

Miquel Roca^{1,2}
Margalida Vives^{1,2}
Emilio López-Navarro^{1,2}
Javier García-Campayo^{2,3}
Margalida Gili^{1,2}

Alteraciones cognitivas y depresión: una revisión crítica

¹ Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS-IDISPA), Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España

² Red de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud en Atención Primaria (RedIAPP), España

³ Departamento de Psiquiatría, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Las alteraciones cognitivas constituyen un síntoma nuclear de los trastornos depresivos. Analizamos las revisiones sistemáticas y los metaanálisis publicados en los últimos 10 años (2004–2014) que estudian el rendimiento cognitivo de pacientes deprimidos teniendo en cuenta las variables de edad, características clínicas y demográficas, gravedad de la sintomatología, número de episodios previos, remisión clínica, subtipos depresivos y tratamiento farmacológico. Se incluyeron 12 trabajos tras la búsqueda en bases de datos internacionales. Las funciones afectadas en primeros episodios fueron la velocidad psicomotora, la atención, el aprendizaje y la memoria visual así como las funciones ejecutivas. Los pacientes deprimidos en fase de remisión presentan una mejoría en las tareas de atención aunque sin alcanzar los niveles de rendimiento de los controles sanos. El subtipo melancólico parece contribuir a las diferencias en los déficits cognitivos expresados. Pacientes tratados con fármacos antidepresivos clásicos obtienen peores resultados en las puntuaciones compuestas de inhibición, en las pruebas de fluidez verbal, en las puntuaciones de memoria de trabajo verbal y en las puntuaciones compuestas de memoria de trabajo viso-espacial. Futuros estudios deben explorar la naturaleza longitudinal y la relevancia clínica de los síntomas cognitivos, determinar la dirección etiopatogénica de los mismos y su impacto en la funcionalidad global. De manera particular será relevante analizar en los nuevos fármacos antidepresivos su capacidad de mejorar no solo la sintomatología afectiva sino también las alteraciones cognitivas.

Palabras clave: Depresión, Cognición, Alteraciones cognitivas, Funciones ejecutivas, Antidepresivos, Remisión

Actas Esp Psiquiatr 2015;43(5):187-93

Cognitive impairments and depression: a critical review

Cognitive disturbances are core symptoms of depressive disorders. We assess the systematic reviews and meta-analysis studies published over the last 10 years (2004–2014) that address cognitive performance of depressed patients and taking into account age; clinical and demographic features; symptom severity; number of previous episodes; clinical remission; depressive subtypes and pharmacological treatment. Twelve (12) papers were included after search in international databases. In first episode depression the cognitive domains affected were psychomotor speed, attention, visual learning and memory as well as executive functions. Depressive patients in remission phase improved their performance in attention tasks although they did not achieve similar performance levels as healthy controls. Melancholic patients seem to have a different pattern of cognitive impairment compared with non-melancholic depressive patients. Patients treated with the current antidepressants perform worse in inhibition tasks, verbal fluency, and working memory scores as well as on composite scores of visual and verbal working memory. Future research should study longitudinal outcome and clinical relevance of cognitive symptoms, determine their underlying etiopathogenesis and how they impact on clinical functioning. Specifically, it would be important to analyze the ability of the new antidepressant drugs to improve affective symptoms as well as cognitive dysfunctions.

Keywords: Depression, Cognition, Cognitive Impairments, Executive Functions, Antidepressants, Remission

Correspondencia:

Miquel Roca Bennasar
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS)
University of Balearic Islands
Carretera de Valldemossa km 7.5
07122 Palma de Mallorca, Spain
Tel.: +34 971 259 888
Correo electrónico: mroca@uib.es

La depresión es con frecuencia un cuadro de larga duración, que cursa con recaídas y recurrencias y tiende a la cronicación. Las alteraciones cognitivas constituirían según diversos autores una parte nuclear del trastorno depresivo mayor (TDM)¹. En las clasificaciones actuales como el DSM-5, las alteraciones cognitivas forman parte de los criterios diagnósticos de los trastornos depresivos. Los déficits encontrados son en algunos casos moderados pero en la mayoría de estudios las alteraciones resultan significativas. Un creciente número de trabajos procedentes del campo de la neuropsicología sugiere que los pacientes depresivos muestran diferentes alteraciones en las funciones ejecutivas (FE) y la memoria de trabajo, entre otros dominios cognitivos²⁻⁴. Sin embargo, subyace la controversia de si determinadas alteraciones cognitivas estarían en relación con las dificultades en la rehabilitación funcional de los pacientes depresivos. Las observaciones de síntomas residuales en pacientes con respuesta o incluso remisión clínica, que correlacionan con una funcionalidad alterada o no recuperada, abren numerosos interrogantes acerca del papel de la cognición en la evolución y pronóstico de los cuadros depresivos a medio y largo plazo⁵, así como a su adherencia terapéutica⁶.

Las investigaciones actuales tratan de relacionar estas alteraciones con los primeros episodios o las depresiones recurrentes, dilucidar si desaparecen o no durante las fases de remisión y, en consecuencia, si algunos cuadros o subtipos depresivos implicarían déficits estables o permanentes. La respuesta y la remisión clínica no evitan la presencia de los llamados síntomas residuales⁵. Se ha sugerido que determinadas alteraciones cognitivas que no desaparecen a pesar de la respuesta clínica estarían relacionadas con las dificultades en la rehabilitación funcional de los pacientes depresivos⁷. La revisión del impacto de fármacos antidepresivos clásicos o ya comercializados o de nuevas sustancias en desarrollo sobre los diferentes dominios cognitivos se ha convertido en otra prometedora línea de trabajo en la neurociencia. Aspectos neurobiológicos, clínicos y de tratamiento tratan de encajar sus resultados a partir de los hallazgos de la investigación más reciente. En esta línea Rock y cols.² en una revisión sistemática y metaanálisis analizaron 24 estudios en los que evaluaban alteraciones cognitivas en diferentes dominios cognitivos (FE, memoria, atención y tiempo de reacción) a partir de la batería neuropsicológica *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Al comparar pacientes con TDM y sujetos sanos, el grupo de pacientes con depresión presentaba un deterioro cognitivo en FE, memoria y atención. En cambio, no se observaron diferencias entre los dos grupos en el tiempo de reacción. Por su parte, Trivedi y Greer¹ analizaron 12 trabajos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluían comparaciones entre el rendimiento de pacientes deprimidos y sujetos sanos. Concluyeron que existe apoyo suficiente a la idea de que en la depresión existen alteraciones cognitivas, principalmente la atención, la velocidad psicomotora, las FE y la memoria de trabajo.

En cuanto a los datos más específicos sobre el déficit neuropsicológico en las FE en el TDM, recientemente se han publicado dos metaanálisis que muestran alteración signifi-

cativa en este dominio. Uno de ellos corresponde a Snyder³, quien analiza 113 estudios que comparaban sujetos deprimidos con un grupo control de sujetos sanos, obteniendo una muestra de 7707 participantes. Los resultados obtenidos indicaban que este trastorno estaba asociado con un rendimiento deficiente en todas las medidas neuropsicológicas de FE (inhibición, flexibilidad mental, actualización de la información en la memoria de trabajo, memoria de trabajo verbal y viso-espacial, planificación, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y vocabulario) con tamaños del efecto que iban desde un efecto moderado a grande. El segundo trabajo es el publicado por Wagner y cols.⁴, a partir de 15 estudios con una muestra de 375 pacientes con un diagnóstico de depresión unipolar sin síntomas psicóticos y en tratamiento farmacológico y 481 controles sanos. El análisis de estos datos indicó que el grupo de pacientes deprimidos presentaba un deterioro significativo en la inhibición de respuesta, flexibilidad cognitiva y la fluidez verbal semántica, y un deterioro moderado en la planificación y organización.

Algunas de las disparidades encontradas en los estudios pueden deberse, como en tantas ocasiones en nuestro ámbito de investigación, a la heterogeneidad de las metodologías aplicadas, con muestras reducidas, o al hecho de que las alteraciones cognitivas no constituyeran la variable principal del análisis. Planteamos realizar una revisión crítica a partir de las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los últimos 10 años (2004-2014) que analizaran el rendimiento cognitivo de pacientes con depresión teniendo en cuenta las variables de edad, características clínicas y demográficas, gravedad de la sintomatología, número de episodios previos, remisión clínica, subtipos depresivos y/o tratamiento farmacológico.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en PubMed/Medline utilizando los términos ("neuropsychological" OR "cognitive" OR "cognition" OR "cognitive impairment" OR "cognitive function" OR "executive function" OR "memory" OR "verbal fluency" OR "attention") AND ("affective disorder" OR "depressive disorder" OR "major depression"). Se incluyeron las revisiones y metaanálisis publicados en inglés entre 2004 y 2014, un periodo de 10 años. Se obtuvieron 316 artículos que fueron revisados manualmente por dos de los autores. Los trabajos con depresión bipolar y con muestras de pacientes ancianos fueron excluidos. Al final se incluyeron 12 trabajos que evaluaban depresión y alteraciones cognitivas en alguna de las variables mencionadas (Tabla 1).

RESULTADOS

Edad

El metaanálisis de Castaneda y cols.⁸ analizó 9 estudios sobre las funciones cognitivas en sujetos jóvenes con depre-

Tabla 1				
Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre depresión y alteraciones cognitivas (2004–2014)				
Autor	Año	Aspectos clínicos	Dominios cognitivos	Estudios incluidos
Porter et al. ²³	2007	Gravedad de la depresión, subtipo Melancólico, Edad, y Farmacoterapia	Atención, Memoria verbal y no verbal, y Funciones ejecutivas	20
Castaneda et al. ⁸	2008	Gravedad de la depresión, y Trastornos de ansiedad	Funciones ejecutivas, Memoria de trabajo, Memoria y Aprendizaje verbal	9
McDermott et al. ¹¹	2009	Gravedad de la depresión	Funciones ejecutivas, Memoria, y Velocidad de procesamiento	69
McClintock et al. ²²	2010	Gravedad de la depresión, y Número de episodios previos	Funciones ejecutivas, Atención, y Memoria	35
Hasselbach et al. ¹⁵	2011	Remisión en depresión unipolar	Atención, Funciones ejecutivas Memoria, y Aprendizaje	11
Wagner et al. ⁴	2012	Gravedad de la depresión, y comparación con controles sanos	Funciones ejecutivas	15
Lee et al. ¹²	2012	Pacientes con un primer episodio depresivo	Velocidad psicomotora, Atención, Memoria de trabajo, Memoria y aprendizaje verbal, Memoria y aprendizaje visual, Flexibilidad cognitiva, Fluidez verbal, y Flexibilidad atencional	13
Bora et al. ¹³	2013	Edad de inicio, y comparación con controles sanos	Funciones ejecutivas, Memoria de trabajo, Atención, memoria verbal y visual, y Velocidad de procesamiento	27
Rock et al. ²	2013	Fase aguda de la depresión y remisión clínica	Funciones ejecutivas, y CANTAB*	24
Snyder ³	2013	Edad del paciente, gravedad, y farmacoterapia	Funciones ejecutivas	113
Baune et al. ⁹	2014	Pacientes deprimidos de edad entre 12 y 25 años	Funciones ejecutivas, Memoria, Atención, Velocidad psicomotora, y Velocidad de procesamiento	7
Trivedi et al. ¹	2014	Farmacoterapia	Funciones ejecutivas, Aprendizaje, y Memoria	12

*CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*): Memoria, Atención y Tiempo de reacción en tareas cognitivas

sión. Al igual que en los estudios con muestras de pacientes adultos con un trastorno depresivo mayor, los resultados obtenidos indicaron que la disfunción ejecutiva fue el déficit neuropsicológico clave, acompañado por déficits atencionales, un deterioro de la memoria a corto plazo y de trabajo verbal y una disfunción en las habilidades psicomotoras. En cuanto a los resultados sobre la alteración cognitiva en pacientes remitidos, éstos fueron contradictorios.

Baune y cols.⁹ publicaron recientemente una revisión en la que incluyeron 7 estudios con pacientes deprimidos adolescentes y jóvenes adultos (de 12 a 25 años). Al compararlos con controles sanos, se observaron déficits neuropsicológicos en diferentes dominios cognitivos, principalmente en la función ejecutiva, memoria de trabajo, la velocidad psicomotora y de procesamiento, la fluidez verbal y la memoria

visual. En cambio, no se observó diferencias en la atención y el aprendizaje verbal y memoria.

En el metaanálisis de Snyder³ la edad media de los pacientes predijo un mayor deterioro en el *Trail Making Test* (parte B) y las puntuaciones compuestas de velocidad psicomotora y vocabulario, controlando la gravedad de los síntomas y la medicación. Sin embargo, no hubo efectos de la edad en el resto de medidas. Algunos estudios incluidos en el metaanálisis sostienen que los déficits en FE son más pronunciados en los adultos mayores deprimidos, aunque los resultados globales no apoyan estas afirmaciones.

Durante la elaboración de este manuscrito, en los primeros compases de 2015, Vilgis y cols.¹⁰ han publicado un metaanálisis donde concluyen que existe poca evidencia que

apoye la idea de presencia de déficits cognitivos en niños y adolescentes deprimidos, y que estos déficits se centran en problemas de inhibición y flexibilidad cognitiva, atención selectiva, y memoria de trabajo verbal y fluidez verbal. Igualmente, se hace referencia a que solamente aquellas muestras bajo medicación rindieron peor que controles sanos en tareas de atención sostenida.

Gravedad de la sintomatología clínica

El metaanálisis de Snyder³ evidenció que el rendimiento en algunas medidas neuropsicológicas de FE es sensible a la gravedad de la sintomatología de la depresión, puesto que los datos manejados indicaban la existencia de una relación positiva entre ambas medidas. Concretamente aportan datos que relacionan la gravedad de los síntomas de la depresión con un mayor deterioro en las puntuaciones compuestas de inhibición, flexibilidad mental y fluidez verbal (controlando las variables edad y medicación). Sin embargo, los efectos de la gravedad de los síntomas actuales no fueron significativos en la interferencia del Stroop, el *Trail Making Test* (parte B), la memoria de trabajo verbal en general, ni en las puntuaciones compuestas de Retención de Dígitos en orden directo. Excepto para esta última prueba, en el resto se encontraron tendencias estadísticas que relacionaban un peor cuadro sintomatológico con un peor rendimiento en las tareas de resistencia a la interferencia, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo verbal.

En el metaanálisis de McDermott y Ebmeier¹¹ se incluyeron 14 estudios que evaluaban la correlación entre gravedad del episodio depresivo según las puntuaciones HAM-D o MADRS y el rendimiento en diferentes pruebas neuropsicológicas. Se obtuvieron correlaciones negativas significativas de efecto pequeño a moderado entre gravedad de síntomas y memoria episódica ($g=0,31$), tareas de FE ($g=0,32$) y velocidad de procesamiento ($g=0,16$) mientras que no encontraron relación entre las puntuaciones de HAM-D y MADRS con pruebas de memoria semántica ni memoria viso-espacial.

Episodios previos

Lee y cols.¹² publicaron un metaanálisis en el que se analizaban los síntomas cognitivos centrados específicamente en primeros episodios de TDM. Para el análisis se utilizaron 13 estudios en el que participaron 644 sujetos deprimidos y 570 sujetos sanos. Los resultados mostraron que las funciones cognitivas afectadas en estos pacientes fueron la velocidad psicomotora ($g=0,48$), la atención ($g=0,36$), el aprendizaje y la memoria visual ($g=0,53$) y las FE. En este último dominio, el cambio atencional ($g=0,22$), la fluidez verbal ($g=0,59$), y la flexibilidad cognitiva ($g=0,53$) fueron peores en los pacientes deprimidos en comparación con los sujetos sanos. La remisión de síntomas, la hospitalización del pa-

ciente, el uso de antidepresivos, la edad y el nivel educativo, contribuyeron significativamente a la heterogeneidad en los tamaños del efecto en la función cognitiva.

En el metaanálisis de Snyder³ se muestran resultados contradictorios en cuanto al papel de los episodios previos debido a la alta heterogeneidad de las muestras y el reducido número de estudios. En este mismo metaanálisis se hace un llamamiento para incrementar los estudios sobre el papel de los episodios previos en las funciones ejecutivas, e igualmente se remarca la importancia de investigar la interacción entre edad de inicio y episodios depresivos previos.

Remisión

Bora y cols.¹³ llevaron a cabo un metaanálisis de 27 estudios con una muestra de 895 sujetos deprimidos y 993 controles sanos. Al comparar estos dos grupos, las puntuaciones de "cognición global" (la media de los tamaños del efecto en cada uno de los dominios cognitivos) fueron significativamente peores en los pacientes con TDM remitidos en comparación con los controles sanos ($d=0,50$). En la evaluación del rendimiento en función del tipo de dominio cognitivo, los resultados fueron similares: el grupo de controles sanos obtuvo un mejor rendimiento en todos los dominios cognitivos ($d=0,39$ a $0,59$).

Según Douglas y Porter¹⁴, al realizar un análisis de 30 estudios sobre alteraciones cognitivas en el TDM, la memoria y la fluidez verbal mejoraban una vez alcanzada la remisión, mientras que la atención y las FE permanecían deterioradas durante la fase de tratamiento y recuperación del TDM. No obstante, en dos de los trabajos se demostró que los pacientes deprimidos que se encontraban en fase de remisión presentaban una mejoría en las tareas de atención aunque sin alcanzar los niveles de rendimiento de los controles sanos.

Rock y cols.², al analizar seis estudios que comparaban las diferencias en las FE, memoria y atención, entre pacientes con TDM en remisión y sujetos sanos, observaron déficits moderadamente significativos en el grupo de pacientes con remisión en las FE ($d=-0,53$ a $-0,61$) y en las pruebas atencionales ($d=-0,52$). En cuanto a la memoria, se observó una moderada mejoría en el grupo de pacientes remitidos ($d=-0,22$ a $-0,54$).

Hasselbalch y cols.¹⁵ llevaron a cabo una revisión en la que incluyeron 11 estudios que comparaban sujetos con depresión en fase de remisión ($n=500$) con sujetos sanos ($n=471$). Los resultados obtenidos indicaban que en 9 de los 11 estudios el rendimiento en las pruebas que median cognición global, atención, memoria y FE era menor en al menos una de las pruebas que evaluaban cada dominio en el grupo de depresión. Al tener en cuenta diferentes variables sociodemográficas y clínicas, los resultados sobre el papel de la remisión en las funciones cognitivas cambiaron. Los datos sobre los efectos de la remisión en la vejez fueron diferentes de los

obtenidos en población adulta puesto que la mejoría solo es significativa en velocidad psicomotora¹⁴. En relación al momento de aparición del episodio, los episodios de inicio tardío tenían como característica un elevado deterioro cognitivo¹⁵. Este hallazgo es convergente con el trabajo de Bora y cols.¹³ en el que pacientes eutímicos con un inicio tardío presentaron una alteración más grave en la cognición global ($d=0,64$) y en dominios específicos ($d=0,42$ a $1,10$), principalmente en memoria verbal, que el total de la muestra. En este mismo trabajo se comunican datos que relacionan una aparición temprana del trastorno con un menor deterioro en ambas puntuaciones ($d=0,21$ a $0,54$). De acuerdo con Hasselbalch y cols.¹⁵, hay una reducción del rendimiento en tareas cognitivas en aquellos pacientes en remisión con depresión recurrente, siendo esta disminución mucho más marcada a partir del tercer episodio. No obstante, los datos deben ser tomados con precaución por la amenaza de sesgos metodológicos que no fueron tenidos en cuenta en el análisis de los mismos¹⁵.

Subtipos del TDM

El espectro clínico del trastorno depresivo es de naturaleza heterogénea. En consecuencia, los intentos de caracterizar los perfiles cognitivos específicos de acuerdo con la manifestación clínica hasta el momento no han sido concluyentes. Sin embargo, la gravedad de la depresión y, en particular, el subtipo melancólico parece contribuir a las diferencias en los déficits cognitivos expresados en la depresión cuando los datos son analizados de manera longitudinal^{16,17}.

El metaanálisis de Snyder³ analizó las diferencias individuales en relación a los subtipos del TDM siendo los resultados inconsistentes. Dos estudios^{18,19} encontraron que los pacientes con TDM melancólico desempeñaban significativamente peor en tareas de flexibilidad cognitiva que los pacientes con TDM no-melancólico. En cambio, no se observó deterioro en medidas de planificación y los resultados sobre deterioro psicomotor no fueron concluyentes. Del mismo modo, otro estudio referenciado²⁰ en el metaanálisis encontró un peor rendimiento en pacientes con TDM melancólico en comparación con participantes sanos en pruebas que miden flexibilidad cognitiva (*Trail Making Test*-parte B y Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin), y memoria de trabajo verbal (retención de dígitos-orden inverso). En los sujetos con TDM no-melancólico únicamente se observó un mal rendimiento en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. Sin embargo, Snyder señala que un tercer estudio²¹ encontró que los pacientes con TDM no melancólico presentaban un mayor deterioro en el test de Stroop que los sujetos sanos que no estaba tan presente en el grupo de TDM melancólico. Al comparar los dos grupos de pacientes entre sí no se encontraron diferencias significativas. Estos datos son contradictorios con los publicados por Roca y cols.¹⁶ en los que se evidencia que los pacientes con depresión melancólica cuando son comparados con pacientes no melancólicos rinden peor en tareas de funciones ejecutivas.

Tratamiento farmacológico

Las alteraciones cognitivas no parecen constituir un mero artefacto de los tratamientos. Diferentes estudios han sugerido que algunos tratamientos prolongados con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos^{22,23}, podrían tener un efecto negativo sobre la cognición. Dada la carencia de estudios con asignación aleatoria al tratamiento, los datos resultan difíciles de ser comparados y argumentados, pero el estudio de los mecanismos de acción de los fármacos utilizados hasta el momento lleva a determinados autores expertos a albergar dudas sobre su positiva acción sobre la cognición³. Solo 3 estudios que han investigado alteraciones cognitivas antes y durante el tratamiento con antidepresivos encuentran algunas diferencias: en el Stroop se ha observado una mejoría, pero el tamaño del efecto registrado ha sido moderado. De acuerdo con Snyder³ los pacientes tratados con fármacos psicotrópicos obtenían peores resultados en las puntuaciones compuestas de inhibición, en el *Trail Making Test* (parte B), en las pruebas de fluidez verbal, en las puntuaciones de memoria de trabajo verbal y en las puntuaciones compuestas de memoria de trabajo viso-espacial. En cambio, a pesar de observarse una tendencia en la misma dirección en todas las medidas, no hubo efectos significativos de la medicación en la interferencia evaluada con el Stroop, la flexibilidad cognitiva medida a través del Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST), ni en las puntuaciones compuestas de manipulación de la memoria de trabajo verbal. A pesar de la asociación del uso de medicación con un menor rendimiento en estos dominios cognitivos, también se observaron déficits significativos en un grupo de pacientes sin tratamiento farmacológico. Estos resultados sobre el efecto de la medicación fueron calculados controlando la variable "gravedad de los síntomas", no así con otras variables clínicas como "duración del tratamiento" o "el grado de resistencia al tratamiento", por lo que pueden existir variables extrañas que distorsionen los resultados.

En el trabajo de Rock², los efectos de la medicación también fueron evaluados para las FE, memoria y atención. Se analizaron los datos de ocho estudios que comparaban sujetos deprimidos sin tratamiento farmacológico con un grupo control de sujetos sanos. Los resultados de dicho análisis concluyeron que los pacientes deprimidos presentaron déficits moderadamente significativos en una de las tareas dentro de las FE ($d=-0,46$), en dos tareas de memoria ($d=-0,33$ a $-0,36$) y en la tarea atencional ($d=-0,59$).

En el metaanálisis realizado por Wagner y cols.⁴ se analizó el impacto del tratamiento antidepresivo en el rendimiento de la flexibilidad cognitiva mediante la prueba de interferencia Stroop. Sólo 3 de los 15 estudios cumplieron los criterios de inclusión para esta parte del análisis, que mostró una mejora significativa en el rendimiento post-tratamiento en comparación con el rendimiento antes del tratamiento.

El uso de antidepresivos, por contra, también fue asociado con bajo rendimiento en tareas que evalúan la memoria de trabajo y el aprendizaje verbal en el metaanálisis de Lee y cols.¹². Sin embargo, no se especifica si la correlación con el tratamiento antidepresivo refleja la gravedad de los síntomas depresivos o es un efecto del tratamiento administrado.

CONCLUSIONES

Los síntomas cognitivos, derivados de alteraciones en alguna de las funciones cognitivas, constituyen una característica central y nuclear de los trastornos afectivos depresivos. Las investigaciones en este ámbito se han multiplicado en los últimos años, a pesar de las dificultades en una adecuada evaluación neuropsicológica y a la variabilidad de las medidas de evaluación utilizadas. Por otro lado con los datos actualmente disponibles resulta complejo inferir si las alteraciones detectadas son el resultado de disfunciones específicas o resultado de déficits cognitivos de dominios amplios.

De acuerdo con las revisiones sistemáticas y los metaanálisis disponibles que hemos analizado, la edad media de los pacientes predijo un mayor deterioro en el *Trail Making Test* (parte B) y las puntuaciones compuestas de velocidad psicomotora y vocabulario. Además, el rendimiento en algunas medidas neuropsicológicas de funciones ejecutivas es sensible a la gravedad de la sintomatología de la depresión. Las funciones cognitivas afectadas en pacientes con primeros episodios fueron la velocidad psicomotora, la atención, el aprendizaje y la memoria visual así como las funciones ejecutivas. Los pacientes deprimidos en fase de remisión presentan una mejoría en las tareas de atención aunque sin alcanzar los niveles de rendimiento de los controles sanos. No resulta posible inferir de estos resultados si cada episodio depresivo incrementa el riesgo de déficits cognitivos, debate sustancial sobre si los episodios clínicos dejarían una "cicatriz"²⁴. Recordemos que estudios con neuroimagen defienden que el número de episodios y la duración de la enfermedad se asociaría a atrofas estructurales en zonas como el hipocampo^{25,26}.

Por lo que se refiere a la heterogeneidad de los cuadros afectivos, la depresión melancólica parece contribuir a las diferencias en los déficits cognitivos expresados¹⁶, a expensas de los resultados de estudios con muestras más amplias y seguimientos más prolongados. Finalmente, pacientes tratados con fármacos antidepresivos comercializados hasta ahora obtienen peores resultados en las puntuaciones compuestas de inhibición, en el *Trail Making Test* (parte B), en las pruebas de fluidez verbal, en las puntuaciones de memoria de trabajo verbal y en las puntuaciones compuestas de memoria de trabajo viso-espacial. Apenas existen estudios que nos permitan afirmar que los fármacos antidepresivos clásicos hayan demostrado una eficacia relevante frente a los síntomas cognitivos o en los que la variable principal de

análisis sea la cognición. Algunos antidepresivos clásicos ampliamente utilizados hasta ahora claramente pueden empeorar la función cognitiva.

De cara a futuros estudios, en la línea planteada por algunos autores¹¹ surge la necesidad de explorar la naturaleza longitudinal y la relevancia clínica de las alteraciones y los síntomas cognitivos. Además, convendría determinar la dirección etiopatogénica de los mismos, su detección y manejo precoz, su impacto en la funcionalidad global y, de manera específica, analizar en los nuevos fármacos antidepresivos, tanto en los que acaban de aparecer como en los antidepresivos en fase de desarrollo, su capacidad de mejorar no solo la sintomatología afectiva sino también las alteraciones cognitivas presentes. Solo de esta manera podremos avanzar en una dirección útil para entender la compleja relación entre depresión y funcionamiento neuropsicológico para una detección precoz, intervención temprana y un mejor manejo y pronóstico de los cuadros depresivos.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Roca ha recibido en los últimos doce meses financiación para proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y la European Union así como honorarios por su participación en Cursos de Formación Continuada o asesoramiento de Ferrer, Janssen, Pfizer y Lundbeck. J García-Campayo ha recibido en los últimos doce meses financiación para proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III y honorarios por su participación en Cursos de Formación Continuada o asesoramiento de Eli Lilly, Pfizer, Rovi y GSK. El resto de autores no declaran conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *J Affect Disord.* 2014; 152-154:19-27.
2. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;44(10):1-12.
3. Snyder HR. Major Depressive Disorder Is Associated With Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychol Bull.* 2013;139(1):81-132.
4. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125(4):281-92.
5. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med.* 2011;41(6):1165-74.
6. Serrano MJ, Vives M, Mateu C, Vicens C, Molina R, Puebla-Guedea M, et al. Therapeutic adherence in primary care depressed patients: A longitudinal study. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(3):91-8.
7. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry*

- Res. 2006;145(1):39-48.
8. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):1-27.
 9. Baune BT, Fuhr M, Air T, Hering C. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults with major depressive disorder—a review. *Psychiatry Res.* 2014;218(3):261-71.
 10. Vilgis V, Silk TJ, Vance A. Executive function and attention in children and adolescents with depressive disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(4):365-84.
 11. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord.* 2009;119(1-3):1-8.
 12. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012;140(2):113-24.
 13. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;43(10):2017-26.
 14. Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(12):1105-17.
 15. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):20-31.
 16. Roca M, Monzón S, Vives M, López-Navarro E, García-Toro M, Vicens C, et al. Cognitive function after clinical remission in patients with melancholic and non-melancholic depression: A 6 month follow-up study. *J Affect Disord.* 2014;171:85-92.
 17. Monzón S, Gili M, Vives M, Serrano MJ, Bauza N, Molina R, et al. Melancholic versus non-melancholic depression: Differences on cognitive function. A longitudinal study protocol. *BMC Psychiatry.* 2010;10:48.
 18. Michopoulos I, Zervas IM, Pantelis C, Tsaltas E, Papakosta V-M, Boufidou F, et al. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(4):217-25.
 19. Michopoulos I, Zervas IM, Papakosta VM, Tsaltas E, Papageorgiou C, Manessi T, et al. Set shifting deficits in melancholic vs. non-melancholic depression: preliminary findings. *Eur Psychiatry.* 2006;21(6):361-3.
 20. Austin M-P, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry.* 2001;178:200-6.
 21. Markela-Lerenc J, Kaiser S, Fiedler P, Weisbrod M, Mundt C. Stroop performance in depressive patients: a preliminary report. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):261-7.
 22. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology.* 2010;24(1):9-34.
 23. Porter R, Bourke C, Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: Its nature, origin and clinical significance. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007;41(2):115-28.
 24. Kessing L V. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(6):457-61.
 25. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(1):41-54.
 26. Baaré WFC, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, et al. Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res.* 2010;44(10):655-62.