0)	111 (23)	110 (19)	103 (22)	4**	DD>CT**DA_
WCST total de errores	56 (18)	43 (27)	39 (23)	33 (20)	2.9*	DD>CT*
Respuesta perseverativa	37 (16)	25 (16)	22 (15)	20 (13)	4*	DD>CT*,DA*
Errores perseverativos	33 (14)	23 (14)	20 (13)	18 (11)	4**	DD<CT**AD*
Categorías	3.2 (2)	4.2 (2)	4.2 (2)	5.7 (.5)	4.4**	DD>CT**
Fallas para mantener el set	1.5 (1)	0.25 (.4)	.67 (.61)	0.71 (.7)	6.2**	DD>CT*, MDD**,DA**

Total de ítems evocados correctamente= a; Número de secuencias reproducidas correctamente = b, Numero de palabras reconocidas correctamente=c, Numero de palabras generadas por minuto que inicien con una consonante especifica=d, Diferencias con el grupo control p = 0.06\_; \* p≤0.05; \*\*p≤0.01.

Se observaron diferencias en el desempeño entre los grupos clínicos; los pacientes con DD muestran un desempeño inferior al de los pacientes con DxU de depresión en tareas de memoria lógica, test de cancelación de letras y TMTB. También muestran un mayor número de errores en la tarea de búsqueda de símbolos, un mayor número de ensayos, de respuestas y errores de perseveración, así como de fallas para mantener el set en comparación con la población de DA. Un resumen gráfico de estos hallazgos se muestra en la figura 4.

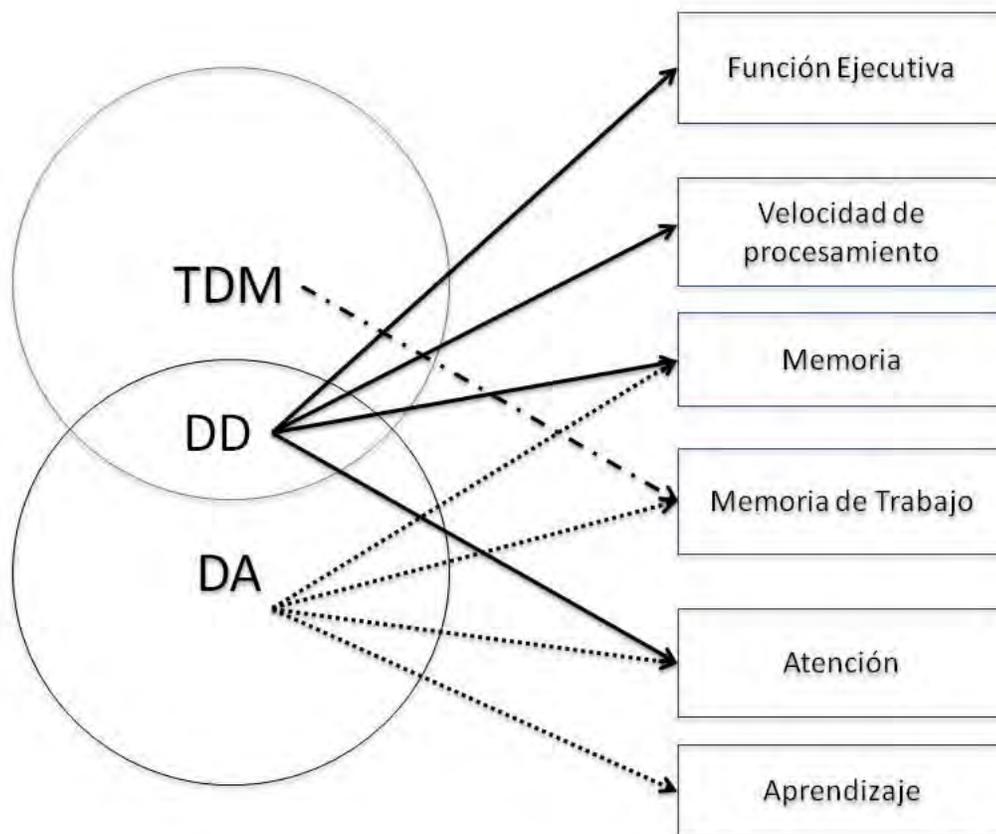
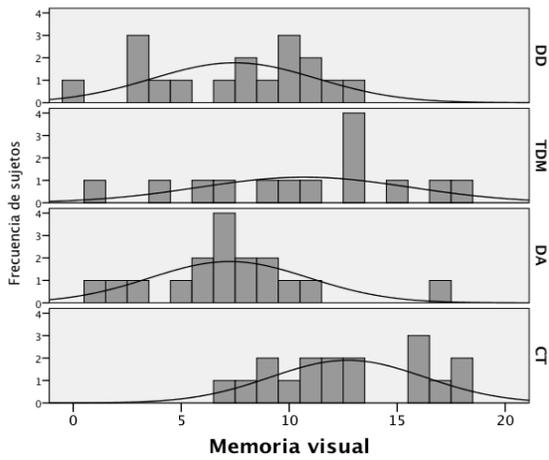


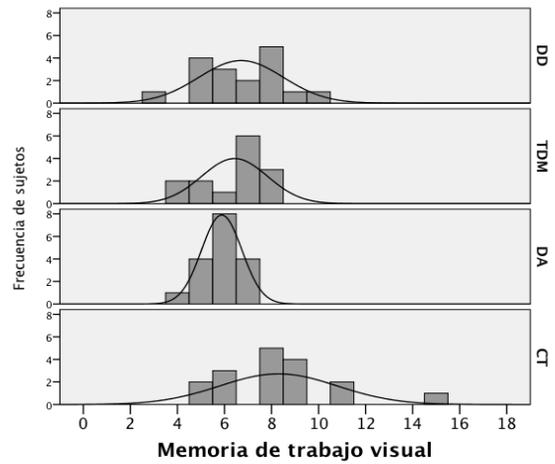
Figura 4. Resumen de los dominios cognitivos afectados en el Trastorno depresivo Mayor (TDM), Dependencia al Alcohol (DA) y Diagnóstico Dual (DD).

Por otro lado, encontramos diferencias en la distribución de los sujetos en relación a su desempeño en diferentes pruebas neuropsicológicas. Por ejemplo, en la tarea de memoria visual los pacientes con DA y DD se distribuyen en los valores más bajos de la prueba. Una distribución similar se observó en la tarea de memoria de trabajo visoespacial. Finalmente, un mayor número de pacientes con DD requirieron de un mayor número de intentos para completar la prueba de WCST (Figura 5).

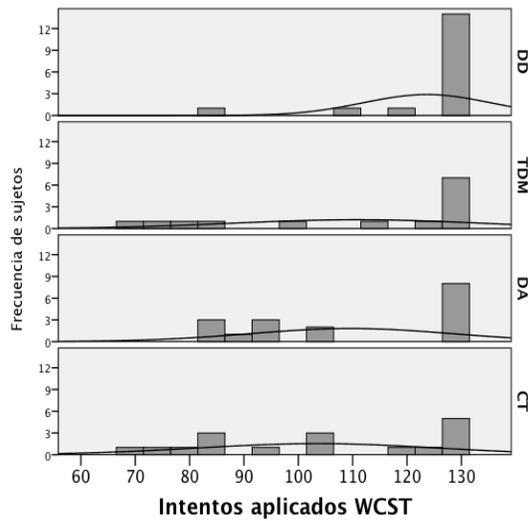
a)



b)



c)



d)

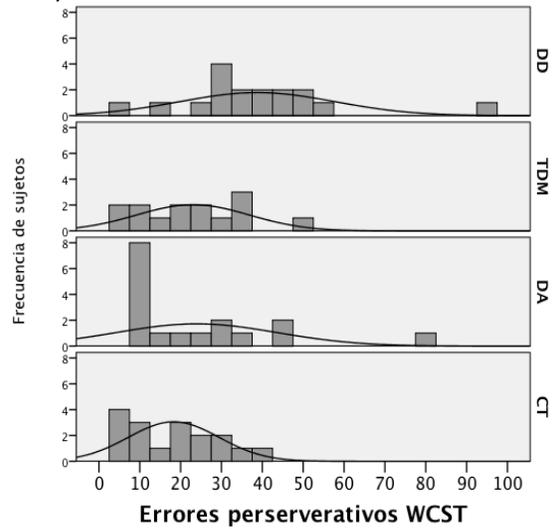


Figura 5. Frecuencia de casos por grupo en relación a los puntajes de memoria visual (a), memoria de trabajo visoespacial (b), numero de ensayos para completar la prueba de WCST (c) y el número de errores de perseveración la prueba de WCST (d)

## Potenciales Relacionados a Eventos

En esta sección se resalta en negritas los resultados que resultaron estadísticamente significativos.

### P200. Baja demanda cognitiva

**Amplitud.** No existen diferencias en el factor estímulo ( $f=.32$ ,  $p=.57$ ), se observaron diferencias en los factores anteroposterior ( $f=8.98$ ,  $p=.001$ ) y coronal ( $f=5.6$ ,  $p=.017$ ) (Figura 6).

**Latencia.** En la tabla 13 se muestran las latencias de derivaciones frontales y centrales en la línea media para cada tipo de estímulo; no se encuentran diferencias significativas entre los grupos.

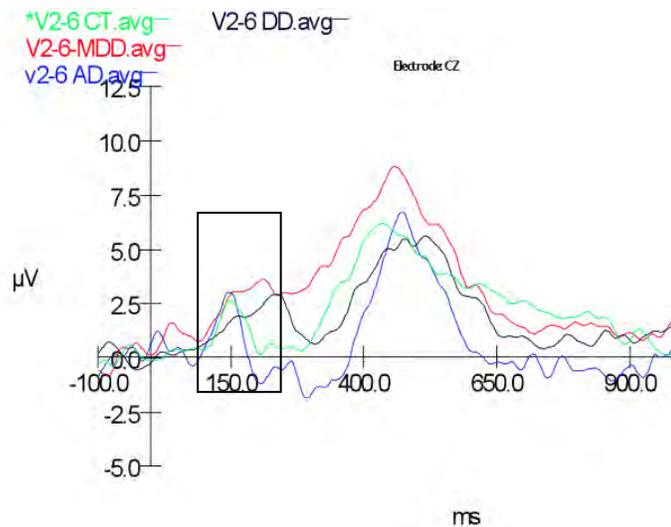


Figura 6. Amplitud de P200 en la tarea visoespacial de baja demanda cognitiva (estímulo infrecuente)

Tabla 13. Latencia del potencial P200 en la tarea de baja demanda cognitiva

Baja demanda cognitiva		CT (n=13)	MDD (n=14)	DA (n=7)	DD (n=15)	F
<b>FRECUENTE</b>	FZ	200 (26)	194 (22)	190 (16)	208 (27)	1.23
	CZ	204 (29)	200 (31)	187 (17)	216 (31)	1.80
<b>INFRECUENTE</b>	FZ	202 (29)	202 (19)	190 (20)	207 (21)	.828
	CZ	198 (26)	211 (25)	199 (30)	210 (21)	.899

## P200. Alta demanda cognitiva

**Amplitud.** No existen diferencias para el factor estímulo ( $f=.39$ ,  $p=.53$ ), se observaron diferencias en el factor anteroposterior ( $f=5.12$ ,  $p=.025$ ), coronal ( $f=8.79$ ,  $p=.001$ ) y la interacción estímulo\*anteroposterior\*diagnóstico ( $f=3.78$ ,  $p=.008$ ) y una tendencia estadística en el modelo completo ( $f=2.01$ ,  $p=0.084$ ) estímulo\*anteroposterior\*coronal\*diagnóstico. **Las diferencias se encontraron entre el grupo control en comparación con el grupo de depresión mayor en las zonas centrales ( $f=2.506$ ,  $p=.005$ ), derivaciones C3 ( $dm=2.35$ ,  $P=.009$ ), CZ ( $dm=2.8$ ,  $p=.005$ ) y C4 ( $dm=2.36$ ,  $p=.008$ ) del estímulo frecuente (Figura 7).**

**Latencia.** No existen diferencias significativas entre los grupos (Tabla 14).

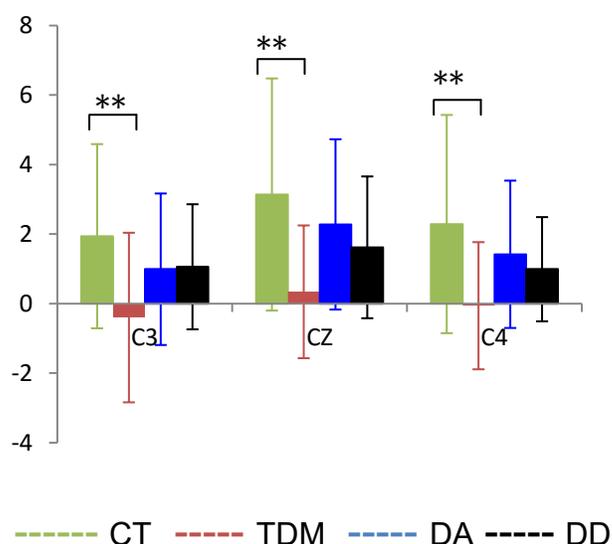


Figura 7. Amplitud de P200 en la tarea visoespacial de alta demanda cognitiva (estímulo frecuente) \*  $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$

Tabla 14. Latencia de P200 en la tarea de alta demanda cognitiva

Alta demanda cognitiva		CT (n=14)	MDD (n=14)	DA (n=7)	DD (n=15)	F
FRECUENTE	FZ	201 (26)	204 (19)	213 (26)	214 (19)	.999
	CZ	205 (30)	208 (27)	204 (29)	218 (24)	.708
INFRECUENTE	FZ	200 (28)	204 (17)	207 (27)	219 (23)	1.67
	CZ	201 (30)	208 (23)	197 (32)	224 (26)	2.39

P300. Baja demanda cognitiva.

**Amplitud.** Se encontraron diferencias significativas para el factor estímulo ( $f=7.04$ ,  $p=.01$ ), anteroposterior ( $f=10.23$ ,  $p=.00$ ); coronal ( $f=7.04$ ,  $p=.00$ ) y la interacción estímulo\*diagnóstico ( $f=3.01$ ,  $p=.04$ ). **El análisis post-hoc mostro que la diferencia se encuentran entre el grupo con DD y el grupo con TDM pero solo como una tendencia estadística ( $f=-2.58$ ,  $p=.080$ ).** Las diferencias más evidentes entre los grupos se encuentran en las derivaciones P3 ( $dm=-2.82$ ,  $p=.07$ ) y PZ ( $dm=3.35$ ,  $p=.05$ ) en el estímulo infrecuente.

**Latencia.** No existen diferencias significativas entre los grupos (Tabla 15)

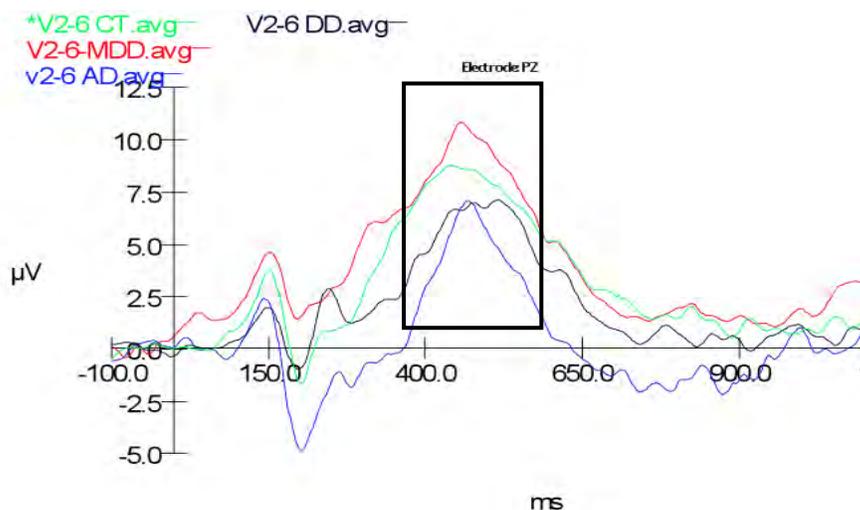


Figura 8. Amplitud del potencial P300(en la tarea visoespacial de baja demanda cognitiva (estímulo infrecuente)

Tabla 15. Latencias del potencial P300 nivel de dificultad bajo

Baja demanda cognitiva		CT (n=13)	MDD (n=14)	DA (n=7)	DD (n=15)	F
FRECUENTE	FZ	415 (71)	416 (48)	405 (36)	432 (66)	.503
	CZ	418 (75)	409 (39)	450 (91)	407 (52)	.840
	PZ	392 (73)	390 (74)	442 (89)	431 (113)	.945
INFRECUENTE	FZ	443 (93)	431 (70)	479 (37)	455 (66)	.748
	CZ	471 (82)	451 (63)	479 (37)	501 (70)	1.312
	PZ	479 (77)	446 (59)	469 (39)	478 (62)	.797

**Conductuales y tiempos de reacción.** No existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas frecuentes ( $f=.77$ ,  $p=.51$ ) o Infrecuentes ( $f=2.45$ ,  $p=.07$ ). **Se observan diferencias el tiempo de reacción (TR) del estímulo infrecuente ( $F=3.02$ ,  $p=.03$ ), el análisis post-hoc (Scheffé) muestra que estas diferencias se encuentran entre el grupo con DD y el grupo con TDM ( $dm=85$ ,  $p=.07$ ) pero solo como una tendencia estadística (figura 9).**

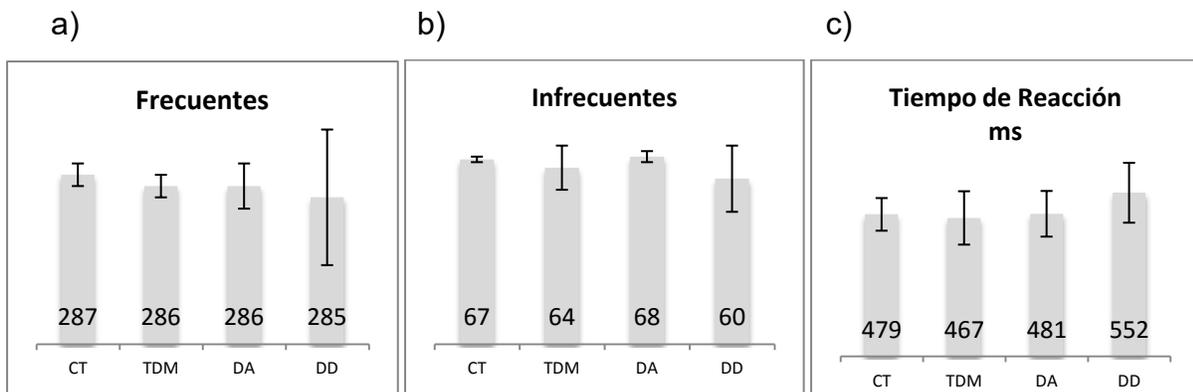


Figura 9. Datos conductuales para la tarea de memoria de trabajo visoespacial en un nivel de baja demanda cognitiva. a) Respuestas correctas para estímulos frecuentes b) Respuestas correctas a estímulos infrecuentes, c) Tiempos de reacción para estímulos infrecuentes.

P300. Alta demanda cognitiva

**Amplitud.** Se observan diferencias en el factor anteroposterior ( $f=4.84$ ,  $p=.028$ ), no así en el factor estímulo ( $f=.774$ ,  $p=0.38$ ), coronal ( $f=2.53$ ,  $p=.11$ ) ni las interacciones con el factor diagnóstico (figura 10)

**Latencia.** Existen diferencias entre el grupo con DD y TDM en la derivación CZ ( $dm=55.41$ ,  $p=.046$ ) (tabla 16)

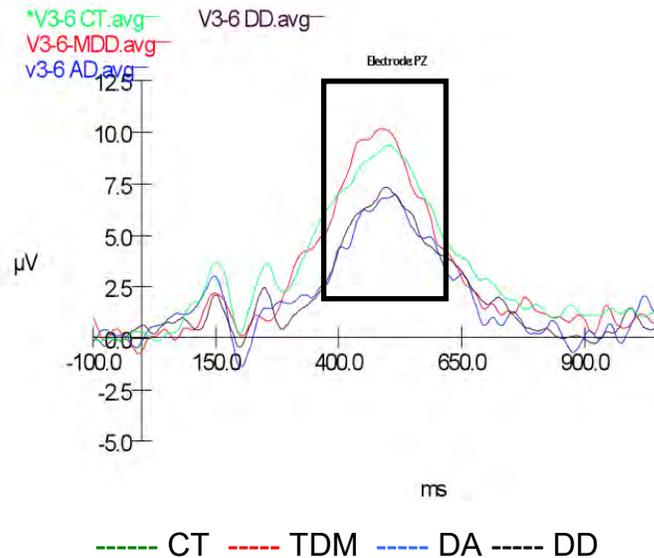


Figura 10. Amplitud del potencial P300 en la tarea visoespacial de alta demanda cognitiva (estímulo infrecuente)

Tabla 16. Latencias del potencial P300 en un nivel de dificultad alto.

Alta demanda cognitiva		CT (n=14)	MDD (n=14)	DA (n=7)	DD (n=15)	F
<b>FRECUENTE</b>	FZ	412 (70)	425 (49)	409 (26)	422 (79)	.158
	CZ	406 (77)	427 (46)	396 (17)	394 (45)	.999
	PZ	377 (69)	402 (58)	405 (22)	385 (70)	.545
<b>INFRECUENTE</b>	FZ	474 (81)	446 (44)	486 (55)	454 (75)	.776
	CZ	485 (56)	<b>457 (41)</b>	487 (50)	<b>512 (54)</b>	<b>2.878*</b>
	PZ	485(54)	482 (35)	486 (67)	500 (52)	.360

\*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ .

**Conductuales y tiempos de reacción** No existen diferencias significativas en el número de respuestas correctas frecuentes ( $f=.20$ ,  $p=.89$ ) o infrecuentes ( $f=1.91$ ,  $p=.14$ ) ni en el tiempo de reacción del estímulo infrecuente ( $f=1.02$ ,  $p=.39$ ) (figura 11).

a)

b)

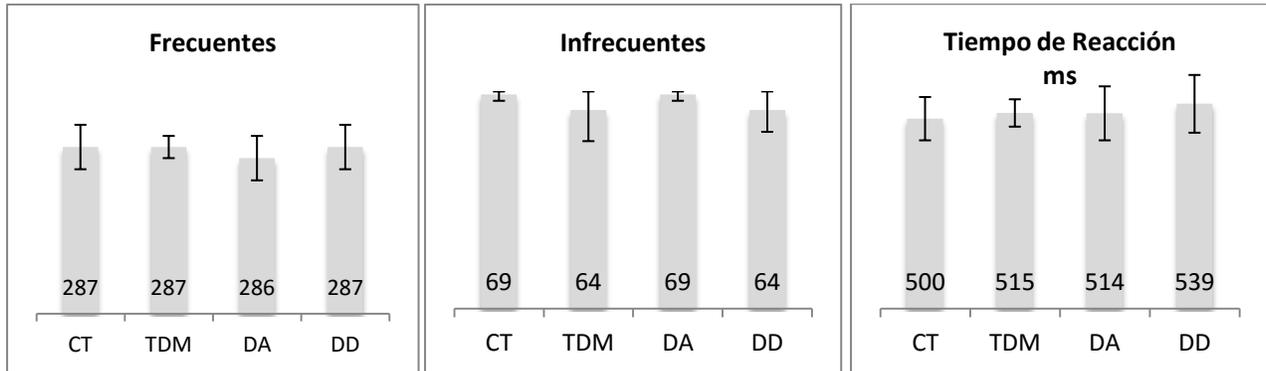
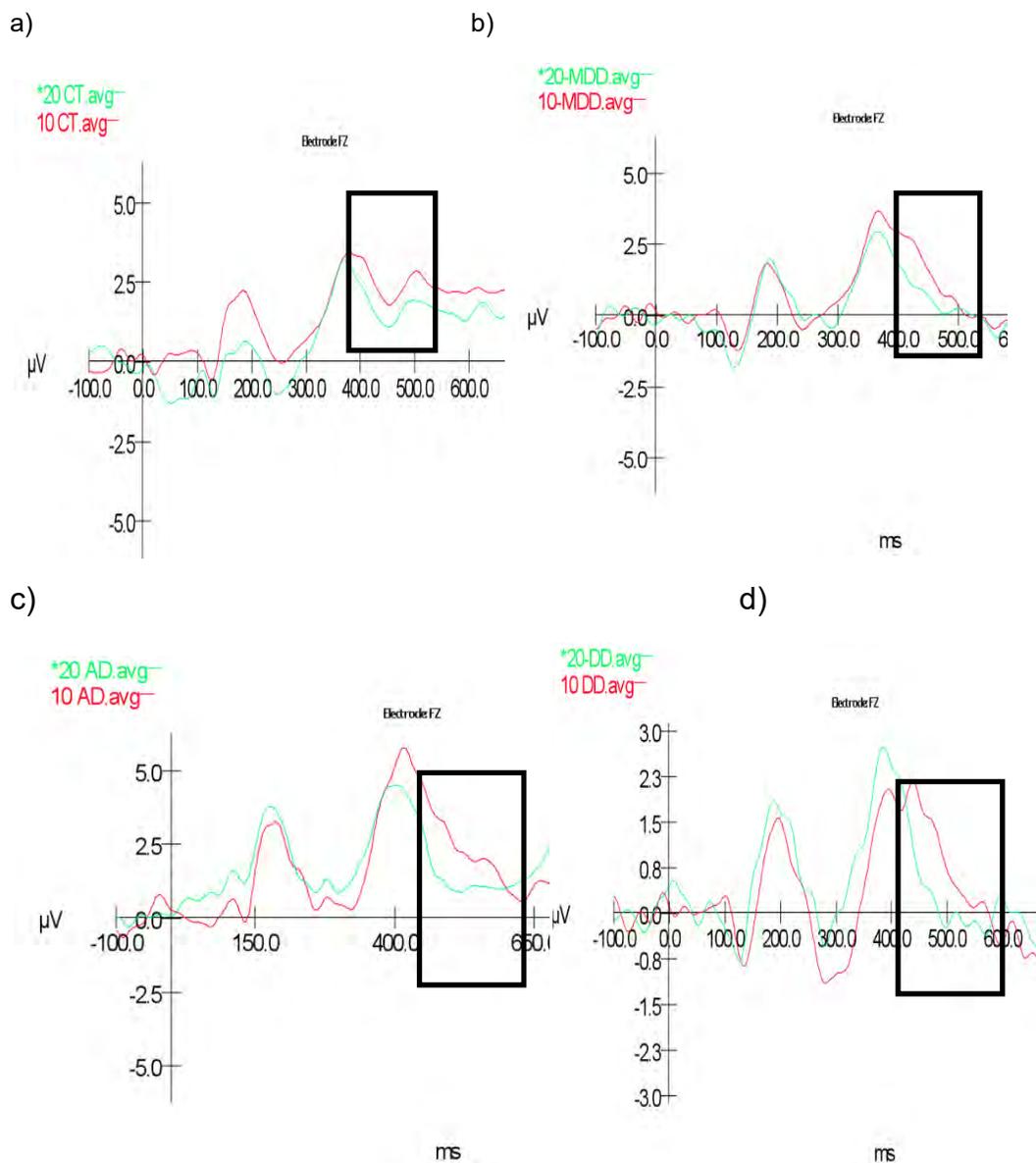


Figura 11. Datos conductuales para la tarea de memoria de trabajo visoespacial en un nivel de alta demanda cognitiva. a) Respuestas correctas para estímulos frecuentes b) infrecuentes, b) Tiempos de reacción para estímulos infrecuentes.

## N450

Se realizó el análisis del efecto N450 por grupo, en la tabla 18 se observa los efectos para los factores principales y en las diferencias para las derivaciones frontales y centrales de la línea media (Figura 12, Tabla 17).



Estímulo frecuente █ Estímulo infrecuente █

FIGURA 12. Amplitud del potencial N450 en la derivación FZ en cada grupo de comparación. A) El grupo control muestra una amplitud de  $2.3 \pm 3.1$  mV para el estímulo congruente y  $1.6 \pm 3.1$  mV para el incongruente b) Trastorno Depresivo Mayor  $2.2 \pm 4.3$  mV congruente y  $1.2 \pm 3.2$  mV incongruente

c) Dependencia al alcohol  $2.9 \pm 4.4$  mv en el estímulo congruente y  $1.6 \pm 4.2$  mv para el estímulo incongruente y d) Diagnóstico Dual  $0.9 \pm 2.8$  mv estímulo congruente y  $0.05 \pm 3.5$  mv estímulo incongruente.

Tabla 17. Efectos principales de N450 por cada grupo de comparación.

	Estímulo (F)	Frontal (F)	Lateral (F)	FZ (dm)	CZ (dm)
<b>CT (n=14)</b>	f= 1.756	f=.024	f= .910	<b>dm=.789*</b>	dm=.755_
<b>TDM (n=14)</b>	f=2.97	f=6.58**	f=12.6**	dm=.965	dm=1.47_
<b>DA (n=7)</b>	f=.000	f=2.817	p f=5.45 *	dm=1.309	dm=.988
<b>DD (n=15)</b>	f=2.54	f=.353	f=6.82**	dm=848	dm=1.09_

p = 0.06\_ ; \* p≤0.05; \*\*p≤0.01.

**Amplitud.** Para este análisis se consideraron únicamente las derivaciones frontales y centrales dado que la máxima amplitud se observa en estas derivaciones (West, 2003; West & Alain, 2000; West et al., 2010). Se observó una diferencia en el factor estímulo (f=5.17, p=.02), no así en el factor anteroposterior (f=0.49, p=0.48), coronal (f=2.47, p=.12), ni en la interacción de los factores. **En análisis post-hoc muestra que las diferencias principales se encuentran en el estímulo incongruente en las derivaciones C3 (dm=-3.34, p=.016), CZ (f=-3.18, p=.047) (figura 13) entre los el grupo control y el grupo de pacientes con diagnóstico dual.**

**Latencia.** No existen diferencias significativas entre los grupos ( ver tabla 18).

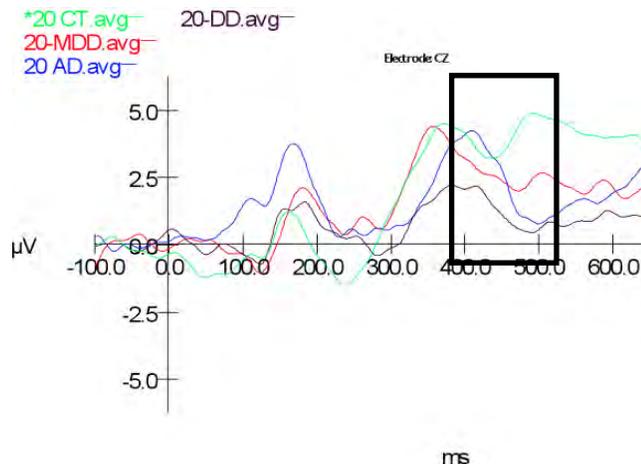


Figura 13. Amplitud de N450 en 4 grupos de comparación.

Tabla 18. Latencias del potencial N450 en derivaciones frontales y centrales de la línea media para el estímulo incongruente.

	CT (n=14)	TDM (n=14)	DA (n=7)	DD (n=15)	F
<b>FZ</b>	486 (57)	479 (64)	488 (31)	508 (57)	.663
<b>CZ</b>	478 (61)	477 (69)	492 (27)	516 (56)	1.38

### Conductuales y tiempos de reacción.

No se observan diferencias significativas en el número de respuestas correctas a los estímulos congruentes ( $f=1.96$ ,  $p=.13$ ), incongruentes ( $f=1.59$ ,  $p=0.2$ ) ni control ( $f=.024$ ,  $p=0,8$ ) (Figura 14). **Los pacientes con DD muestran tiempos de reacción más prolongados para todos los estímulos en comparación con el grupo control (tabla 19).**

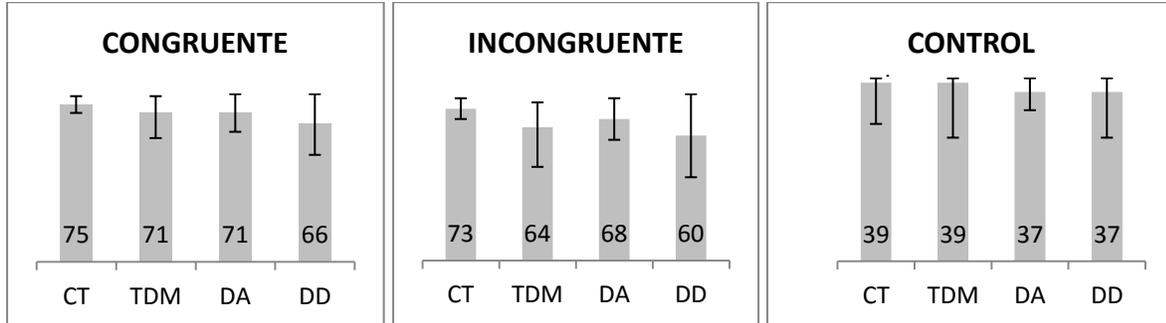


Figura 14. Datos conductuales para el paradigma de Stroop. No existen diferencias entre los grupos para los estímulos congruentes, incongruentes o controles.

Tabla 19. Tiempos de reacción en el paradigma Stroop.

	CT (ms)	TDM (ms)	DA (ms)	D (ms)	F	Post-hoc
<b>Congruente</b>	542 (82)	537 (46)	593 (62)	621 (81)	<b>4.53**</b>	<b>DD&gt;TDM*,CT*</b>
<b>Incongruente</b>	568 (78)	566 (52)	630 (55)	632 (86)	<b>3.27*</b>	<b>DD&gt;CT</b>
<b>Control</b>	541 (83)	554 (56)	599 (56)	630 (80)	<b>4.37**</b>	<b>DD&gt;CT*</b>

$p \leq 0.05^*$   $p \leq 0.01^*$

El efecto conductual de *Stroop* se presentó en todos los grupos con excepción de los pacientes con DD. Únicamente el grupo control y pacientes con AD muestran efecto conductual de inhibición y ningún grupo muestra diferencias significativas para el efecto de facilitación (Tabla 20).

Tabla 20. Efecto Conductual de *Stroop* (Incongruente-Congruente), efecto de inhibición (Incongruente-Control) y efecto de facilitación (Congruente-Control) en los grupos de comparación.

	<b>Stroop (ms)</b>	<b>Inhibición (ms)</b>	<b>Facilitación (ms)</b>
<b>CT</b>	<b>25.85**</b>	<b>27.71**</b>	.857
<b>TDM</b>	<b>29.5**</b>	12.14	-17.37
<b>DA</b>	<b>32.62**</b>	<b>25.62**</b>	- 6
<b>DD</b>	11.21	8.85	- 8.35

### **Resumen de los resultados.**

P200. Ante una tarea de alta demanda cognitiva, los sujetos control muestran una mayor amplitud del potencial en comparación con el grupo de TDM.

P300. Ante una tarea de baja dificultad, los pacientes con TDM muestran una amplitud mayor del potencial y tiempos de reacción más cortos en comparación con el grupo de DD. Ante una tarea de alta dificultad, los pacientes con TDM muestran latencias más cortas del potencial en comparación con DD sin diferencias en los datos conductuales.

N450. Únicamente el grupo control muestra efecto electrofisiológico Stroop para las derivaciones FZ y CZ. El grupo control muestra diferencias en la amplitud del potencial en derivaciones centrales y tiempos de reacción más cortos en comparación con el grupo de DD. No es posible observar el efecto conductual de *Stroop* en la población con DD.

### Respuesta Clínica

En el análisis se incluyeron los pacientes que cumplieron 8 semanas de tratamiento farmacológico con Fluoxetina. La muestra se compuso de 15 pacientes con DD y 10 pacientes con diagnóstico de depresión mayor. **Se observaron diferencias significativas entre la edad de los grupos (DD=43±13 años; TDM=edad 31±9; t=2.77, p=.01);** pero no en escolaridad (DD=10±2 años, TDM=12±3; t=1.45, p=0.16).

Después de 8 semanas con tratamiento farmacológico se observó una disminución significativa en los puntajes en las escalas de severidad de depresión (HAMD, MADRS y IDB) y ansiedad (HAMA) en ambos grupos clínicos, así como en la escala de craving en el grupo en los pacientes con DD (ver tabla 21). No se encontraron diferencias entre los grupos para el tiempo basal (HAMD f=-2.5, p=.39; MADRS f=2.8, p=0.5; BECK f=.66, p=.91; HAMA f=5.29, p=3.48) o final (HAMD f=-.33, p=.91; MADRS f=2.4, p=3.9; BECK f=0.4, p=0.9; HAMA f=2.1, p=0.39).

Tabla 21. MANCOVA de medidas repetidas (edad como covariable) Medias y Desviaciones de los puntajes en las escalas clinimétricas en semana basal y semana final de los grupos clínicos

	TDM		DD		Medidas repetidas	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	TDM	DD
<b>HAMD</b>	24 (7)	6 (3)	22 (5)	7 (8)	<b>17.2 (2)**</b>	<b>14.3 (2)**</b>
<b>MADRS</b>	28 (11)	10 (3)	27 (7)	8 (9)	<b>18.8 (4)**</b>	<b>18.3 (3)**</b>
<b>BDI</b>	31 (6)	13 (6)	32(15)	11 (14)	<b>18.8 (5)**</b>	<b>20 (4) **</b>
<b>HAMA</b>	20 (7)	7 (3)	15 (7)	5 (5)	<b>13 (2)**</b>	<b>10 (2) **</b>
<b>OCDS</b>			22 (15)	6 (7)		<b>16(14)**</b>

HAMD: Escala Hamilton para la depresión, MADRS: Escala de valoración de la depresión Montgomery-Ásberg, BDI: Inventario para la depresión de Beck, HAMA: Escala Hamilton para la Ansiedad, OCDS: Cuestionario de los Componentes Obsesivo-Compulsivos de la Bebida, Obsessive compulsive drinking Scale. TDM (N=10), DD (N=15), p≤.05\* p≤.01\*\*

## Evaluación Neuropsicológica

Después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina, ambos grupos de pacientes mostraron un incremento en los puntajes de las pruebas de memoria lógica, verbal y visual con respecto a su desempeño inicial. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la semana 8 de tratamiento.

El grupo con DD mostro un incremento en el número de ítems codificados a través de los ensayos, mayor recuperación de la información a corto plazo y recuperación con claves en el corto y largo plazo; disminución en el tiempo de ejecución en la parte A del TMT, incremento de palabras evocadas en la fluidez verbal “P”, una reducción significativa en el número de ensayos aplicados, respuestas de perseveración, errores de perseveración y fallos para mantener la actitud en el WCST. Este cambio no se observó en los pacientes con diagnóstico único de depresión.

En la tabla 22 se muestran las medias y desviaciones estándar en cada prueba neuropsicológica en semana basal, final y los valores para las medidas repetidas en ambos grupos. La figura 15 muestra un resumen gráfico de esto hallazgos.

Tabla 22. Puntajes de las pruebas neuropsicológica antes y después de 8 semanas de tratamiento farmacológico con Fluoxetina en pacientes con TDM y DD.

	TDM (M,DE)		DD (M,DE)		Medidas repetidas (dm)	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	TDM	DD
<b>Memoria</b>						
Memoria lógica I	8.4 (4.4)	12.1 (3.7)	6.7 (2.4)	8.4 (2.8)	<b>3.6**</b>	<b>1.79**</b>
Memoria lógica II	7.6 (3.8)	10.8 (3.3)	5.1 (2.1)	7.2 (2.6)	<b>3.07**</b>	<b>2.21**</b>
Pares verbales I	6.1 (2.2)	7.1 (0.9)	6.2 (1.6)	6.9 (1.2)	<b>1.4*</b>	0.38
Pares verbales II	8.6 (1.7)	9.2 (0.7)	7.4 (1.8)	9.1 (1.3)	0.73	<b>1.57**</b>
Pares verbales III	10.2 (3.2)	9.7 (0.4)	8.8 (1.4)	9.5 (0.9)	0.26	0.51
Pares verbales total	24 (4.4)	26 (1.5)	22.6 (4.1)	25.6 (3)	<b>2.92**</b>	<b>2.38**</b>
Pares visuales I	2.2 (1.5)	3.7 (2.1)	1.7 (2.1)	2.7 (1.6)	1.04	<b>1.30**</b>
Pares visuales II	3.3 (2)	4.9 (1.3)	2.2 (1.4)	3 (1.7)	<b>1.48*</b>	0.48
Pares visuales III	4 (2)	5.1 (1.3)	3 (1.9)	3.6 (1.9)	<b>1.09*</b>	0.67
Pares visuales total	9.5 (4.9)	13.7 (4.4)	6.9 (3.7)	9.4 (5)	<b>3.64**</b>	<b>2.9**</b>
<b>Atención</b>						

Dígitos progresión	7.2 (1.3)	8.7 (5.2)	7.1 (1.5)	7.4 (1.5)	1	0.59
Cubos progresión	7.7 (1.9)	8.4 (1.2)	7.7 (1.7)	7.9 (1.5)	<b>1*</b>	0.003
TCL Aciertos	85.2 (1)	85.4 (0.8)	83.8 (3.1)	84 (3) 0.2	0.40	0.002
TCL Errores	0	0.1 (0.3)	.07 (.25)	(0.4) 1.9	0.37	0.04
TCL Omisiones	.8 (1)	0.6 (0.8)	2 (2.6)	(2.7) 100	0.10	0.20
TCL Tiempo (s)	106 (30)	90 (19)	110 (34)	(44)	12.57	12.48
<b>Velocidad de procesamiento</b>						
Claves Aciertos	63 (15)	71 (13)	47 (12)	50 (15)	7.14	3.9
Claves Errores	0	0	.47 (0.9)	0.4 (1)	0.13	0.92
Símbolos Aciertos	31 (7)	36(5)	25 (8)	23 (10)	2.99	1.12
Símbolos Errores	2.3 (1.6)	1.5(1.3)	1.9 (2.4)	3.7(4..6)	1	<b>1.93*</b>
<b>Aprendizaje</b>						
Ensayo 1	6.3 (2)	8.1 (3)	6.3 (2)	8.7 (2)	<b>2.52**</b>	<b>1.90**</b>
Ensayo 2	10.4 (1.7)	11.3 (2.7)	8.4 (2.9)	11.2 (2.3)	1.21	<b>2.63**</b>
Ensayo 3	11.9 (2.2)	12.8 (1.9)	10.4 (3.3)	12.5 (2.5)	0.96	<b>2.02*</b>
Ensayo 4	12.9 (1.9)	12.6 (2.8)	11.9 (3.1)	13 (2.6)	0.63	<b>1.38*</b>
Ensayo 5	13.2 (2.7)	14.2 (1.9)	12.2 (2.8)	13.3 (4.3)	0.51	1.39
ECP	12.8 (2)	13.8 (1.9)	12 (2.2)	13.4 (2.5)	0.77	<b>1.44**</b>
ECPc	13 (2)	14.5 (1.7)	12.5 (2.2)	14 (2.4)	0.63	<b>1.40*</b>
ELP	14 (1.2)	14 (2.1)	12.5 (2.5)	13.1 (3.4)	0.01	.84
ELPc	13.8(1.7)	14.5 (1.6)	12.2 (2.8)	13.8 (2.3)	0.91	<b>1.48**</b>
Reconocimiento	40.7 (2.3)	41 (2)	40.8 (2.2)	41 (3)	0.38	0.51
<b>Memoria de trabajo</b>						
Dígitos en regresión	4.7 (2.4)	4.5 (1.2)	3.93 (1.7)	4.6 (2)	0.44	0.30
Cubos en regresión	6.4 (1.5)	7 (1.8)	6.6 (1.7)	5.9 (2.1)	0.23	0.48
<b>Función Ejecutiva</b>						
TMT A aciertos	24.6 (.5)	24.8 (0.6)	24.7 (.6)	24.8 (0.7)	0.15	0.02
TMT A tiempo	47 (14)	38 (13)	58 (15)	47 (18)	7.12	<b>10.33**</b>
TMT B aciertos	23.5 (2.8)	23.4 (2.5)	24.4 (1.2)	23.6 (2.3)	0.41	1.07
TMT B tiempo	100 (57)	104 (55)	122 (45)	116 (53)	14.16	12.42
Fluidez verbal P	14.5 (3.8)	17 (4)	14 (2.5)	16 (3)	1.69	<b>2.54**</b>
Fluidez verbal M	12.8 (4.5)	14 (5)	12 (2.8)	12 (3)	0.62	0.51
Fluidez verbal R	11.7 (3)	12 (5)	10.5 (3.2)	12 (3)	0.40	1.72
WCST intentos	110 (24)	102 (25)	123 (12.4)	115 (23)	4.3	<b>10.92**</b>
Aciertos	65 (12)	70 (17)	66 (15)	65 (13)	2.36	0.09
Errores	45 (28)	32 (29)	57 (22)	50 (26)	6.63	<b>11.44*</b>
Perseveraciones	27 (18)	17 (13)	44 (27)	32 (20)	9.51	<b>12.32*</b>
E. Perseverativos	24 (15)	15 (11)	38 (20)	30 (17)	6.95	<b>10.5*</b>
E. no Perseverativos	21 (16)	17 (22)	19 (11)	21 (13)	0.22	0.95
R. Nivel Conceptual	53 (17)	60 (22)	48 (21)	50 (18)	4.09	4.13
Categorías	4 (2)	4 (3)	3 (2)	4 (2)	0.01	<b>1.00**</b>
FMA	1.1 (1.7)	1.3 (1.3)	1.6 (0.9)	1 (1.3)	0.28	<b>0.65*</b>

DD (N=15) TDM (N=10)  $p \leq 0.05^*$  ;  $p \leq 0.01^*$

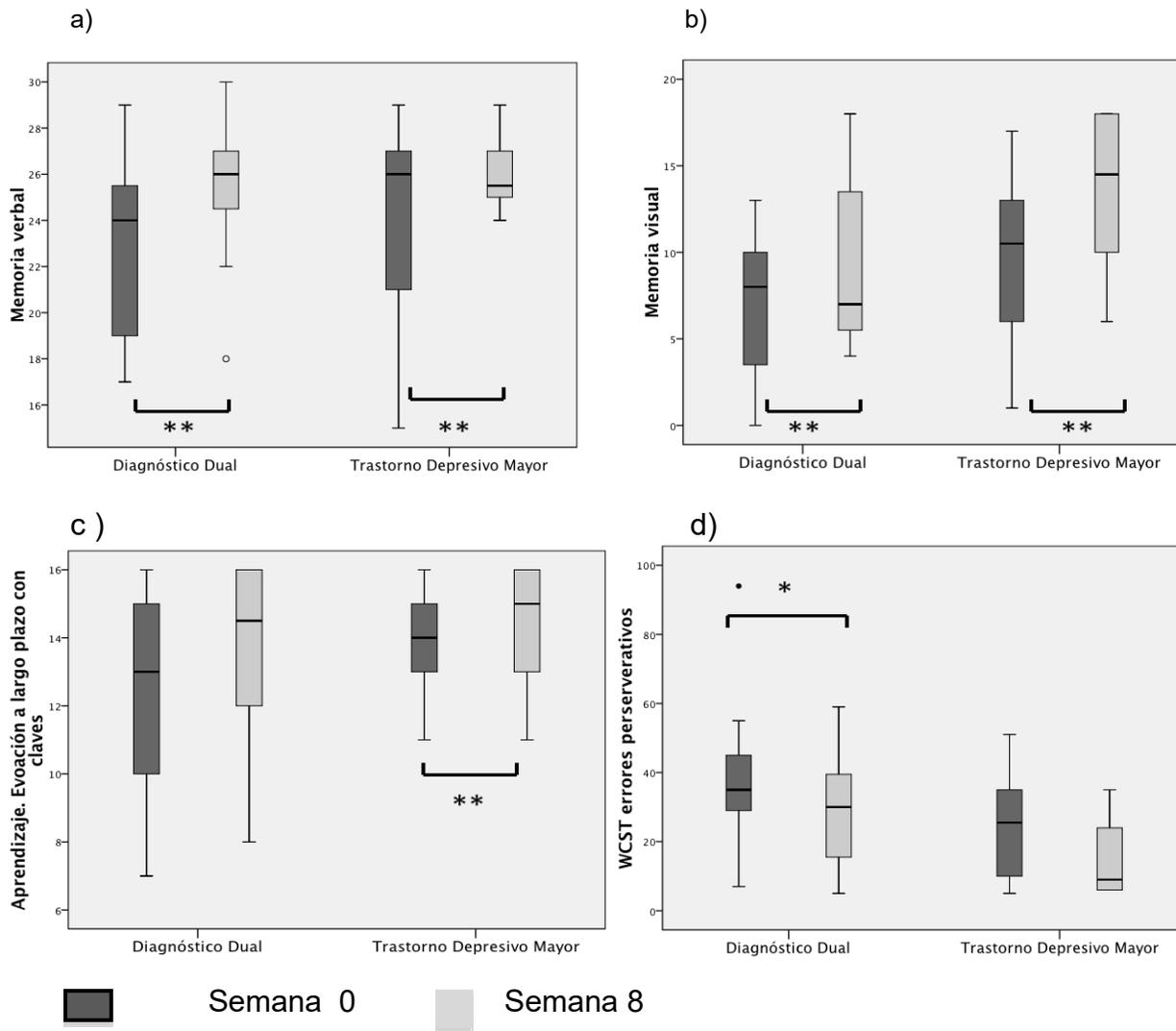


Figura 15. Diferencias en memoria (a,b), aprendizaje (c) y flexibilidad cognitiva (d) después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina.

Potenciales Relacionados a Eventos.

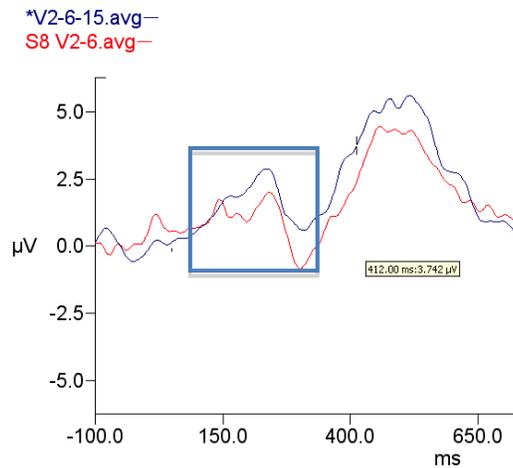
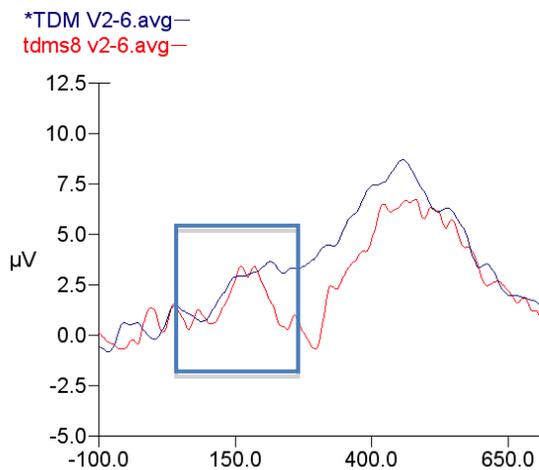
P200. Nivel de baja demanda cognitiva

**Amplitud.** Existen diferencias significativas para el factor tiempo ( $f=5.37$ ;  $p=0.03$ ), tiempo\*anteroposterior ( $f=17.6$ ;  $p\leq 0.00$ ) y tiempo\*anteroposterior\*coronal ( $f=3.2$ ;  $p=0.04$ ). Los pacientes con DD muestran una disminución en la amplitud del potencial en el estímulo frecuente (figura 16)

**Latencia.** Después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina los pacientes con DD muestran una latencia más temprana del potencial evocado en la derivación central media (estímulo frecuente) ( $f=28$ ,  $p\leq 0.01$ ) (Tabla 23).

a) Pacientes con TDM

b) Pacientes con DD



-----

Semana basal

-----

Semana final

Figura 16. Amplitud de P200 en CZ antes y después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina en una tarea de baja demanda cognitiva a) grupo con TDM, b) grupo con DD

Tabla 23. Media y desviaciones estándar de las latencias de P200 en estímulo frecuente e infrecuente para las poblaciones clínicas

	TDM		DD	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
<b>INFRECUENTE</b>				
FZ (ms)	197 (16)	207 (24)	200 (25)	219 (28)
CZ (ms)	195 (18)	206 (23)	244 (32)	218 (33)
<b>FRECUENTE</b>				
FZ (ms)	200 (39)	209 (26)	218 (38)	208 (28)
CZ (ms)	200 (44)	206 (27)	<b>233 (32)</b>	<b>205 (30)**</b>

P200 nivel de alta demanda cognitiva.

**Amplitud.** No se observan diferencias significativas para el factor tiempo ( $f=.56$ ,  $p=0.46$ ), para los factores principales o su interacción (ver figura 17)

**Latencia.** No se observan diferencias significativas en las medidas repetidas, ni diferencias entre los grupos después del tratamiento farmacológico.

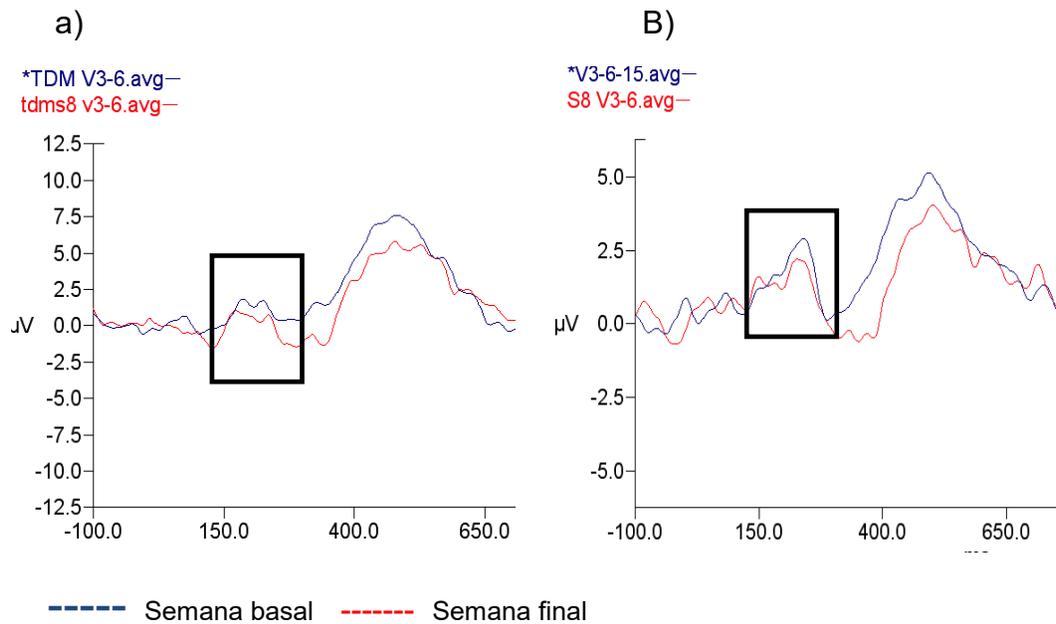


Figura 17. Amplitud de P200 en CZ antes y después de 8 semanas de tratamiento con Fluoxetina en una tarea de alta demanda cognitiva a) grupo con TDM, b) grupo con DD

Tabla 24. Media y desviaciones estándar de las latencias de P200 en estímulo frecuente e infrecuente para una tarea de alta demanda cognitiva

	TDM		DD	
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL
<b>INFRECUENTE</b>				
FZ (ms)	205 (15)	199 (27)	235 (32)	216 (25)
CZ (ms)	205 (25)	197 (30)	234 (35)	226 (38)
<b>FRECUENTE</b>				
FZ (ms)	210 (28)	193 (28)	218 (22)	212 (27)
CZ (ms)	207 (30)	190 (33)	227 (25)	234 (29)

P300 nivel de baja demanda cognitiva.

**Amplitud.** Existe diferencias significativas para el factor tiempo ( $f=6.61$ ;  $p= 0.01$ ) y las interacciones tiempo\*anteroposterior ( $f=0.69$ ;  $p=0.02$ ) y tiempo\*estimulo\*diagnóstico ( $f=0.83$ ;  $p=0.05$ ). El análisis post-hoc muestra una disminución de la amplitud en los pacientes con TDM para las zonas centrales y parietales en el estímulo infrecuente (Figura 18, tabla 26).

**Latencias.** No existen diferencias significativas en las medidas repetidas, ni entre los grupos después del tratamiento farmacológico (tabla 27)

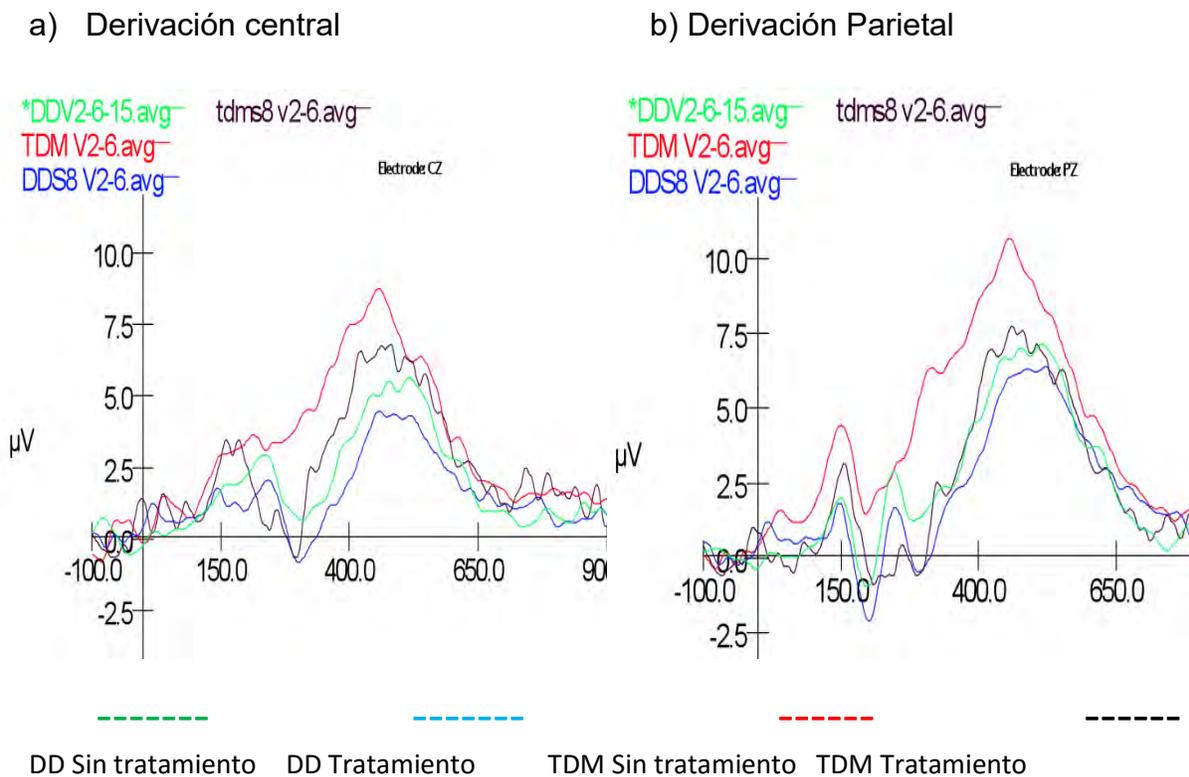


Figura 18. Potencial P300 antes y después del tratamiento farmacológico con Fluoxetina en pacientes con Depresión Mayor y Diagnóstico Dual (baja demanda cognitiva).

Tabla 26. Diferencia de amplitud de P300 (MANCOVA) en las derivaciones centrales y parietales en los grupos clínicos

Medidas repetidas	C3	CZ	C4	P3	PZ	P4
TDM (mv)	2.87*	3.78**	3.08**	3.14**	4.24**	4.39**
DD (mv)	1.91*	1.28	1.4	1.2	0.78	0.89

Tabla 27. Latencias de P300 en los grupos clínicos para los estímulos frecuentes e infrecuentes (baja demanda cognitiva)

	TDM		DD	
	Basal	Final	Basal	Final
<b>Infrecuente</b>				
FZ	446 (84)	444 (53)	455 (66)	442 (76)
CZ	472 (77)	452 (60)	501 (70)	498 (72)
PZ	474 (25)	490 (61)	478 (62)	479 (51)
<b>Frecuente</b>				
FZ	394 (41)	429 (63)	432 (66)	461 (72)
CZ	398 (44)	413 (71)	407 (52)	451 (82)
PZ	366 (60)	380 (67)	431 (113)	417 (97)

### Conductuales y tiempo de reacción

No se observan diferencias significativas en las respuestas o tiempo de reacción en las medidas repetidas de los grupos (figura 19). Se observa una diferencia entre los grupos para el tiempo de reacción en semana final (dm=68.58; p=0.04).

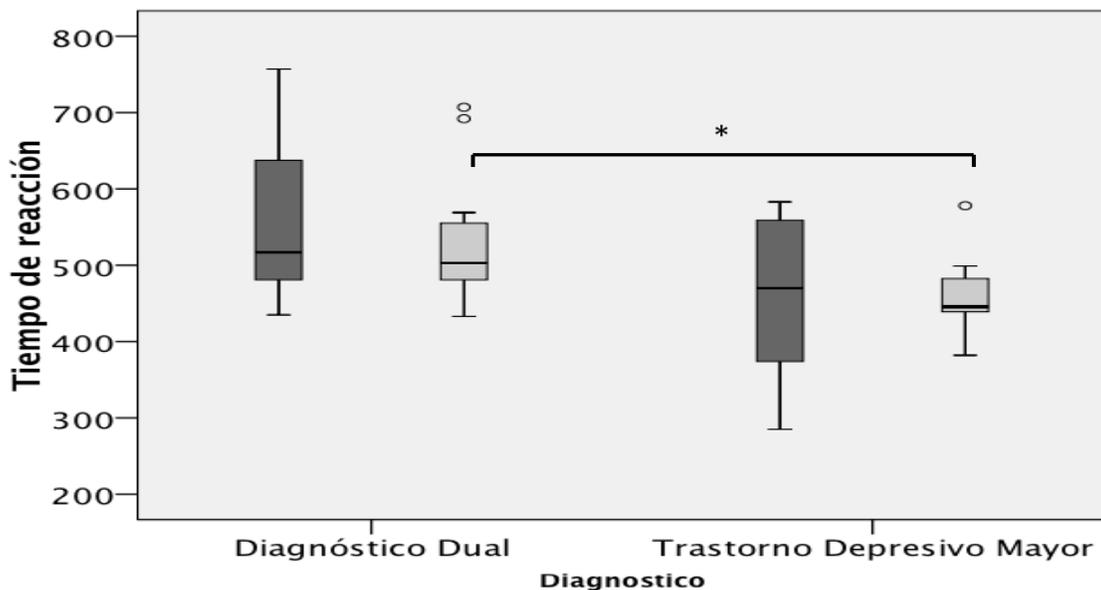


Figura 19. Tiempos de reacción en la tarea de memoria de trabajo visoespacial con un nivel de baja demanda cognitiva.

### P300 Nivel de dificultad alto

**Amplitud.** Se observa una disminución de la amplitud del potencial en ambos grupos, sin embargo no se encuentran diferencias significativas en factor tiempo ( $f=.615$ ;  $p=.44$ ) ni en las interacciones de los factores (ver figura 19).

**Latencia.** No se observan diferencias significativas en las medidas repetidas de los grupos ni en tiempo final. (Ver tabla 27)

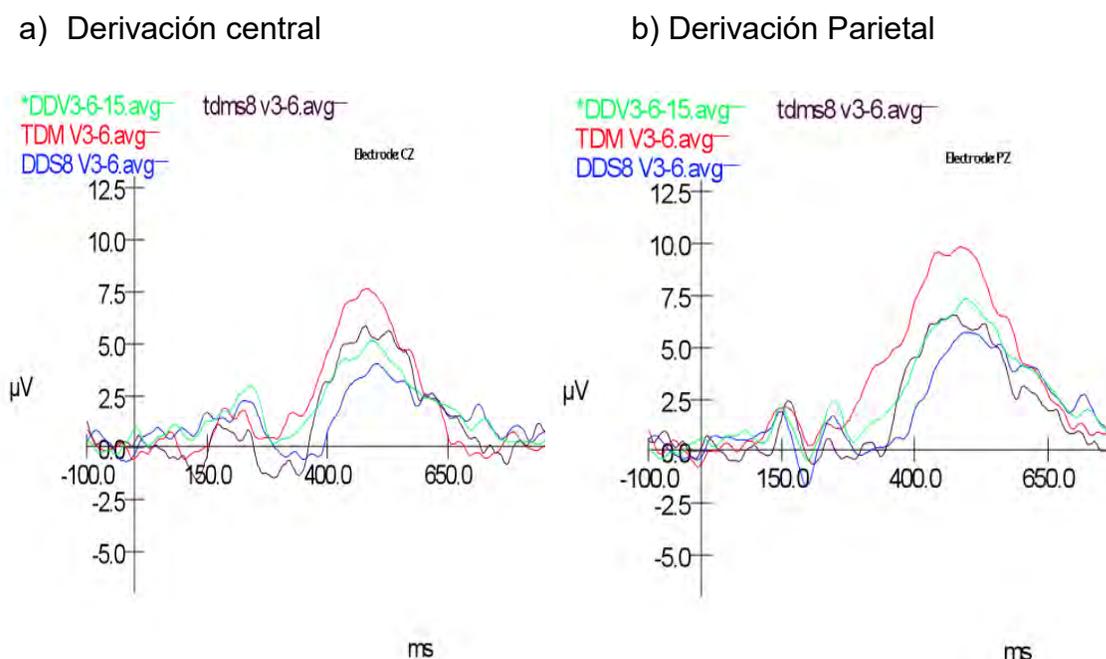


Figura 19. Potencial P300 antes y después del tratamiento farmacológico con Fluoxetina en pacientes con Depresión Mayor y Diagnóstico Dual (alta demanda cognitiva).

Tabla 27. Latencias de P300 en los grupos clínicos para los estímulos frecuentes e infrecuentes (alta demanda cognitiva)

	TDM		DD	
	Basal	Final	Basal	Final
<b>Infrecuente</b>				
FZ	430 (44)	473 (82)	454 (74)	458 (92)
CZ	477 (55)	505 (58)	512 (52)	487 (83)
PZ	482 (43)	496 (62)	500 (51)	513 (66)
<b>Frecuente</b>				
FZ	413 (49)	410 (72)	421 (78)	471 (98)
CZ	410 (46)	405 (78)	394 (44)	450 (100)
PZ	371 (43)	423 (94)	384 (70)	428 (94)

### Conductuales y tiempo de reacción

No se observan cambios significativos en las medidas repetidas de los grupos clínicos, ni entre grupos después de 8 semanas con tratamiento farmacológico (Figura 20).

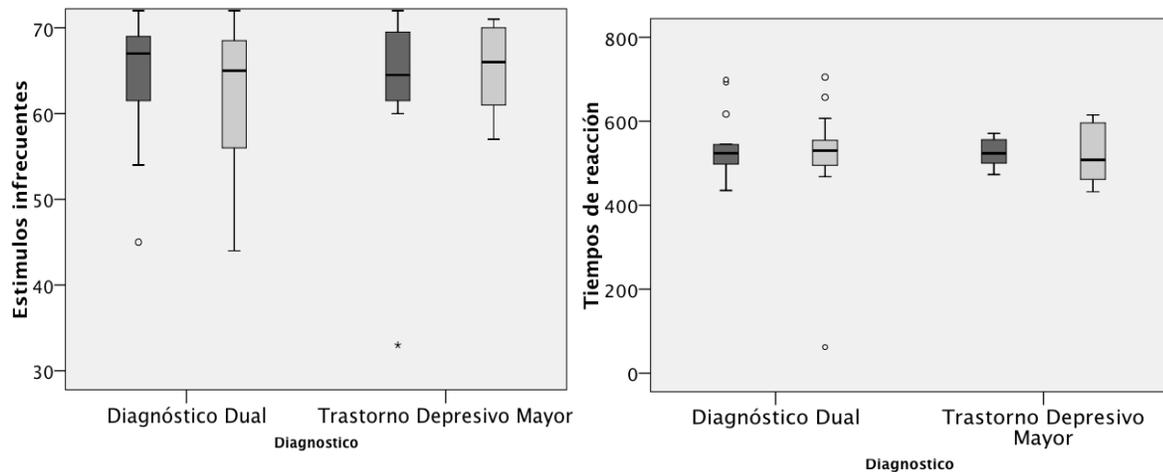


Figura 20 Respuestas conductuales y tiempos de reacción de los estímulos infrecuentes en la tarea de Memoria de trabajo visoespacial después de 8 semanas con tratamiento farmacológico con Fluoxetina (alta demanda cognitiva)

## N450

**Amplitud.** No existen diferencias en el factor tiempo ( $f=1.46$ ,  $p=.23$ ); pero si en los factores estímulo ( $f=9.15$ ,  $p=.006$ ), lateral ( $f=13.43$ ,  $p=.000$ ) y en la interacción tiempo\*estímulo\*lateral\*diagnóstico ( $f=3.37$ ,  $p=.05$ ). Sin diferencias en el análisis post-hoc (figura 21)

**Latencia.** No se existen diferencias significativas en las medidas repetidas ni entre los grupos después del tratamiento farmacológico (tabla 28).

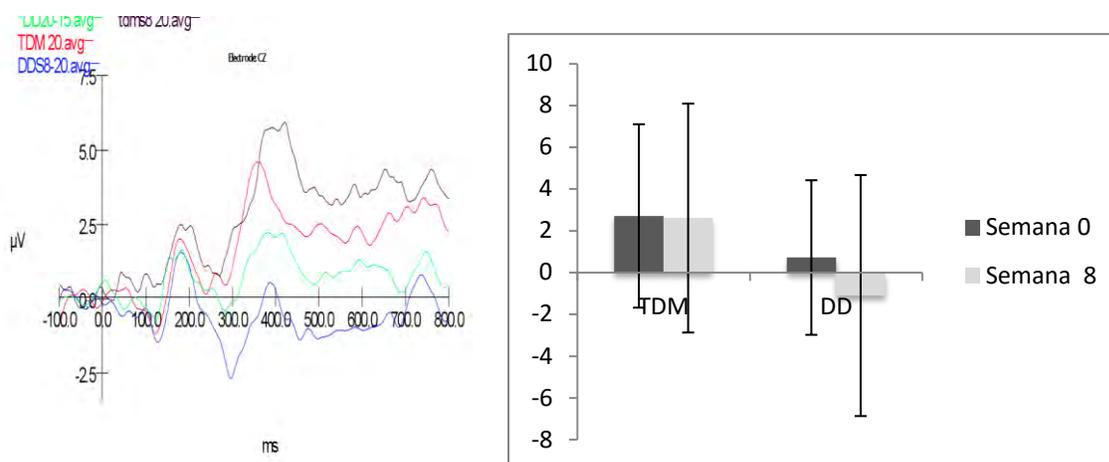


Figura 21. Amplitud de N450 en la derivación central media antes y después del tratamiento farmacológico con Fluoxetina en pacientes con TDM y DD.

Tabla 28. Latencias de N50 en semana basal y final de los grupos clínicos.

	TDM		DD	
	Basal	Final	Basal	Final
<b>FZ</b>	469 (63)	490 (50)	507 (57)	521 (61)
<b>CZ</b>	467 (72)	492 (50)	516 (56)	507 (70)

### Conductuales y tiempos de reacción.

En la tabla 29 se muestran las respuestas correctas y tiempos de reacción obtenidos por los grupo clínicos en tiempo basal y final. **El grupo TDM muestra un incremento en las**

**respuestas correctas al estímulo incongruente (dm=11.5; p=0.03) en la semana 8 de tratamiento.**

Tabla 29. Conductuales y tiempos de reacción en semana basal y final para los grupos clínicos

	DD		TDM	
	Basal	Final	Basal	Final
<b>Estímulo Congruente</b>	65 (14)	64 (14)	70 (12)	68 (11)
<b>Tiempo de Reacción</b>	621 (80)	616 (87)	540 (53)	557 (41)
<b>Estímulo Incongruente</b>	60 (19)	60 (18)	61 (22)	<b>73 (8)*</b>
<b>Tiempo de Reacción</b>	632 (86)	627 (100)	571 (54)	570 (37)
<b>Estímulo Control</b>	37 (10)	34 (9)	36 (7)	43 (13)
<b>Tiempo de Reacción</b>	629 (80)	626 (93)	569 (61)	556 (41)

No se observa Efecto *Stroop* en los grupos clínicos en la semana 8, pero si efecto de inhibición en el grupo con TDM (Ver tabla 31)

Tabla 31. Efecto *Stroop* (Incongruente-Congruente), inhibición (Incongruente-Control) y facilitación (Congruente-control) entre los grupos clínicos en semana final.

	DD	TDM
<b>Efecto Stroop</b>	12.2 (32)	13.1 (20)
<b>Efecto de inhibición</b>	1.13 (28)	<b>13.87**</b>
<b>Efecto de Facilitación</b>	11.13 (19)	.75 (15)

### Resumen de los hallazgos.

Después de 8 semanas con tratamiento farmacológico ambos grupos muestran incremento en los puntajes de las pruebas de memoria. Los pacientes con DD mejoran su rendimiento en el dominio de aprendizaje y en la prueba de flexibilidad cognitiva, este efecto no se observa en los pacientes con TDM.

A nivel electrofisiológico se observa un patrón generalizado de disminución en la amplitud de los potenciales P200 y P300 en ambos grupos clínicos. En los pacientes con DD se observó una disminución de la amplitud y una reducción de la latencia de la onda P200; mientras que el grupo con TDM mostró una disminución de la amplitud en P300; en ambos casos estas diferencias se presentaron solo en tarea de baja demanda cognitiva.

En relación a la tarea de *Stroop* se observa que los pacientes con TDM incrementan el número de respuestas correctas ante estímulos incongruentes y se observó el efecto de inhibición a nivel conductual. Sin embargo, estos cambios no se acompañan de diferencias significativas en los parámetros electrofisiológicos.

*Correlación entre los datos clínicos y medida neuropsicológicas.*

Semana basal

Existe una correlación entre los puntajes totales de las escalas clinimétricas y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas (ver tabla 32). En la figura 22 se muestran un resumen gráfico de los dominios cognitivos asociados con la severidad de la depresión, dependencia al alcohol o craving por grupo.

Tabla 32. Coeficientes de correlación de Spearman para las escalas clinimétricas y las pruebas neuropsicológicas antes del tratamiento farmacológico

	<b>DD (n=17)</b>	<b>TDM (n=14)</b>
<b>HAMD</b>	TMT B errores (.67**)	Fluidez verbal R (.64*)
<b>MDRAS</b>	TMT B tiempo (.63*)	
<b>IDB</b>	Memoria lógica I (-.6*) Dígitos progresión (-.76**)	Memoria visual 3 (.61**)
<b>HAMA</b>	Memoria lógica I (-.64**) Memoria lógica II (-.57*) Memoria verbal I (-.58*) Dígitos progresión (-.74**) TMT B errores (.55*) TMT B tiempo (.66*)	Fluidez verbal R (.58*)
<b>EDA</b>	Memoria lógica II (-.58*) Memoria verbal 3 (-.59*) Memoria visual 2 (-.57*) Símbolos total (-.59*) Aprendizaje 1,3,5 (-.61*) TMT A tiempo (.63)	
<b>OCDS</b>	WCST Intentos aplicados (.63*) WCST Errores no perseverativos (.62*)	

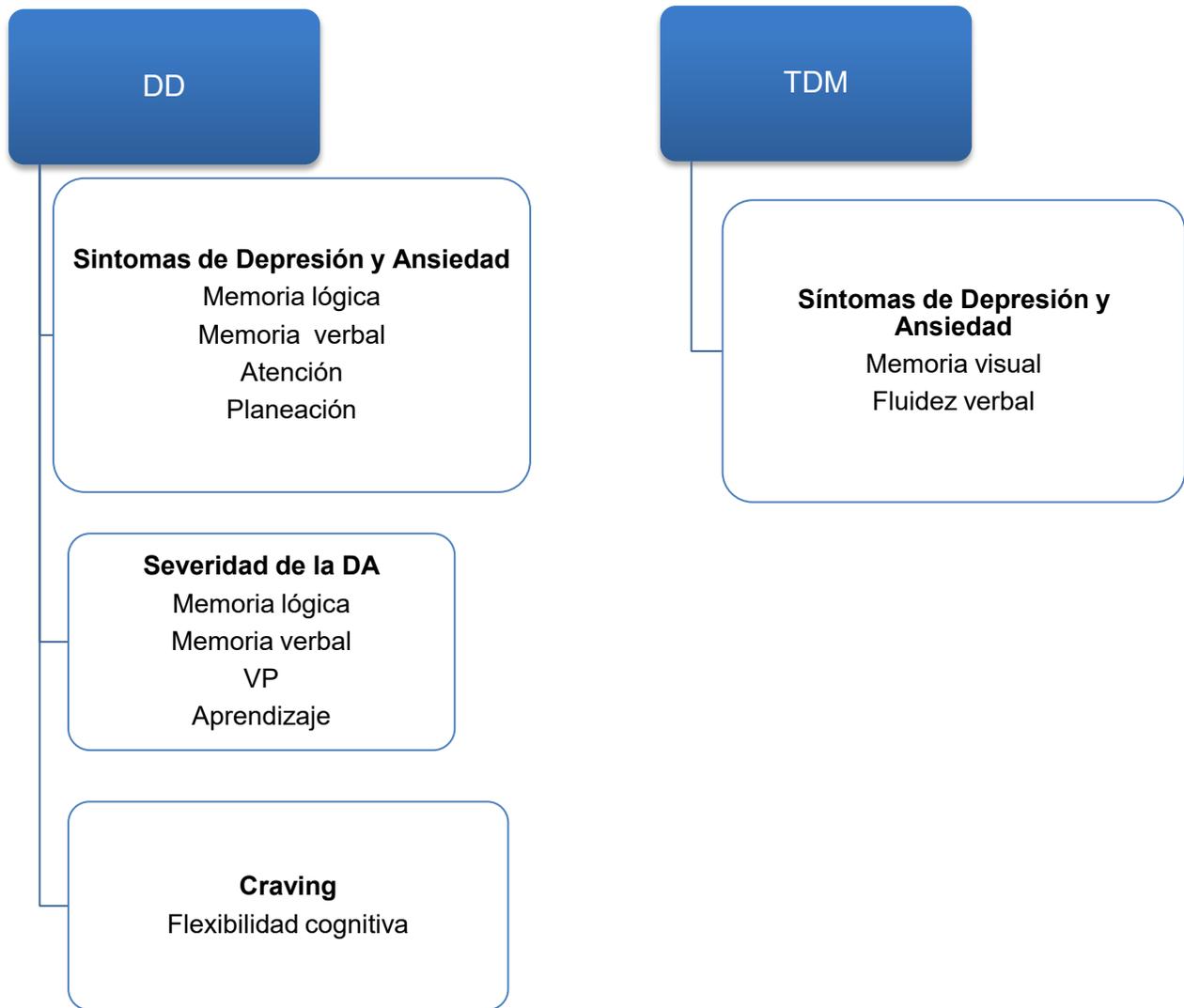


Figura 22. Funciones cognitivas asociadas a la severidad de los síntomas depresivos, ansiosos, severidad de la dependencia al alcohol y craving.

Semana 8 de tratamiento farmacológico con Fluoxetina

Existe una correlación entre los puntajes totales de las escalas clinimétricas y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas en semana final (ver tabla 33). En la figura 23 se muestran un resumen de las funciones cognitivas asociadas con la severidad de los puntajes en las escalas clinimétricas, en azul se muestra aquellas funciones que incrementaron su puntaje después de 8 semanas con tratamiento farmacológico.

**Tabla 33. Coeficientes de correlación de Spearman para las escalas clinimétricas y ejecución en las pruebas neuropsicológicas en semana final.**

	<b>DD (n=17)</b>	<b>TDM (n=14)</b>
<b>HAMD</b>	Memoria lógica II (-.71**) Memoria de trabajo verbal (-.71**) Claves Errores (.60*) Símbolos Errores (.56*) Dígitos en progresión (-.54*)	Memoria lógica I (-.78**) Memoria lógica II (-.76**) Símbolos Total (-.79**)
<b>MDRAS</b>	Memoria lógica II (-.66**) Memoria de trabajo verbal (-.71**) Claves Errores (.63*) Dígitos en progresión (-.54*)	Reconocimiento (-.67**) WCST Intentos aplicados (-.68*) WCST errores (-.73*) WCST errores no perseverativos (-.72*) WCST respuestas conceptuales (.76*)
<b>IDB</b>	Memoria lógica II (-.68**) Memoria de trabajo verbal (-.69**) Símbolos Errores (.57*)	
<b>HAMA</b>	Memoria lógica II (-.68**) Memoria de trabajo verbal (-.85**) Claves Errores (.58*) Símbolos Errores (.57*) Dígitos en progresión (-.59*) Fluidez Verbal M (-.56*)	Evocación a corto plazo con claves (-.75*)
<b>OCDS</b>	Fluidez Verbal M (-.65*) WCST errores (.63*) WCST Perserverativas (.63*) WCST E. perseverativos (.63*) WCST categorías completas (.58*)	

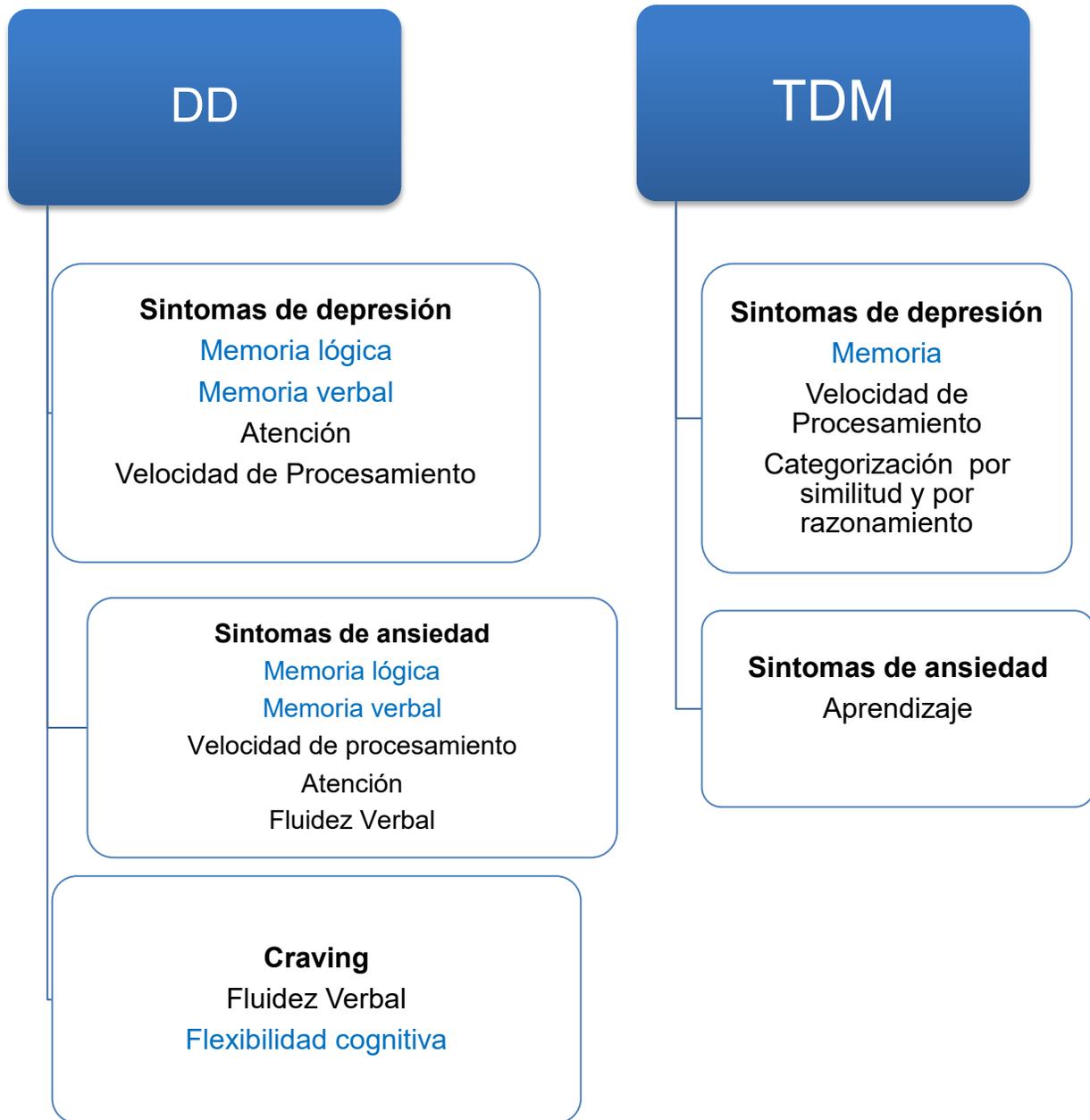


Figura 23. Correlación entre las escalas clinimétricas y pruebas neuropsicológicas en semana final.

Existe una correlación entre síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos obtenidos de las escalas HAMD, MADRS y BECK en semana basal y final (Uher et al., 2008) y el desempeño neuropsicológico de los grupos clínicos. (ver tabla 34). Las pruebas de memoria lógica y memoria a corto plazo en modalidad verbal y visual se correlacionan

inversamente con los síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos en semana basal y final en los pacientes con DD. Mientras que en los pacientes con TDM los síntomas anímicos y neurovegetativos se correlacionan con las pruebas de memoria en semana basal; la disminución de los síntomas anímicos se correlaciona de forma inversa con la prueba de flexibilidad cognitiva y los síntomas neurovegetativos con las pruebas de memoria y aprendizaje.

Tabla 34. Coeficientes de correlación de Spearman entre los síntomas anímicos, cognitivos y neurovegetativos y la ejecución de pruebas neuropsicológicas en semana basal y final.

	<b>Anímico</b>	<b>Cognitivo</b>	<b>Neurovegetativo</b>
<b>DD basal</b>	-.71** ml1 -.72** ml2 -.65* pve1 -.58 * tmtb,a	-.82** ml1 -.75** ml2	-.80** ml1 -.64** ml2
<b>DD final</b>	-.75** ml2 -.71 ** mtd -.64* tmta, t	-.91** ml2 -.74** mtd	-.58* ml2
<b>TDM basal</b>	-.75 ml1* -.73 mpve1* -.80 mpve2** -.81 mpvi1**	-.68 ml1*	.72 mpvi2* .66 mpvi,t*
<b>TDM final</b>	-.84 wcst,ap* -.72 wcst,e* -.90 wcst,p** -.88 wcst, ep** .80 wcst, nc** .92 wcst, c ** -.75 wcst, 1ra *	-.89 ml1**	-.84 ml1** -.73 ml2* -.88 A3** -.88 A4** -.70 A5* -.69 elpc* -.91 rec*

ml1: memoria lógica 1; ml2: memoria lógica 2, mpve: pares verbales; mpvi: pares visuales; tmta,t: Trail Making Test A, tiempo; A3: aprendizaje ensayo 3; A4; aprendizaje ensayo 4; A5: aprendizaje ensayo 5; elpc: evocación a largo plazo con claves; rec: reconocimiento; wcst ap: Wisconsin Card Sorting Test ensayos aplicados; wcst e: errores; wcst p: respuestas perseverativas; wcst ep: errores perseverativos; wcst nc: respuestas a nivel conceptual; wcst c: categorías; wcst 1ra: intentos para completar la primera categoría.

## 7. BDNF

No se observan diferencias significativas después del tratamiento farmacológico con Fluoxetina en pacientes con DD ( $t=-.83$ ;  $p=0.42$ ) o TDM ( $t=.88$ , $p=0.4$ ) (ver Figura 24). Sin embargo, existen diferencias entre los grupos en la semana basal ( $dm=15.48$ ,  $p=.009$ ) y en la semana final de tratamiento ( $dm=25.80$ ;  $p\leq 0.000$ )

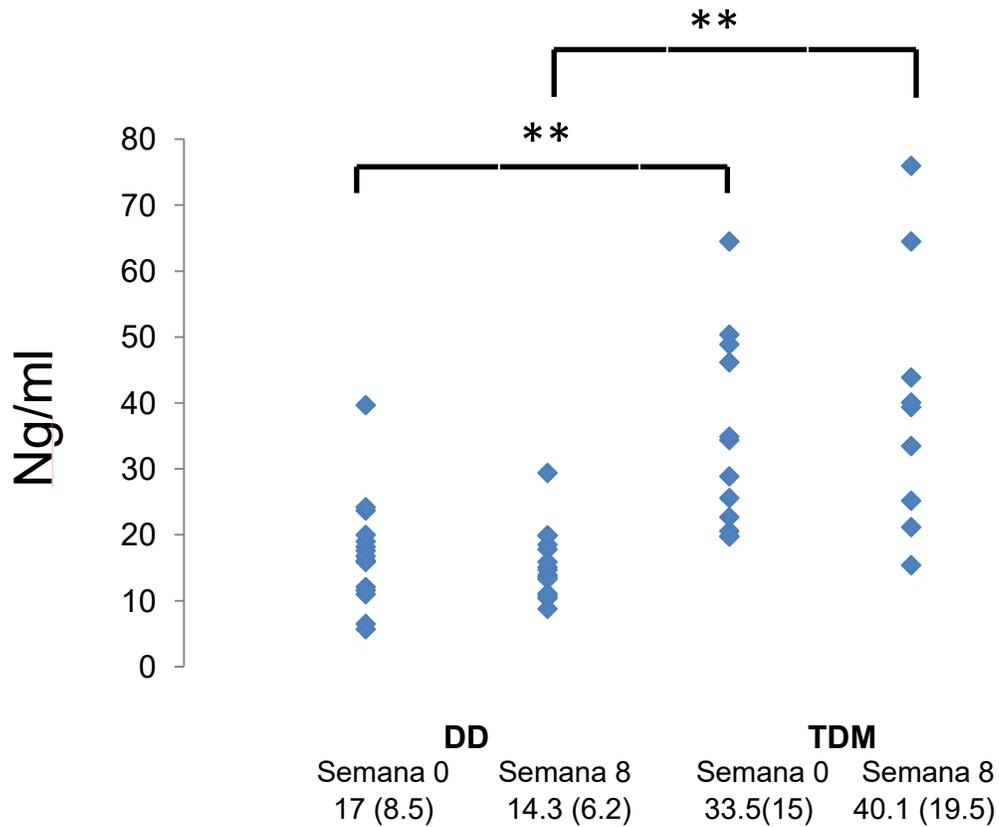


Figura 24. Niveles séricos de BDNF en suero en pacientes con Diagnóstico Dual y Trastorno Depresivo Mayor antes y después del tratamiento farmacológico con Fluoxetina

## DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como un primer objetivo probar la hipótesis de un posible efecto aditivo en los síntomas cognitivos en los pacientes con comorbilidad de TDM-DA. Un segundo objetivo fue el de evaluar en los pacientes con DD y TDM, el efecto del tratamiento farmacológico con Fluoxetina sobre las variables clínicas, cognitivas y niveles séricos de BDNF. Los resultados obtenidos se discuten a continuación.

Una fortaleza que cabe destacar en este estudio es que todos los pacientes incluidos en el grupo de DD cumplieron los criterios diagnósticos para TDM y DA de acuerdo con el DSM-IV-R, lo cual lo distingue de reportes previos donde se contaba con alguna escala clinimétrica que sugería la presencia de comorbilidad ya sea de TDM o DA. Las poblaciones clínicas que se compararon en este estudio fueron homogéneas en variables relacionadas a la severidad de la depresión y/o la dependencia al alcohol; además ninguno de los pacientes se encontraba bajo efectos de algún tratamiento farmacológico o conductual al inicio de la evaluación y si bien los pacientes con DA se captaron de un programa institucional establecido para controlar el consumo de sustancias, todos ellos habían tenido un consumo activo en el último año lo que implica que ninguno se encontraba en remisión del TUA.

En particular los pacientes con DD mostraron alteraciones en cuatro funciones específicas: velocidad de procesamiento, atención sostenida, memoria visual a corto plazo y flexibilidad cognitiva. Los déficits en velocidad de procesamiento y flexibilidad se observaron únicamente en pacientes con comorbilidad, mientras que las fallas en atención y memoria se compartieron con los pacientes de DxU. Estos datos se contraponen con lo reportado por Uekermann, et al (2003), Hunt et al (2009) and Fridici et al (2014) quienes no observaron diferencias entre pacientes con DD vs. grupos de diagnóstico único o vs. sujetos control.

Hasta nuestro conocimiento este es el primer trabajo que describe la presencia de alteraciones en la velocidad de procesamiento de información en los pacientes con DD; estas fallas no se observaron en los grupos de TDM ni AD, lo cual difiere de varios reportes previos que lo han documentado (Herrera-Guzmán et al., 2008; Kampf-Sherf et

al., 2004; Reppermund et al., 2007; Schulte et al., 2004). Es posible que diferencias en variables como género, edad, severidad de la depresión o de la dependencia al alcohol con respecto a los otros estudios pudieran explicar estas discrepancias.

Las FE han sido poco exploradas en pacientes con comorbilidad de TDM-AD, y en estos casos la mayoría de los estudios se han enfocado en evaluar ya sea, la respuesta de inhibición mediante la prueba de *Stroop*, o bien el constructo de impulsividad medido por la escala de Barrat (Fridici et al., 2014; Hunt et al., 2009; Jakubczyk et al., 2012). Mientras que los altos niveles de impulsividad observados en nuestra población de pacientes son consistentes con diversos reportes, los resultados obtenidos en relación a la respuesta de inhibición apuntan en direcciones opuestas.

Dado que la alteración en la flexibilidad cognitiva se manifestó como una característica específica del funcionamiento cognitivo en el DD. Es posible especular que el perfil de funcionamiento en estos pacientes, que incluye una impulsividad incrementada y la incapacidad de modificar la conducta basada en la retroalimentación ambiental, tenga una relación con la descripción de que en estos pacientes se presenten recaídas frecuentes, un comportamiento disruptivo, altos niveles de suicidio, así como un pobre apego farmacológico (Drake & Wallach, 2000; Hughes, 2006).

La flexibilidad cognitiva forma parte de las llamadas funciones ejecutivas “frías” (Ardila, 2008), las cuales se encuentran asociadas principalmente con el funcionamiento de la corteza dorsolateral en el lóbulo frontal. Si las fallas aquí reportadas son producto de un mal funcionamiento o de una alteración en la conectividad de esta área cerebral, sería factible esperar que otras funciones “frías” como la resolución de problemas, la formación de conceptos, el desarrollo e implementación de estrategias o el monitoreo de la conducta también se encontraran alteradas en esta población. Esta hipótesis puede ser explorada en estudios futuros.

No obstante, sería adecuado ampliar el estudio de de las FE también a aquellas que poseen un componente emocional/motivacional, como por ejemplo la toma de decisiones o el procesamiento de los estímulos asociados a una recompensa (Ardila, 2008), ya que se han encontrado alteraciones en estas funciones tanto en pacientes con TDM como en

DA (Nandrino et al., 2004) y AD (Jennifer Uekermann, Daum, Schlebusch, & Trenckmann, 2005).

Las fallas en memoria visual que fueron observadas en nuestros pacientes con DD y AD, son similares a varios hallazgos reportados previamente (Hermes et al., 2013; Jakubczyk et al., 2012; Rosenbloom et al., 2007; J. Uekermann et al., 2003). Es lógico suponer que esta disfunción pudiera estar asociada con el consumo crónico de alcohol en ambas poblaciones.

Por otro lado, los pacientes con DxU mostraron fallas en diversos dominios cognitivos. El pobre rendimiento detectado en tareas de memoria lógica y verbal, así como en la prueba de reconocimiento en el dominio de aprendizaje en los pacientes con alcoholismo es consistente con varios reportes previos (Iruarrizaga et al., 2001; Jang et al., 2007; Rosenbloom et al., 2007; J. Uekermann et al., 2003).

De igual manera las fallas en el *span* atencional y en la memoria de trabajo , ambas evaluadas en la modalidad visual, ya han sido reportadas (Noël et al., 2012; Sullivan, Fama, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2000). Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis que supone un deterioro en funciones cognitivas fluidas y en déficits visoespaciales, como consecuencia del consumo crónico del alcohol (Hermes et al., 2013; Maurage et al., 2008).

Diversos reportes han descrito la significativa sensibilidad al daño que posee el lóbulo frontal como consecuencia del consumo crónico de alcohol (Fein et al., 2006; Noël et al., 2012; Sullivan et al., 2000; J. Uekermann et al., 2003); por ello fue inesperado el hallazgo de un adecuado desempeño en tareas de función ejecutiva mostrado por el grupo con DA. Esta discrepancia no parece ser atribuible a variables tales como la edad de inicio del consumo del alcohol, el inicio de la dependencia, el número de periodos de abstinencia o el consumo diario de alcohol, ya que nuestro grupo de pacientes que manifestaron la comorbilidad presentaron las mismas características. Posiblemente otras tipo de variables como el patrón de consumo o el máximo de alcohol consumido por ocasión podrían explicar al menos en parte estas diferencias.

En resumen, el desempeño cognitivo observado en los pacientes con AD de nuestro estudio indica que el consumo crónico de alcohol (10 años en promedio para nuestra población) genera diversas alteraciones cognitivas en dominios como memoria, atención, aprendizaje y memoria de trabajo, sobre todo en el procesamiento de información visoespacial.

Por otra parte, fue evidente que los pacientes con trastorno depresivo mayor mostraron en forma general un rendimiento cognitivo disminuido (con excepción del dominio de aprendizaje); Sin embargo, es justo mencionar que las deficiencias fueron discretas, de manera que únicamente el pobre desempeño en la prueba de memoria de trabajo visoespacial resultó estadísticamente significativa. En apoyo a estas observaciones, trabajos como el de Zihl et al (2010) indican que las alteraciones cognitivas en sujetos con depresión son discretas pero generalizadas, similares incluso a las reportadas en pacientes con un deterioro cognitivo leve.

Sin embargo, un grupo importante de autores concuerdan que en esta población es posible identificar déficits aun más severos (Baune et al., 2010; Behnken et al., 2012; Herrera-Guzmán, Gudayo-Ferré, et al., 2009; McDermott & Ebmeier, 2009; Zihl et al., 2010). Es probable que diferencias en la severidad de los síntomas, síntomas residuales, tratamientos previos, edad y escolaridad puedan explicar la discrepancia en los datos.

En síntesis, los resultados obtenidos en la evaluación neuropsicológica nos llevan en principio a dos consideraciones sobre el funcionamiento cognitivo en el DD:

- a) Las alteraciones presentes en DD no parecen mostrar un patrón de daño generalizado, están restringidas a dominios específicos como velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, atención sostenida y memoria visual.
- b) Las alteraciones encontradas en DD no parecen ser producto del efecto aditivo de dos condiciones únicas, ya que no fue posible observar cada una de las alteraciones presentes en DA y TDM en la población con comorbilidad.

Potenciales Relacionados a Eventos.

En comparación con las poblaciones clínicas, el grupo control mostró una amplitud significativamente mayor del potencial P200 ante el estímulo infrecuente, sin diferencias en el estímulo frecuente. Esta diferencia en la amplitud de P200 ante estímulos no-blanco se ha reportado en otras poblaciones de pacientes con esquizofrenia (Ferreira-Santos et al., 2012).

En términos funcionales, la respuesta electrofisiológica al estímulo “no-blanco” se considera un reflejo de procesos de atención temprana que son necesarios para la ejecución de tareas de discriminación y clasificación de estímulos (Brown, Gonsalvez, Harris, Williams, & Gordon, 2002; Crowley & Colrain, 2004; Ferreira-Santos et al., 2012; García-Larréa, Lukaszewics, & Mauguière, 1992). Los modelos de atención selectiva proponen que además de la retroalimentación excitatoria que genera el estímulo blanco, esta también involucra un sistema de retroalimentación inhibitoria provocada ante los estímulos frecuentes que no requieren de una respuesta conductual. En términos de los PRE la respuesta electrofisiológica ante los estímulos “no-blanco” durante el paradigma clásico de *oddball* proporciona una ventana al proceso inhibitorio de la atención selectiva (Brown et al., 2002). Este proceso también ha sido descrito en tareas duales de memoria de trabajo como la que se utilizó en el presente estudio; la figura 26 ilustra este proceso de discriminación de estímulos asociados al componente P200 (Polich, 2007)

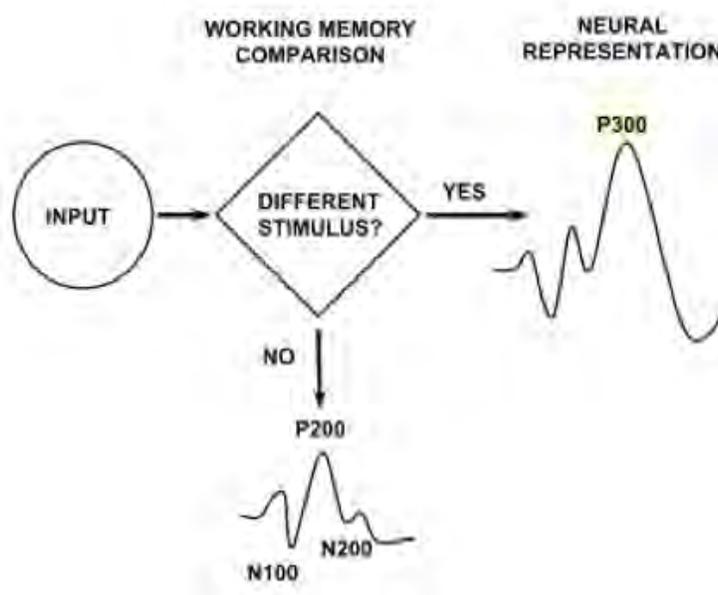


Figura 26. Representación de P200 como un marcador de tareas de clasificación de estímulos durante paradigmas de memoria de trabajo.

De acuerdo con este planteamiento, resulta congruente que los sujetos control muestren una mejor respuesta de inhibición que a su vez permite una discriminación exitosa de los estímulos, lo cual se refleja en una mayor amplitud de P200 en los sujetos sanos. Fue asimismo interesante notar que los pacientes con TDM mostraron las amplitudes más reducidas de todos los grupos clínicos, lo cual sugiere que el estado de depresión mayor, como diagnóstico único, puede asociarse con alteraciones atencionales desde etapas muy tempranas en el procesamiento de la información. Debemos resaltar que estas fallas en el procesamiento de la información solo fueron detectables por la técnica de PRE, dado que la evaluación neuropsicológica solo mostró diferencias mínimas con el grupo control.

Nuestros resultados mostraron que las diferencias de amplitud entre los grupos de comparación solo se presentaron ante tareas de alta demanda cognitiva. La modulación de la amplitud de P200 por el grado de complejidad de los paradigmas experimentales ya ha sido reportada previamente por García-Larrea et al (1992) y Novak et al (1992).

Si bien los generadores del componente P200 no han sido plenamente identificados, se ha sugerido que su evocación depende de estructuras como el sistema reticular activador mesencefálico y el lóbulo temporal, por lo que sugerimos que la integridad de estas estructuras, así como su funcionamiento e influencia en los procesos cognitivos de los pacientes con depresión mayor deben ser explorados en estudios futuros.

### **P300**

Los grupos clínicos mostraron diferencias de amplitud en el potencial P300, específicamente en la tarea de baja demanda cognitiva. Las diferencias fueron particularmente notorias en los grupos con TDM y DD, en donde los primeros mostraron amplitudes mayores del potencial, mayor número de aciertos y tiempos de reacción más

cortos; en tanto que ante una tarea de alta demanda cognitiva, se observó una diferencia en latencia entre los grupos de TDM y DD, sin diferencias en los datos conductuales.

Se han reportado con anterioridad alteraciones en la onda P300 en el cuadro de depresión mayor. De manera general, se ha observado una disminución de su amplitud en comparación con sujetos control (Bruder et al., 2009; Sara et al., 1994). La observación paradójica de un incremento en la amplitud del grupo de TDM en nuestro estudio, pudiera explicarse en principio en función del paradigma experimental utilizado, el cual difiere de la tarea *oddball* tradicional en el nivel de complejidad, al tratarse de una tarea dual con un incremento progresivo de la demanda cognitiva a través de los ensayos. Se han reportado por ejemplo que los pacientes con TDM muestran una amplitud incrementadas de la onda P3b ante tareas de alta demanda cognitiva, (Nandrino, et al. 2004; Krompinger, et al 2011 y Pierson, et al 1996); también se ha observado este fenómeno en tareas simples de *oddball* auditivo como en el caso de Sumich (2006). De manera interesante en estos estudios no se observaron diferencias importantes en los datos conductuales de los pacientes *versus* el grupo control.

Por otro lado, la disminución en la amplitud del potencial P300 observada en pacientes con DD en el presente estudio coincide con lo reportado previamente por Maurage y colaboradores (2008), aunque en el estudio de dicha autora las diferencias no alcanzaron a ser significativas.

Las diferencias a nivel electrofisiológico y conductual ante una tarea de baja demanda cognitiva señalan que el grupo con DD muestra alteraciones en los procesos atencionales y mnésicos requeridos para la actualización de contexto en el proceso de la memoria de trabajo (Polich, 2007) y en la toma de decisiones (Pierson et al., 1996), lo que se refleja en amplitudes discretas del componente, en una mayor cantidad de errores y en tiempos de reacción más prolongados. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico único de TDM fueron capaces de reclutar una mayor cantidad de recursos cognitivos necesarios para lograr una respuesta conductual adecuada.

Ante una tarea alta demanda cognitiva, los pacientes con TDM mostraron una latencia más corta del potencial y tiempos de reacción discretos en comparación con el grupo de DD, sin diferencias en el número de errores cometidos por ambos grupos clínicos. El pico máximo de latencia en los PRE se asocia con la eficiencia en el procesamiento de los estímulos (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977), lo cual implica que los pacientes con TDM muestran una evaluación más eficiente del estímulo blanco en comparación con pacientes de DD, lo cual es congruente con las diferencias en los TR.

Las diferencias en amplitud, latencia y la respuesta conductual entre los grupos clínicos suponen que estas poblaciones poseen respuestas electrofisiológicas diferenciadas y que para el caso particular de los sujetos con comorbilidad estas alteraciones estarían relacionadas principalmente al efecto deletéreo del consumo crónico del alcohol. Sin embargo, resulta importante subrayar que el grupo con DA no mostró diferencias significativas ni con los grupos clínicos ni con el grupo control en los parámetros anteriormente mencionados, lo que nos lleva a proponer que la disminución de amplitud en el grupo con DD no puede explicarse completamente por un efecto aditivo de los déficits observados en TDM-DA.

La ausencia de un déficit en la respuesta electrofisiológica de nuestro grupo con DA difiere de varios reportes previos en donde se señala una clara disminución de la onda P3b por la exposición crónica al alcohol (Duncan et al., 2009; Ehlers et al., 2003; Maurage et al., 2008; Maurage et al., 2007; Polich & Criado, 2006; Porjesz et al., 2005). Diferencias en el género, años de dependencia, patrón de consumo, reserva cognitiva o variables psicosociales podrían explicar las discrepancias con reportes anteriores, aunque es posible también que el limitado número de sujetos incluidos en este grupo dificulte la obtención de diferencias significativas.

Es importante mencionar que en la condición de alta demanda cognitiva no se observaron diferencias significativas entre el grupo con TDM y el grupo control, pese a que las amplitudes fueron claramente mayores en los pacientes. Si se asume que la amplitud de P300 representa un índice de la activación cerebral ante la actualización de estímulos ambientales (Donchin, 1981), podemos suponer que esta población requiere sincronizar una cantidad de mayor de recursos cognitivos para lograr una eficiencia conductual

similar a la de los sujetos sanos; esto plantea que aunque la manifestación conductual puede ser similar entre los pacientes de TDM y controles, los grupos no son estrictamente equivalentes en términos electrofisiológicos.

Se ha propuesto que la onda P3b requiere la activación de áreas del hipocampo y del surco temporal superior en donde se inicia el proceso de almacenamiento en la memoria y que requiere de la integridad de las conexiones temporales-parietales para la actualización de estímulos que se lleva a cabo en la corteza parietal (Polich & Criado, 2006). El estudio de las diferencias de funcionamiento en estas áreas podría ofrecer información valiosa sobre las bases neurobiológicas asociadas al estado de comorbilidad y su diferencia con los diagnósticos únicos.

### **N450**

Los pacientes con DD mostraron una amplitud disminuida de N450 y tiempos de reacción más prolongados al ser comparados con sujetos control; en esta población de pacientes con comorbilidad no fue posible identificar el efecto conductual de *Stroop*.

Considerando que la ausencia de efecto conductual y electrofisiológico de *Stroop* solo se observó en pacientes con comorbilidad y no así en los pacientes con diagnósticos únicos de TDM, DA o controles, proponemos que las alteraciones en las FE son una característica distintiva en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con DD de TDM-DA.

En términos funcionales, la N450 se asocia con los procesos de control cognitivo que incluyen la detección de la incongruencia y procesos de inhibición ante la interferencia proactiva (Coderre et al., 2011; Tays et al., 2009); dichos procesos son considerados de naturaleza *top-down* y se relacionan con el funcionamiento de áreas como la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza del cíngulo anterior (Chen et al., 2011; Holmes & Pizzagalli, 2008; West, 2003). Los resultados obtenidos en este estudio nos llevan a suponer que se presenta una disfunción de las vías frontocinguladas en el estado de comorbilidad. Estudios futuros deben ser realizados para corroborar esta hipótesis, e incluso para distinguir entre una posible disminución de la actividad asociada a estas

áreas o una pobre conectividad que de cómo resultado las dificultades en el monitorio del conflicto y un pobre ajuste conductual (Holmes & Pizzagalli, 2008; West, 2003).

De manera interesante, los datos electrofisiológicos sugieren una alteración en los procesos de inhibición, mientras que los datos neuropsicológicos muestran déficits en la tarea de flexibilidad cognitiva; ambas funciones son consideradas funciones ejecutivas “frías” (Ardila, 2008) las cuales se relacionan con el funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral; una disfunción anatómica o una pobre conectividad de esta área podría ser una característica cognitiva del DD y proporcionar una pista sobre las alteraciones neurobiológicas subyacentes a esta comorbilidad.

Debemos tener en cuenta, que la habilidad de organizar los estímulos ambientales, inhibir una respuesta preponderante para ejecutar una respuesta adecuada y generar ajustes en la conducta, son procesos cognitivos que pueden influir en implementación de estrategias de intervención psicoterapéuticas que intenten modificar el patrón de consumo, manejo del craving y apego al tratamiento farmacológico (Hunt et al., 2009). Lo anterior implica que el estudio del funcionamiento cognitivo, así como su tratamiento y rehabilitación tienen una relevancia considerable en el manejo clínico de las poblaciones con trastornos psiquiátricos.

Volviendo a la pregunta inicial que plantea si ¿el funcionamiento cognitivo en el DD puede interpretarse como la suma de dos trastornos o poseen un perfil de funcionamiento particular? debemos establecer que según nuestros hallazgos neuropsicológicos y electrofisiológicos estos se inclinan a apoyar la segunda posibilidad. De manera particular, proponemos que los déficits en funciones cognitivas complejas como las FE pueden resultar una característica distintiva en esta población, y por tanto estos déficits explicarían al menos en parte el porqué estos pacientes muestran altos niveles de impulsividad, mayores dificultades psicosociales y un pobre apego a los tratamientos (Hughes, 2006).

### Respuesta farmacológica.

Para resolver el segundo objetivo se evaluó en pacientes con DD y TDM la respuesta clínica, neuropsicológica y electrofisiológica después de 8 semanas de tratamiento con el ISRS Fluoxetina.

Como se anticipaba, el tratamiento farmacológico redujo de manera importante los síntomas anímicos y vegetativos y de ansiedad asociados al cuadro de depresión mayor, evaluados a la semana 8 de tratamiento. Un efecto clínico equivalente fue observado en los pacientes duales.

Esta respuesta clínica antidepresiva por acción de los ISRS en pacientes duales ya ha sido reportada (Goldstein et al., 2006; Pettinati, 2004), así como también un cambio en el patrón de consumo asociado al tratamiento farmacológico (Davis (2010) y Pettinati (2004)). Una observación interesante de nuestro estudio fue la disminución de la apetencia por la sustancia (estimada a partir de la escala de *craving*) posterior al tratamiento farmacológico con Fluoxetina en los pacientes con DD.

Este fue un hallazgo clave considerando que en las diversas teorías sobre la adicción el *craving* juega un papel central tanto en la adquisición como en el mantenimiento de la dependencia a sustancias. Las modificaciones en este esquema cognitivo y de conducta que pueden ser moduladas por acción de funciones cognitivas como la flexibilidad cognitiva (esta relación se discutirá más adelante) podrían ser consideradas un objetivo clave en el tratamiento de los pacientes con comorbilidad dado que estos elementos pueden condicionar el decremento en el consumo de la sustancias y un mantenimiento en la abstinencia.

En relación con las variables cognitivas, el tratamiento farmacológico se asoció en general a una mejoría en desempeño neuropsicológico en ambos grupos de pacientes, hecho que se manifestó por ejemplo en el incremento en los puntajes de las pruebas de memoria lógica, verbal y visual. Este resultado coincide con lo reportado en la literatura

sobre el efecto de los ISRS en la depresión (Herrera-Guzmán, et al., 2010; Herrera-Guzmán, Gudayol-Ferré, et al., 2009; Herrera-Guzmán, et al., 2008).

Sin embargo, a diferencia de varios reportes (Battista-Cassano et al., 2002; Herrera-Guzmán et al., 2010; Jeager et al., 2006), no observamos diferencias significativas antes y después del tratamiento antidepresivo para los procesos de atención o memoria de trabajo en nuestras 2 poblaciones clínicas evaluadas. Una posible explicación de estas diferencias en el caso de los pacientes duales, es que la condición del consumo crónico de alcohol en el DD genere alteraciones cognitivas que no son reversibles por efecto del tratamiento farmacológico: se sabe las fallas en tareas visoespaciales, de memoria a corto plazo y en FE pueden persistir aun en los periodos de abstinencia (Beatty et al., 2000; Ceballos et al., 2005; Hasin y Grant, 1987; Norton y Halay, 2011; O'Mahony et al., 2005). Otra posible explicación es que en la condición de comorbilidad se requiera de un mayor tiempo y/o dosis mayores de tratamiento para observar cambios significativos en otros dominios cognitivos. Finalmente es necesario considerar que el desempeño neuropsicológico de los pacientes duales pueden mostrar una gran heterogeneidad, debido a variables inherentes de la dependencia a alcohol, tales como el patrón de consumo, la duración, frecuencia, así como a los fenotipos específicos relacionados con la susceptibilidad a los efectos tóxicos de la sustancia (Kim et al., 2012; S. Smith & Fein, 2010).

El nulo efecto del tratamiento farmacológico sobre las funciones de atención y memoria de trabajo en nuestra población con TDM difiere de lo reportado en la literatura (Herrera-Guzmán et al., 2010). Es posible que esta discrepancia se deba en parte a variables como el género, la severidad de la depresión, el número de episodios o el tiempo de tratamiento farmacológico

Por otro lado, los pacientes con DD mostraron un perfil de respuesta distinto en los dominios de aprendizaje y función ejecutiva. En el primer dominio, los pacientes fueron capaces de codificar un mayor número de ítems a través de los ensayos, mostraron un incremento en la recuperación de información a corto y largo plazo lo que es consistente con la mejoría observada en el proceso de memoria. Por otro lado, el cambio mostrado en

la prueba WSCT nos indica un ajuste importante en el proceso de Flexibilidad Cognitiva lo que se refleja en una mejor eficiencia para la realización de la tarea, el mantenimiento de una estrategia correcta durante un mayor número de ensayos y la disminución de las respuestas y errores perseverativos. Este hallazgo posee una importancia considerable porque el ajuste adaptativo en esta función implica una respuesta conductual más apropiada a la retroalimentación ambiental, lo cual puede repercutir en las intervenciones psicoterapéuticas para el control del consumo de la sustancia. Quizás este tipo de función ejecutiva sea un mejor predictor del cambio en el patrón de consumo de la sustancia en comparación con otro tipo de funciones como la fluidez verbal, inhibición de estímulos y cambio de set atencional (Hunt, et al., 2009). Por otro lado, la ausencia de cambios en el número de categorías completas y errores de tipo no perseverativo nos indican que el tratamiento antidepresivo no tiene una influencia en el proceso de categorización en estos pacientes.

Otro hallazgo relevante, es la disminución de los puntajes en la escala de craving después del tratamiento farmacológico. Es posible que el ajuste en la flexibilidad cognitiva y memoria pueda modificar algunos esquemas conductuales generados y mantenidos en la historia de consumo del paciente. Lo anterior parece congruente con lo expuesto por ST Tiffany, quien en su modelo cognitivo del *craving* (1999; 2000), indica que el consumo de la sustancia sigue en principio una secuencia comportamental (conductual) automatizada a lo largo de la historia de consumo del paciente y que estas secuencias se siguen de manera continua y sin interrupción o monitoreo por parte de las funciones ejecutivas. El *craving*, explica Tiffany, se genera ante un obstáculo que limita la ejecución de la secuencia automática de consumo, dicho obstáculo activa por tanto un esquema cognitivo no-automático regido por dominios cognitivos de orden superior el cual modula la búsqueda y consumo del alcohol. Es posible que el ajuste en el perfil de funcionamiento cognitivo, facilite la activación del esquema no automático y de esta manera produzca una reducción de la apetencia por la sustancia.

El cambio producido por la Fluoxetina en las variables cognitivas de estos pacientes duales expone un nuevo campo de investigación con alcances interesantes en el ámbito clínico, ya que un desempeño neurocognitivo adecuado puede mediar las respuestas de

aprendizaje para lograr un mejor apego farmacológico, puede promover una intervención terapéutica más exitosa, regular el restablecimiento de las estructuras sociales y la adquisición de habilidades para el mantenimiento de la abstinencia, estabilidad y autocontrol en el consumo de la sustancia (Drake, 2004; Drake & Wallach, 2000);

Aunque resulta claro que el tratamiento antidepresivo en la población dual y con depresión mayor supera la simple disminución de los síntomas anímicos, no resulta claro cuál es el mecanismo neurobiológico por el cual se realiza este cambio el funcionamiento cognitivo. Nuestro hallazgo de una falta de correlación entre la respuesta farmacológica – clínica y los niveles de BDNF en suero, no parecen apoyar la idea de que esta molécula se encuentre asociada a la mejor respuesta cognitiva. Sin embargo, es necesario considerar que los marcadores periféricos no son una referencia exacta de los procesos que ocurren al nivel del sistema nervioso central y que posiblemente el incremento en BDNF no sea el único mecanismo involucrado en los procesos de plasticidad asociados al tratamiento antidepresivo.

### *Respuesta electrofisiológica*

En este apartado ambos grupos de pacientes mostraron respuestas diferenciales ante el tratamiento farmacológico con Fluoxetina. Los pacientes con DD mostraron disminución de la latencia de P200 en estímulos no-blanco en la derivación CZ, lo cual podría sugerir un procesamiento de inhibición más efectivo para la discriminación y clasificación de estímulos. Reportes anteriores también han mostrado una reducción de la latencia de P200 en la misma derivación con fármacos antidepresivos como Tradazona, Fluoxetina (Vandoolaeghe et al., 1998) o fármacos neurolépticos como la Clorpromazina (Ferreira-Santos et al., 2012).

Por otro lado la Fluoxetina genero una disminución generalizada de los potenciales P200 y P300 en los estímulos blanco. Sin embargo, el efecto solo resultó significativo en el grupo con TDM para el potencial P300; aunque cabe destacar que la disminución de la amplitud no generó cambios en la respuesta conductual de los pacientes. Efectos similares han sido reportados por Nandrino et al (2004) y d´Ardhy et al (1999) quienes mostraron que tras la administración de Fluoxetina se observó la disminución de la

amplitud de P300 en población clínica con TDM y sujetos sanos respectivamente, disminución que resultó más evidente en las derivaciones centrales y parietales, lo cual coincide con nuestros resultados. Los autores antes mencionados mencionan que la acción del tratamiento antidepresivo se podría vincular de forma específica con los procesos de actualización del contexto y procesos de atención selectiva.

La disminución de la amplitud de potencial sin una modificación concomitante en la respuesta conductual nos plantea la posibilidad de que se genere una optimización de los recursos cognitivos requeridos para la ejecución de la tarea. Los cambios observados en P200 también nos llevan a sugerir que el mecanismo de acción de la fluoxetina puede generar cambios en etapas tempranas del procesamiento de la información. Por otro lado, autores como Mehmet et al (2012) o Vandoolaeghe et al (1998) no observan modificaciones en la latencia o amplitud de P300 después del tratamiento farmacológico con antidepresivos en población clínica de TDM. Como se ha mencionado reiteradamente en este texto, es posible que diferencias entre las variables clínicas de las poblaciones estudiadas o la elección de ciertos paradigmas experimentales pudieran influir en los resultados contradictorios sobre el efecto del tratamiento antidepresivo en los PREs.

Finalmente, las correlaciones mostradas entre la sintomatología clínica en ambas poblaciones y el desempeño neuropsicológico nos indican que el nivel de habilidades cognitivas juegan un papel importante en la presencia y remisión de los síntomas animicos y cognitivos en ambas poblaciones. Las correlaciones encontradas en el presente estudio son congruentes con lo postulado por Hunt (2009) quien indica que las características del cuadro cognitivo de los pacientes guardan una relación cercana con la mejoría de las condiciones psiquiátricas; específicamente, con el cuadro de depresión mayor. En nuestro estudio es posible observar que el cambio en las variables cognitivas también tiene un impacto en conductas complejas como el cambio en el patrón de consumo del alcohol y la reducción del craving en los pacientes duales.

El presente estudio fue diseñado para resolver algunos de las dificultades metodológicas observadas en la literatura existente sobre el funcionamiento cognitivo en el estado de comorbilidad. En este sentido nuestro trabajo posee 3 fortalezas importantes: 1) Criterios homogéneos en la identificación de los pacientes: en los reportes disponibles los

participantes que son incluidos en el grupo de DD poseen un diagnóstico principal de TDM o DA y una medida clinimétrica que sugiere la presencia del segundo trastorno (Fridici et al., 2014; Hermes et al., 2013; Hunt et al., 2009; Jakubczyk et al., 2012; J. Uekermann et al., 2003), por lo que es difícil establecer con claridad el DD. Únicamente los trabajos de Maura et al (2008) y Liu et al (2010) indican de manera explícita que su población clínica cumplen los criterios diagnósticos del DSM-IV para TDM y DA.

2) Evaluación de los mismos dominios cognitivos en todas las poblaciones clínicas y grupo control. Los diseños experimentales entre estudios no han permitido la comparación estricta de los resultados entre los grupos de DxU y DD ya que los instrumentos utilizados para la evaluación cognitiva varían desde la aplicación de baterías neuropsicológicas extensas para el estudio de un amplio rango de funciones como en el caso de Hermes (2013) Hunt (2009) y Uekerman (2003); mientras otros estudios se han enfocado en características específicas como el procesamiento de las emociones en rostros o la impulsividad (Maura et al. 2008; Liu et al. 2010; Jakubczyk et al. 2014 y Fridici et al. 2014).

3. La identificación y reclutamiento de los pacientes al inicio del tratamiento. El momento en el que los pacientes son captados para su evaluación también es variable entre los estudios. Fridici (2014) indica que sus pacientes fueron captados para su evaluación en la tercera semana de un programa de rehabilitación lo que pudo influir de manera importante en sus resultados; otro ejemplo es el trabajo de Hunt (2009) en donde los pacientes tenían un tiempo 104 semanas de tratamiento antidepresivo a la fecha de evaluación, estas condiciones no permiten determinar la influencia de los tratamientos sobre los resultados obtenidos (Hunt et al. 2009, Fridici et al. 2014, Hermes et al. 2013 y Uekerman et al 2003).

Las limitaciones más importantes de nuestro diseño experimental incluyen el número de sujetos incluidos por grupo, esta diferencia puede generar discrepancias importantes en los perfiles de funcionamiento observados en TDM y DA; es necesario aclarar que el número limitado de pacientes en este estudio fue resultado del reto que supone un seguimiento de los pacientes en tratamiento farmacológico, este tipo de diseño experimental por su naturaleza supone el abandono de los pacientes del protocolo y como

consecuencia la disminución de la muestra experimental. Una segunda limitación consiste en que los datos aquí presentados no pueden ser extrapolados a pacientes del sexo femenino, y tampoco a pacientes cuyo diagnóstico primario de depresión y finalmente el diseño experimental propuesto no permite determinar si las alteraciones cognitivas son consecuencia del estado de comorbilidad o si se trata de características que anteceden a la manifestación clínica del mismo.

## CONCLUSIONES:

1. Los pacientes con DD tienen un perfil de funcionamiento neuropsicológico distinto al de los pacientes con diagnóstico único. Las alteraciones observadas en el estado de comorbilidad no son producto del efecto aditivo de los déficits presentes en el TDM y la DA.
2. Los pacientes con DD muestran perfiles electrofisiológicos distintos a los pacientes con depresión mayor y sujetos sanos en los potenciales P200, P300 y N450.
3. El tratamiento farmacológico con fluoxetina mejora el rendimiento neuropsicológico en pacientes con TDM y DD, pero no en los mismos dominios cognitivos.
4. El tratamiento farmacológico con Fluoxetina genera efectos diferenciales de los PREs en los grupos clínicos. Una reducción en la latencia de P200 en los sujetos con comorbilidad y la disminución de la amplitud de P300 en el grupo con TDM.
5. La disminución de la sintomatología clínica del cuadro de depresión mayor en ambas poblaciones y la reducción del craving en los pacientes con DD están relacionadas con la mejora observada en el desempeño neuropsicológico en dominios de memoria y función ejecutiva respectivamente.
6. No se observó un incremento de los niveles séricos de BDNF después del tratamiento farmacológico o correlaciones con las medidas clínicas o neuropsicológicas, sugiriendo que existen mecanismos neurobiológicos distintos que subyacen a la mejoría observada en los pacientes.

## Referencias.

- Abas, M. A., Sahakian, B. J., & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficit and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine*, *20*, 507-520.
- Anglin, M. D., Hser, Y. I., & Grella, C. E. (1997). Drug Addiction and Treatment Careers Among Clients in the Drug Abuse Treatment Outcome Study (DATOS). *Psychology of Addictive Behaviors*, *11*(4), 308-323.
- Anisman, H., Merali, Z., & Hayley, S. (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, *85*, 1-74.
- Anton, R. F., Moak, D. H., & Latham, P. (1995). The Obsessive Compulsive Drinking Scale: A self-rated Instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *19*, 92-99.
- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder: DSM-IV-TR* (4th ed.). Washington, DC; New York.
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, *68*, 92-99.
- Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., Ocarroll, R. E., Ebmeier, K. P., & Goodwin, G. M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *25*, 21-29.
- Battista-Cassano, G., Puca, F., Scapicchio, P. L., & Trabucchi, M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J. Clin. Psychiatry*, *63*, 396-402.
- Baune, B. T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F., & Mitchell, D. (2010). The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Research*, *176*, 183-189.
- Beats, B. C., Sahakian, B. J., & Levy, R. (1996). Cognitive performance in test sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, *26*, 591-603.
- Beatty, W. W., Katzung, V. M., Moreland, V. J., & Nixon, S. J. (1995). Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abuser. *Drug and Alcohol Dependence*, *37*, 247-253.
- Beatty, W. W., Tivis, R., Stott, H. D., Nixon, S. J., & Parson, O. A. (2000). Neuropsychological Deficits in Sober Alcoholics: Influences of Chronicity and Recent Alcohol Consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*(2), 149-154.
- Beck, A. T., Mendelson, M., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4561-4571.
- Behnken, A., Bellingrath, S., Symanczik, J.-P., Rieck, M. J., Zavorotnyy, M., Domschke, K., . . . Zwanzger, P. (2012). Associations between cognitive performance and cortisol reaction to the DEX/CRH test in patients recovered from depression. *Psychoneuroendocrinology*, IN PRESS.
- Berlanga, C., Caballero, A., & Apiquián, R. (2001). Respuesta temprana e intermedia como factores de predicción de la eficacia de los antidepresivos. *Gaceta Médica de México*, *137*(6), 521-528.

- Boone, K. B., Lesser, I. M., Miller, B. L., Wohl, M., Berman, N., Lee, A., . . . Back, C. (1995). Cognitive functioning in older depressed outpatients: relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. *Neuropsychology, 9*, 390-398.
- Brown, K. J., Gonsalvez, C. J., Harris, A. W. F., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology, 113*, 1754-1763.
- Bruder, G. E., Kroppmann, C. J., Kayser, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., & Tenke, C. E. (2009). Reduce brain responses to novel sounds in depression: P3 findings in a novelty oddball task. *Psychiatry Research, 170*, 218-223.
- Brust, J. C. M. (2010). Ethanol and cognition: Indirect Effects, Neurotoxicity and Neuroprotection: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 7*, 1540-1557.
- Campos, M. S., & Martínez-Larrea, J. A. (2002). Trastornos afectivos: análisis de su comorbilidad en los trastornos psiquiátricos más frecuentes. *Anales Sis San Navarra, 25*(3), 117-136.
- Caraveo-Anduaga, J. J., & Bermúdez, E. C. (2002). Los trastornos psiquiátricos y el abuso de sustancias en México: Panorama Epidemiológico. *Salud Mental, 25*(2), 9-15.
- Carretié, L., Mercado, F., Tapia, M., & Hinojosa, J. A. (2001). Emotion, Attention, and the "negativity bias", studied through event-related potentials. *International Journal of Psychophysiology, 41*, 75-85.
- Carroll, K. M. (1997). Treatment of alcohol dependence with psychological approaches. *Alcohol Health & Research World, 21*(4), 444-450.
- Castrén, E., & Rantamäki, T. (2010). The Role of BDNF and its Receptors in Depression and Antidepressant Drug Action: Reactivation of Developmental Plasticity. *Developmental Neurobiology, 70*, 289-297.
- Ceballos, N. A., Tivis, R., Lawton-Craddock, A., & Nixon, S. J. (2005). Visual-spatial attention in alcoholics and illicit stimulant abuser: effects of nicotine replacement. *progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 29*(97-107).
- Chen, A., Bailey, K., Tiernan, B. N., & West, R. (2011). Neural correlates of stimulus and response interference in a 2-1 mapping stroop task. *International Journal of Psychophysiology, 80*(129-138).
- Coderre, E., Conklin, K., & Heuven, W. J. B. v. (2011). Electrophysiological measures of conflict detection and resolution in the Stroop task. *Brain Research, 1413*, 51-59.
- Crowley, K. E., & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology, 115*, 732-744.
- d'Ardhuy, X. L., Boeijinga, P. H., Renault, B., Luthringer, R., Rinaudo, G., Soufflet, L., . . . Macher, J.-P. (1999). Effects of Serotonin-Selective and Classical Antidepressants on the Auditory P300 Cognitive Potential. *Neuropsychobiology, 40*, 207-213.
- Dai, Q., & Feg, Z. (2011). Deficient interference inhibition for negative stimuli in depression: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology, 122*, 52-61.
- Davis, L. L., Frazier, E., Husain, M. M., Warden, D., Trivedi, M., Fava, M., . . . Rush, J. (2006). Substance Use Disorder Comorbidity in Major Depressive Disorder: A Confirmatory Analysis of the STAR\*D Cohort. *American Journal on Addictions, 15*(4), 278-285.

- Davis, L. L., Rush, J. A., Wisniewski, S. R., Rice, K., Cassano, P., Jewell, M. E., . . . McGrath, P. J. (2005). Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort. *Comprehensive Psychiatry*, *46*(2), 81-89.
- Davis, L. L., Wisniewski, S. R., Howland, R. H., Trivedi, M. H., Husain, M. M., Fava, M., . . . Rush, J. (2010). Does comorbid substance use disorder impair recovery from major depression with SSRI treatment? An analysis of the STAR\*D level one treatment outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, *107*, 161-170.
- Delis, D., Kaplan, E., Kramer, J., & Ober, B. (2000). *California Verbal Learning Test*. San Antonio TX.
- Donchin, E. (1981). Surprise!... Surprise? *Psychophysiology*, *18*, 493-513.
- Drake, R. E. (2004). Dual diagnosis. *Psychiatry* *3*(10), 60-63.
- Drake, R. E., & Wallach, M. A. (2000). Dual diagnosis: 15 years of progress. *Psychiatric services*, *51*(9), 1126-1129.
- Duman, R. S., & Nakagawa, S. (2000). Neural plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*, *48*, 732-739.
- Duman, R. S., Nakagawa, S., & Malberg, J. (2001). Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, *26*(6), 836-844.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Nääätänen, R., . . . Petten, C. V. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300 and N400. *Clinical Neurophysiology*, *120*, 1883-1908.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Weinsberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*, 257-269.
- Ehlers, C. L., Phillips, E., Sweny, A., & Slaweki, C. (2003). Event-related potential responses to alcohol-related stimuli in african-american young adults: relation to family history of alcoholism and drug usage. *Alcohol & Alcoholism*, *38*(4), 332-338.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Coles, M. G. H. (2000). *Handbook of Psychophysiology* (2 ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fein, G., Landman, B., Tran, H., McGillivray, S., Finn, P., Barakos, J., & Moon, K. (2006). Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *NeuroImage*, *32*, 1465-1471.
- Ferreira-Santos, F., Silveira, C., Almeida, P. R., Palha, A., Barbosa, F., & Marques-Teixeira, J. (2012). The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in oddball task. *Clinical Neurophysiology*, *123*(7), 1300-1308.
- Fridici, C., Driessen, M., Wingenfel, K., Kremer, G., Kissler, J., & Beblo, T. (2014). Investigating biases of attention and memory for alcohol-related and negative word in alcohol-dependents with and without major depression after day-clinic treatment. *Psychiatry Research*, *218*, 311-318.
- Garbutt, J. C., West, S. L., & Carey, T. S. (2010). Pharmacological treatment of alcohol dependence: a Review of the evidence. *JAMA*, *281*(14), 1318-1325.
- García-Larréa, L., Lukaszewics, A. C., & Mauguière, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*, *30*, 723-741.

- Gatt, J. m., Nemeroff, C. B., Shofield, P. R., Paul, R. H., Clard, R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2010). Early Life Estres Combined With serotonin 3a receptor and brain-derived neurotrophic factor valine 66 to methionine genotypes impacts emotional brain and arousal correlate of risk for depression. *Biol Psychiatry*, *68*, 818-825.
- Goldstein, B. I., Diamantouros, A., Schaffer, A., & Naranjo, C. A. (2006). Pharmacotherapy of Alcoholism in Patients with Co-morbid Psychiatric Disorders. *Drugs*, *66*(9), 1229-1237.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, P., Dufor, M. C., Compton, W., Kaplan, K. (2004). Prevalence and Co-ocurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, *61*, 807-816.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol*, *32*, 50-55.
- Hamilton, M. (1967a). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Psychiatry*, *1967*, 6278-6269.
- Hamilton, M. (1967b). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Psychiatry* 6278-6269.
- Hammar, A., & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression- A summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, *3*(26), 1-7.
- Han, G., Klimes-Dougan, B., Jepsen, S., Ballard, K., Nelson, M., Hour, A. Cullen, K. (2012). Selective neurocognitive impairment in adolescents with major depressive disorder. *Journal of Adolescence*, *35*, 11-20.
- Hasin, D. S., & Grant, B. F. (1987). Neuropsychological Functioning in Alcoholics: Psychiatric Comorbidity, Drinking history, and Demographic Characteristics. *Comprehensive Psychiatry*, *28*, 520-529.
- Hermes, D. F., Lagopoulos, L., Tobias-Webb, J., Regt, T. d., Dore, G., Juckes, L., Hickie, I. B. (2012). Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: A review. *Cortex, In Press*.
- Hermes, D. F., Lee, R. S. C., Regt, T. D., Lagopoulos, J., Naismith, S. L., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2013). Neuropsychological functioning is compromised in binge drinking young adults with depression. *Psychiatry Research*, *210*, 256-262.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayo-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*(9), 855-863.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayo-Ferré, E., Herrera-Abarca, J. E., Herrera-Guzmán, D., Montelongo-Pedraza, P., Blázquez, F. P., . . . Guárdia-Olmos, J. (2010). Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: Effects of serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficit in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *Journal of Affective Disorders*, *123*, 341-350.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayo-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*, 855-863.

- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferre, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., Montoya-Pérez, K., & Guardia-Olmos, J. (2008). Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *160*, 72-82.
- Hertling, I., Ramskogler, K., Dvorak, A., Klinger, A., Saletu-Zyhalarz, G., Schobeberger, R., Lesch, M. (2005). Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *European Psychiatry*, *20*, 442-450.
- Holmes, A. J., & Pizzagalli, D. A. (2008). Response conflict and frontocingulate dysfunction in unmedicated participants with major depression. *Neuropsychologia*, *46*, 2904-2913.
- Houston, R. J., Bauer, L. O., & Hesselbrock, V. M. (2004). P300 evidence of cognitive inflexibility in female adolescents at risk for recurrent depression. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *28*, 529-536.
- Hughes, L. (2006). *Closing the Gap. A capability framework for working effectively with people with combined mental health and substance use problems (Dual Diagnosis)*. Manfield.
- Hunt, S. A., Baker, A. L., Michie, P. T., & Kavanagh, D. J. (2009). Neurocognitive profiles of people with comorbid depression and alcohol use: Implications for psychological interventions. *Addictive Behaviors*, *34*, 878-886.
- Illesley, J. E., Moffoot, A. P. R., & O'Carroll, R. E. (1995). An Analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *25*, 1-9.
- Iruarrizaga, I., Miguel-Tobal, J., & Cano, A. (2001). Alteraciones neuropsicológicas del alcohólico crónico. Un apoyo empírico a la hipótesis del continuo. *Psicothema*, *13*(4), 571-580.
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S., & Davis-Conwar, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *145*, 39-48.
- Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Topolewska-Wochowska, A., Serafin, P., Sadowska-Mazuryk, J., Pupek-Pyziol, J., Wojnar, M. (2012). Relationship of impulsiveness and depressive symptoms in alcohol dependence. *Journal of Affective Disorders*, *136*, 841-847.
- Jang, D.-P., Namkoong, K., Kim, J.-J., Park, S., Kim, I.-Y., Kim, S. I., . . . Lee, E. (2007). The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neuroscience Letters*, *428*, 21-26.
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S., & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *145*, 39-48.
- Jeanblanc, J., He, D.-Y., Carnicella, S., Kharazia, V., Janak, P. H., & Ron, D. (2009). Endogenous BDNF in the Dorsolateral Striatum Gates Alcohol Drinking. *The Journal of Neuroscience*, *29*(43), 13494-13502.
- Jockers-Scherübl, M. C., Bauer, A., Kuhn, S., Reischies, F., Danker-Hopfe, H., Schmidt, L. G., . . . Hellweg, R. (2007). Nerve growth factor in serum is a marker of the stage of alcohol disease. *Neuroscience Letters*, *419*, 78-82.
- John A. Renner, J. (2004). How to Train Residents to Identify and Treat Dual Diagnosis Patients. *BIOL. PSYCHIATRY*, *56*, 810-816.
- Johnson, B. A. (2010). Medication Treatment of Different Types of Alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(6), 630-639.
- Kampf-Sherf, O., Zlotogorski, Z., Gilboa, A., Speedie, L., Lereya, J., Rosca, P., & Shavit, Y. (2004). Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness

- to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 82, 453-459.
- Kang, J. I., Namkoong, K., Ha, R. Y., Jhung, K., Kim, Y. T., & Kim, S. J. (2010). Influence of BDNF and COMT polymorphism on emotional decision making. *Neuropharmacology*, 58, 1109-1113.
- Karaaslan, F., Gönül, A. S., Eren, I., Bastürk, M., Reyhancan, M., & Sofuoglu, S. (1999). P300 Abnormality due to chronic alcohol exposure in patients with alcohol dependence. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 9, 126-132.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.-M., & Bertschy, G. (2005). Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in serum of depressed patients probably results from loweres platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *BIOL. PSYCHIATRY*, 57, 1068-1072.
- Keers, R., Uher, R., Gupta, B., Rietschel, M., Schulze, T. G., Hause, J., . . . Aitchison, K. J. (2010). Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GENDEP. *Journal of Affective Disorders*, 127, 337-342.
- Kessler, R. C. (2004). The Epidemiology of Dual Diagnosis. *BIOL. PSYCHIATRY*, 56, 730-737.
- Keun-Ho, J., Young-Ku, K., Tae-Suk, K., Sung-Won, R., Sam-Wook, C., Young-Bo, K., . . . Dai-Jin, K. (2007). Decreased plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with alcohol dependence. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 31(11), 1833-1838.
- Kim, J. W., Lee, D. Y., Lee, B. C., Jung, M. H., Kim, H., Choi, Y. S., & Choi, I.-G. (2012). Alcohol and Cognition in the Eldery: A review. *Psychiatry Investig*, 9, 8-16.
- Krompinger, J. W., & Simons, R. F. (2011). Cognitive inefficiency in depressive undergraduates: Stroop processing and ERPs. *Biological Psychology*, 83(3), 239-246.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting Mental Chronometry: The P300 as a Measure of stimulus evaluation time. *Science* 197(4305), 792-795.
- Landa, N., Fernández-Montalvo, J., Tirapu-Ustarroz, J., Lopéz-Goni, J., Castillo, A., & Lorea, I. (2006). Alteraciones neuropsicológicas en alcohólicos: un estudio exploratorio. *Adicciones*, 19, 40-50.
- Liu, I.-C., Chiu, C.-H., & Yang, T.-T. (2010). Cognitive and Behavioural Aspects. The effects of Gender and Co-occurring Depressive Disorder on Neurocognitive Functioning in Patiens with Alcohol Dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 45(3), 231-236.
- Logrip, M. L., Janak, P. H., & Ron, D. (2009). Escalatin ethanol intake is associated with altered corticoestriatal BDNF expression. *Journal of Neurochemistry*, 109, 1459-1468.
- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge: MIT Press.
- Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Favarelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European Journal of Pharmacology*, 626, 83-86.
- Maurage, P., Campanella, S., Philippot, P., Timary, P. d., Constant, E., Gauthier, S., . . . Verbanck, P. (2008). Alcoholism leads to early perceptive alterations, independently of comorbid depressed state: An ERP study. *Clinical Neurophysiology*, 38, 83-97.
- Maurage, P., Philippot, P., Verbanck, P., Noel, X., Kornreich, C., Hanak, C., & Campanella, S. (2007). Is the P300 deficit in alcoholism associated with early visual

- impairment (P100, N170)? an oddball paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 118, 633-644.
- McDermontt, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119, 1-8.
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive fuction. *Journal of Affective Disorders*, 119, 1-8.
- McNeely, H. E., Lau, M. A., Christensen, B. K., & Alain, C. (2008). Neurophysiological evidence of cognitive inhibition anomalies in person with major depressive disorder. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1578-1589.
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Benjet, C., Lara, C., & Berglund, P. (2007). Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalnce in nationally representative sample. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 521-528.
- Mehmet, I., Mehmet, A., Murat, E., Oguzhan, Ö., & Fuat, Ö. (2012). Event-Related Potentials in Major Depressive Disorder: The relationship between P300 and treatment response. *Turkish Journal of Psychiatry*, 23(1), 33-39.
- Melich, M. T. (2008). Patología dual: situación actual y retos de futuro. *Adicciones*, 20(4), 315-320.
- Miguel-Hidalgo, J. J., & Rajkowska, G. (2003). Comparasion of prefrontal cell pathology between depression and alcohol dependence. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 411-420.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological proceses in man. *Br.Med Bull*, 1971(27), 272-277.
- Ming-Chyi, H., Chun-Hsin, C., Hsing-Cheng, L., Chiao-Chicy, C., Chia-Chen, H., & Sy-Jye, L. (2011). Differential Patterns of Serum Brain-Derived Nuerotrophic factor leves in alcoholic pacientes with and without delirum tremes during acute withdrawal. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 35(1), 126-131.
- Mochizuki, H., Masaki, T., Matsushita, S., Ugawa, Y., Kamakura, K., Arai, H., . . . Higuchi, S. (2005). Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clinical Neurophysiology*, 116, 223-228.
- Mochizuky, H., Masaki, T., Matsushita, S., Ugawa, Y., Kamakura, K., Arai, H., . . . Higuichi, S. (2005). Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clinical Neurophysiology*, 116, 223-228.
- Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with biopolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, 10, 95-100.
- Montgomery, S., & Asberg, M. (1979). A new depression scale desgned to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry*, 134382-184389.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry*, 1979, 134382-184389.
- Münste, T. F., Urbach, T. P., Düzel, E., & Kutas, M. (2000). *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Murray, P. S., & Holmes, P. V. (2011). An Overview of Brain-Derived Neurotrhophic Factor and Implications for Excitotoxic Vulnerability in the Hippocampus. *International Journal of Peptides*, 2011, 1-12.

- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011a). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 553-563.
- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011b). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*, *In Press*.
- 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.
- Navia, J. T. G., & Gamboa, E. M. R. (2002). Tratamiento farmacológico en la depresión mayor. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18(3).
- Nemeroff, C. B., & Schatzber, A. F. (1977). *Pharmacologica treatment of unipolar depression. Treatment of DSM IV disorders*. New York.
- 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.
- Noël, X., Linden, M. V. d., Brevers, D., Campanella, S., Hanak, C., Kornreich, C., & Verbanck, P. (2012). The contribution of executive function deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Research*, 198, 116-122.
- Norton, F., & Halay, L. (2011). Cognitive brain deficits associated with alcohol abuse: Treatment implications. *The American Association of Behavioral and Social Sciences Journal*, 15.
- Novak, G., Ritter, W., & Vaughan, J. H. (1992). Mismatch detection and the latency of temporal judgments. *Psychophysiology*, 29, 398-411.
- Nuñez-Peña, I., Corral, J., & Escera, C. (2004). Potenciales evocados cerebrales en el contexto de la investigación psicológica: una actualización. *Anuario de Psicología*, 35(1), 3-21.
- O'Mahony, J. F. (2005). Cognitive performance and liver function among recently abstinent alcohol abuser. *Addictive Behaviors*, 30, 369-373.
- OMS. (2006). *CIE 10, trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid.
- Pandey, A. K., Kamarajan, C., Tang, Y., Chorlian, D. B., Roopesh, B. N., Manz, N., . . . Porjez, B. (2012). Neurocognitive deficit in male alcoholics: An ERP/ sLORETA analysis of the N2 component in an equal probability Go/NoGo task. *Biological Psychology*, 89(1), 170-182.
- Paynter, C. A., Reder, L. M., & Kieffaber, P. D. (2009). Knowing we know before we know: ERP correlates of initial feeling-of knowing. *Neuropsychologia*, 47, 796-803.
- Pettinati, H. M. (2004). Antidepressant Treatment of co-occurring depression and alcohol dependence. *BIOL. PSYCHIATRY*, 56, 785-792.
- Piccinni, A., Marazziti, D., Catena, M., Domenici, L., DEbbio, A. D., Bianchi, C., . . . Osso, L. D. (2008). Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 105, 279-283.
- Pierson, A., Ragot, R., Hooff, J. V., Partiot, A., Renault, B., & Jouvent, R. (1996). Heterogeneity of Information-Processing Alterations According to Dimensions of Depression: An Event-Related Potential Study. *BIOL. PSYCHIATRY*, 40, 98-115.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118, 2128-2148.

- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172-185.
- Porjesz, B., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Jones, K. A., Padmanabhapillai, A., & Begleiter, H. (2005). The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clinical Neurophysiology*, 116, 993-1018.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*(27), 1277-1285.
- Qiu, X., Yang, X., Qiao, Z., Wang, L., Ning, N., Shi, J., Yang, Y. (2011). Impairment in processing visual information at the pre-attentive stage in patients with a major depressive disorder: A visual mismatch negativity study. *Neuroscience Letters*, 491, 53-57.
- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F., & Ising, M. (2007). Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. *BIOL PSYCHIATRY*, 62, 400-406.
- Rojas, P. S., Fritsch, R., Rojas, R. A., Jara, P., & Fiedler, J. L. (2011). Serum brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid receptor levels in lymphocytes as markers of antidepressant response in major depressive patients: A pilot study. *Psychiatry Research*, 189, 239-245.
- Rosenbloom, M. J., Rohlfing, T., O'Reilly, A. W., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2007). Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and woman: Selective relations with change in brain structure. *Psychiatry Research*, 155, 91-102.
- Sánchez-Turet, M., & Serra-Grabulosa, J. M. (2002). Potenciales evocados auditivos y alcohol: características del componente mismatch negativity en el alcoholismo. *Revista de Neurología*, 35(11), 1049-1055.
- Sanz, M., Molina, V., Martín-Loeches, M., Calcedo, A., & Rubia, F. J. (2001). Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research*, 101, 75-81.
- Sara, G., Gordon, E., Kraiuhin, C., Coyle, S., Howson, A., & Meares, R. (1994). The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *Journal of Affective Disorders*, 31, 29-38.
- Sassoon, S. A., Rosenbloom, M. J., Fama, R., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2012). Selective neurocognitive deficit and poor life functioning are associated with significant depressive symptoms in alcoholism-HIV infection comorbidity. *Psychiatry Research*, IN PRESS.
- Schmidt, H. D., & Duman, R. S. (2010). Peripheral BDNF Produces Antidepressant-like Effects in Cellular and Behavioral Models. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2378-2391.
- Schofield, P. R., Williams, L. M., Paul, R. H., Gatt, J. M., Brown, K., Luty, A., . . . Gordon, E. (2009). Disturbance in selective information processing associated with the BDNF Val66Met polymorphism: Evidence from cognition, the P300 and fronto-hippocampal systems. *Biological Psychology*, 80, 176-188.
- Schulte, T., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2004). Parallel interhemispheric processing in aging and alcoholism: relation to corpus callosum size. *Neuropsychologia*, 42, 257-271.

- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medication: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry*, *64*, 527-532.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Bonora, L. I., . . . Dunbar, G. C. (1997). Reliability and Validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) According to the SCID-P. *European Psychiatry*, *12*, 232-241.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., . . . Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, *54*, 70-75.
- Silva-Pereyra, J. (2011). *Métodos en Neurociencias Cognoscitivas* (1ra ed.). México: Manual Moderno.
- Skinner, M. D., & Aubin, H.-J. (2010). Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*, 606-623.
- Smith, M. J., Brebion, G., Banquet, J. P., & Allilaire, J. F. (1994). Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives. *Journal of Psychiatric Research*, *28*, 401-411.
- Smith, S., & Fein, G. (2010). Cognitive Performance in treatment-naïve active alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, *34*(12), 2097-2105.
- Stinson, F. S., Grant, B. F., Dawson, D. A., Ruan, W. J., Huang, B., & Saha, T. (2005). Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and Alcohol Dependence*, *80*, 105-116.
- Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2000). A Profile of Neuropsychological Deficits in Alcoholic Women. *Neuropsychology*, *16*(1), 74-83.
- Sumich, A. L., Kumari, V., Heasman, B. C., Gordon, E., & Brammer, M. (2006). Abnormal asymmetry of N200 and P300 event-related potential in subclinical depression. *Journal of Affective Disorders*, *92*, 171-183.
- Tadić, A., Wagner, S., Schlicht, K. F., Peetz, D., Borysenko, L., Dreimüller, N., . . . Lieb, K. (2010). The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*, 415-420.
- Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L., Digneon, P., Arancibia, A., & Beaugé, F. (2001). Effects of Alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA Expression in Discrete Regions of the Rat Hippocampus and Hypothalamus. *Journal of Neuroscience Research*, *63*, 200-208.
- Tarkka, I. M., Karhu, J., Kuikka, J., Pääkkönen, A., Bergström, K., Partanen, J., & Tiihonen, J. (2001). Altered frontal lobe function suggested by source analysis of event-related potential in impulsive violent alcoholics. *Alcohol & Alcoholism*, *36*(4), 323-328.
- Tays, W. J., Dywan, J., & Segalowitz, S. J. (2009). General proactive interference and the N450 response. *Neuroscience Letters*, *462*, 239-243.
- Tiffany, S. T. (1999). Cognitive concepts of craving. *Alcohol Research and Health*, *23*, 215-224.
- Tiffany, S. T., & Conklin, C. A. (2000). A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction*, *95*, 145-153.

- Torrens, M., Fonseca, F., Mateu, G., & Farré, M. (2005). Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, *78*, 1-22.
- Uekermann, J., Daum, I., Schlebusch, P., & Trenckmann, U. (2005). Processing of affective stimuli in alcoholism. *Cortex*, *41*, 189-194.
- Uekermann, J., Daum, I., Schlebusch, P., Wiebel, B., & Trenckmann, U. (2003). Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*, *98*(11), 1521-1529.
- Vanderhasselt, M. A., & Raedt, R. D. (2009). Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: An event related potential study. *Biological Psychology*, *81*, 169-176.
- Vandoolaeghe, E., Huseel, F. v., Nuyten, D., & Maes, M. (1998). Auditory event related potential in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, *48*, 105-113.
- Vega, W. A., Canino, G., Cao, Z., & Alegria, M. (2009). Prevalence and correlates of dual diagnoses in U.S. Latinos. *Drug and Alcohol Dependence*, *100*, 32-38.
- Volkow, N. D. (2004). The Reality of Comorbidity: Depression and Drug Abuse. *Biol Psychiatry*, *56*, 714-717.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)* (Third Edition ed.). San Antonio TX.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale (WMS)*. Administration and Scoring Manual. San Antonio TX.
- West, R. (2003). Neural correlates of cognitive control and conflict detection in the Stroop and digit-location tasks. *Neuropsychologia*, *41*, 1122-1135.
- West, R., & Alain, C. (2000). Effects of task context and fluctuations of attention on neural activity supporting performance of the Stroop task. *Brain Research*, *873*, 102-111.
- West, R., Choi, P., & Travers, S. (2010). The influence on negative affect on the neural correlates of cognitive control. *International Journal of Psychophysiology*, *76*, 107-117.
- Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2010). A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *123*, 150-157.
- Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Birmpohl, F., Kahnt, T., Heinz, A. (2007). Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *NeuroImage*, *35*, 787-794.
- Xie, H., Drake, R. E., McHugo, G. J., Xie, L., & Mohandas, A. (2010). The 10-years course of remission, abstinence, and recovery in dual diagnosis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *39*, 132-140.
- Zihl, J., Reppermund, S., Thum, S., & Unger, K. (2010). Neuropsychological profiles in MCI and depression: Differential cognitive dysfunction patterns or similar final common pathway disorder? *Journal of Psychiatric Research*, *44*, 657-654.

## Anexo 1. Potenciales Relacionados con Eventos.

Los potenciales relacionados con eventos (PRE) son respuestas neurales generadas ante la ocurrencia de un suceso relevante de tipo sensorial, motor o cognitivo en el contexto interno o externo del sujeto (Fabiani, Gratton, & Coles, 2000; Luck, 2005; Nuñez-Peña, Corral, & Escera, 2004; Silva-Pereyra, 2011). La base neurofisiológica de los PRE indica que se trata de la suma de potenciales post-sinápticos generados ante la activación sincrónica de diversas neuronas que forman dipolos; estas neuronas poseen una organización espacial de campo abierto lo que implica que todas las espinas dendríticas se encuentran orientadas en una sola dirección haciendo plausible la suma del voltaje y su registro en el cuero cabelludo (Fabiani et al., 2000; Luck, 2005; Münte, Urbach, Düzel, & Kutas, 2000).

La obtención de los PRE se realiza a partir de un Electroencefalograma (EEG) que es el registro en el cuero cabelludo de las variaciones del voltaje sobre el tiempo. Un EEG normal puede encontrarse en el rango de  $-100$  a  $+100$   $\mu\text{v}$  y registrar frecuencias de 0.1 a 40 Hz o más (Silva-Pereyra, 2011); por otro lado los PRE se encuentran en un rango de 0.5 a 20  $\mu\text{v}$  y resultan demasiado pequeños para ser observados en la actividad espontánea del EEG, por lo que es necesario el uso de una técnica de análisis denominada “promediado” para la obtención de la señal específica sobre el ruido de fondo del EEG (Fabiani et al., 2000). Esta técnica parte de la idea de que al promediar diversas ventanas de tiempo en las que se ha presentado un mismo estímulo, la respuesta cerebral en estas ventanas será esencialmente la misma, las fluctuaciones aleatorias se igualarán a cero mientras que se conservan una serie de ondas que reflejan la actividad eléctrica “más representativa” respecto del estímulo (Nuñez-Peña et al., 2004; Silva-Pereyra, 2011).

Los PRE poseen cuatro características importantes: la polaridad, que puede ser de dos tipos: positiva o negativa; latencia que es un indicador de tiempo medido en milisegundos (ms) en el que los procesos cognitivos alcanzan su máxima activación, además de indicar el flujo de las etapas en el procesamiento de la información; amplitud medida en micro voltios ( $\mu\text{v}$ ) es una señal de la intensidad de activación de las estructuras neurales y un índice de la demanda específica de recursos neurocognitivos requeridos

para un proceso particular y la distribución topográfica que nos permite tener un mapa para la ubicación de los potenciales donde se observa su mayor amplitud, aunque esta localización no indique el sitio anatómico de las estructuras generadoras de los PRE (Münste et al., 2000; Nuñez-Peña et al., 2004; Pierson et al., 1996).

En cuanto a la nomenclatura, los PRE se pueden nombrar de acuerdo a su polaridad y latencia, por lo que es común encontrar que la P300 se refiere a una onda de polaridad positiva con un pico máximo de aparición cercano a los 300ms; una segunda forma de clasificación involucra la polaridad y su posición ordinal en el procesamiento de la información, en donde P3 se refiere al tercer pico positivo que aparece ante la presencia de un estímulo (Fabiani et al., 2000). Existen otros tipos de denominación que dependen de la modalidad sensorial en la que se evoca el potencial como los potenciales auditivos o visuales, los que se relacionan con un origen específico como los potenciales del tallo cerebral o aquellos que se relacionan con una respuesta cognitiva específica como el potencial de preparación o la variación contingente negativa; sin embargo es común que en la literatura se haga uso de las dos primeras formas de clasificación (Nuñez-Peña et al., 2004). Finalmente, una clasificación de los componentes en términos de su relación con los procesos psicológicos es la de los potenciales exógenos o sensoriales que son potenciales tempranos entre los 100 y los 150ms cuyas características están influenciadas por las propiedades físicas del estímulo como la forma, el color, la intensidad o el tipo de presentación y los potenciales endógenos que son ondas más tardías que reflejan la interacción entre el sujeto y el evento cognitivo, por lo que se ven alterados por la atención, la relevancia de la tarea o el estado del sujeto durante el procesamiento del estímulo (Fabiani et al., 2000; Nuñez-Peña et al., 2004).

El uso de las técnicas de PRE ofrece varias ventajas importantes en comparación con otras técnicas usadas en neurociencias cognitivas, como su alta resolución temporal que permite tener un registro “en línea” del procesamiento de la información; esta técnica tiene la capacidad de ofrecer información sobre aquellos procesos cognitivos en donde no se obtiene una respuesta conductual, lo cual proporciona información sobre el procesamiento encubierto, además de ser una técnica no invasiva y de bajo costo (Luck, 2005).



Revisión

## El efecto aditivo en el diagnóstico dual: una revisión del funcionamiento cognitivo de pacientes con depresión mayor y alcoholismo



Yvonne Flores-Medina<sup>a</sup>, Yaneth Rodríguez-Agudelo<sup>b</sup>, Jorge Bernal-Hernández<sup>c</sup> y Carlos Cruz-Fuentes<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa en Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Neuropsicología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Toluca, Estado de México, México

<sup>d</sup> Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2015

Aceptado el 17 de noviembre de 2015

Palabras clave:

Diagnóstico dual

Depresión

Dependencia de alcohol

Funcionamiento cognitivo

### RESUMEN

La comorbilidad entre el trastorno depresivo mayor (TDM) y dependencia de alcohol (DA) se conoce como diagnóstico dual (DD). Se ha sugerido que los pacientes con esta comorbilidad presentan síntomas anímicos y neurovegetativos de mayor gravedad en comparación con los pacientes de diagnóstico único. Sin embargo, el efecto aditivo de los déficits cognitivos en esta población ha sido escasamente explorado. El objetivo de este trabajo fue sintetizar la información existente hasta la fecha sobre las alteraciones neurocognitivas en pacientes con DD (TDM-DA). La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos ScienceDirect y PubMed con las palabras clave: diagnóstico dual, depresión, alcoholismo, funcionamiento cognitivo, desempeño neuropsicológico, déficit cognitivo y alteraciones cognitivas. Los hallazgos de los estudios referidos en este artículo sugieren que los pacientes con DD muestran alteraciones en dominios cognitivos específicos y que sus déficits no parecen mostrar un efecto aditivo de 2 trastornos independientes.

© 2015 Elsevier España, S.LU. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

### The additive effect in dual diagnosis. A review of cognitive functioning of patients with major depression and alcoholism

#### ABSTRACT

The comorbidity between major depressive disorder (MDD) and alcohol dependence (AD) is known as dual diagnosis (DD). It has been suggested that patients with this comorbidity display a more severe autonomic and mood symptoms compared to patients with a single diagnosis. However, the additive effect of cognitive deficits in this population has hardly been studied. The objective of this study was to present a summary of the current information on neurocognitive alterations in patients with DD (MDD-AD). The search was conducted using ScienceDirect and PubMed with the keywords: dual diagnosis; depression; alcoholism; cognitive functioning; neuropsychological performance; cognitive impairment; cognitive impairment and neuropsychology. The findings of the studies reported in this paper suggest that patients with DD show impairment in specific cognitive domains, and that their deficits do not seem to show an additive effect of two separate disorders.

© 2015 Elsevier España, S.LU. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruz@imp.ipsa.unam (C. Cruz-Fuentes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psb.2015.11.004>

1134-5834/© 2015 Elsevier España, S.LU. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.