

Estimación de la prevalencia puntual de alteraciones neuropsicológicas asociadas al trastorno depresivo mayor

Estimated point prevalence of neuropsychological disorders associated with major depressive disorder

Esteve Gudayol-Ferre^{1,2}, Joan Guàrdia-Olmos³, Ixchel Herrera-Guzmán^{1,2}, Maribel Però-Cebollero³, Jorge Herrera-Abarca⁵, Daniel Herrera-Guzmán⁴, Patricia Martínez-Medina⁴

¹ Facultad de Psicología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo de Morelia (México), ² Clínica de Enfermedades Crónicas y Procedimientos Especiales CECYPE de Morelia (México), ³ Facultat de Psicologia. Universitat de Barcelona. Institut de Recerca en Cognició, Cervell i Conducta IR3C (España), ⁴ Centro Michoacano de Salud Mental de Morelia (México), ⁵ Instituto Politécnico Nacional de México D.F. (México)

Disponible online 30 de diciembre de 2010

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno afectivo crónico que cursa con alteraciones cognitivas. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de déficit neuropsicológico en personas con TDM sin tratamiento farmacológico, usando una batería de evaluación neuropsicológica, comparando los resultados obtenidos con los datos normativos de dicha batería. Otro objetivo de este trabajo es ver si existe en el TDM algunas funciones cognitivas que se alteren con mayor frecuencia. También pretendemos ver cuál es la posible relación entre las alteraciones neuropsicológicas propias del TDM y diversas variables clínicas y sociodemográficas. Un total de 174 participantes que cumplían criterios DSM-IV para el diagnóstico de TDM sin comorbilidades mayores de tipo médico (trastornos psicopatológicos o enfermedades físicas) y sin tratamiento farmacológico fueron evaluados con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional, la escala de Hamilton para la depresión y el Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Se determinó la prevalencia del déficit neuropsicológico a partir del CANTAB y se estudiaron las relaciones entre déficit neuropsicológico y las variables edad, años de escolaridad, vocabulario del WAIS, edad del primer episodio y comorbilidad mediante estimación de Odds Ratio. Nuestros datos sugieren que la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con TDM presenta una prevalencia muy alta y es relativamente independiente de variables sociodemográficas y clínicas.

Palabras Clave: Epidemiología, evaluación neuropsicológica, cuasi-experimento, Trastorno depresivo mayor.

Major Depressive Disorder (MDD) is a chronic affective disorder associated with cognitive impairment. The aim of this study was to estimate the prevalence of neuropsychological deficit in patients with MDD who were not receiving pharmacotherapy. The results obtained from a neuropsychological assessment battery were compared to the normative data. We also investigated whether specific cognitive functions change more frequently than others in MDD and determined whether there were any associations between the neuropsychological deficits in MDD and various clinical and socio-demographic variables. A total of 174 subjects who met DSM-IV criteria for diagnosis of MDD without major medical comorbidities (psychopathology or physical illness) and who were not receiving pharmacotherapy were assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview, the Hamilton Depression Rating Scale and the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). CANTAB was used to determine the prevalence of neuropsychological deficit and studied its association with the variables age, years of education, WAIS vocabulary, age at first episode and comorbidity estimated by Odds Ratios. Our data suggest that cognitive impairment in patients with MDD has a very high prevalence and is relatively independent of socio-demographic and clinical variables.

Keywords: Epidemiology. Major Depression Disorder. Neuropsychological Assessment. Quasi-experiment.

Correspondencia: Joan Guàrdia-Olmos. Departament de Metodologia de les Ciències del Comportament. Facultat de Psicologia. Universitat de Barcelona. Passeig de la Vall d'Hebron, 171. 08035 Barcelona (Spain) Teléfono: 933125090, FAX: 934021359, E-mail: jguardia@ub.edu
E-mails de los otros autores: Esteve Gudayol-Ferre ferre@umich.mx; Ixchel Herrera-Guzmán, herrera@umich.mx; Maribel Però-Cebollero, mpero@ub.edu; Jorge Herrera-Abarca, herrera@cecype.com; Daniel Herrera-Guzmán, danherguz@hotmail.com; Patricia Martínez-Medina patymtz18@yahoo.com

Los pacientes que sufren un Trastorno Depresivo Mayor (TDM), además de los síntomas centrales del estado de ánimo, presentan alteraciones de las funciones cognitivas (Austin, 2001; Rogers et al., 2004; Zakzanis, Leach y Kaplan, 1999). El déficit neuropsicológico de los pacientes deprimidos se observa en medidas de funciones atencionales (Weiland-Fielder et al., 2004), en la velocidad de procesamiento de la información y funcionamiento motor (Egeland et al., 2003; Sobin y Sackheim, 1997) y en memoria episódica (Airaksinen, Larsson, Lundberg y Forsell, 2004; Austin, 2001). En el TDM también son frecuentes las alteraciones de la memoria de trabajo (Harvey et al., 2004) y de funciones ejecutivas (Rogers et al., 2004), ya que pacientes con TDM presentan a menudo alteraciones en pruebas de fluidez verbal (Henry y Crawford, 2005), de cambio de *set* atencional (Harvey et al., 2004; Michopoulos et al., 2006), planificación (Paelecke-Habermann, Pohl y Leplow, 2005; Rogers et al., 2004) e inhibición de respuestas automáticas (Harvey et al., 2004; Paelecke-Habermann, et al., 2005).

El patrón de las alteraciones neuropsicológicas que presentan los pacientes deprimidos es otro aspecto controvertido de la neuropsicología del TDM, ya que diversos trabajos sugieren que existen importantes alteraciones neuropsicológicas en el TDM (Airaksinen et al., 2004; Austin, 2001; Basso et al., 2007; Christensen, Griffiths, Mackinnon y Jacomb, 1997; DeLuca et al., 2005; Godwin, 1997; Rogers et al., 2004; Weiland-Fielder et al., 2004; Zakzanis et al., 1999); sin embargo, en otros trabajos las funciones cognitivas de los pacientes deprimidos aparecen relativamente poco alteradas (Grant, Thase y Sweeney, 2001; Sweeney, Kmiec y Kupfer, 2001; Wang et al., 2006). Estas discrepancias pueden deberse a diversos factores, como la evaluación de un número limitado de funciones cognitivas en algunos trabajos, las diferencias que pueden presentar los pacientes deprimidos en diversos factores asociados a la clínica del TDM y el uso de medicación antidepressiva en el tratamiento de este trastorno. Varios de los estudios citados anteriormente se centran en la evaluación de algunas funciones cognitivas en muestras relativamente pequeñas de pacientes con TDM, no realizando evaluaciones más integrales. Existen trabajos que se han centrado en la evaluación de la memoria (Airaksinen et al., 2004; Wang et al., 2006), otros que hacen énfasis en la evaluación de la atención (Weiland-Fielder et al., 2004) y otros miden las alteraciones de las funciones ejecutivas en el TDM (Rogers et al., 2004).

Numerosos trabajos sugieren que una mayor severidad del TDM conlleva una mayor severidad en las alteraciones neuropsicológicas, mientras que muchos otros trabajos no encuentran esta relación (para una revisión véase McClintock, Husain, Greer y Cullum, 2010). Un meta-análisis reciente sugiere que la gravedad del TDM se relaciona con el grado de alteración cognitiva, si bien la intensidad de la relación es modesta (McDermont y Ebmeier, 2009). Algunos estudios muestran que los pacientes con TDM con síntomas melancólicos tienen mayor afectación de la memoria y de las funciones ejecutivas que los

pacientes deprimidos sin melancolía (Michopoulos et al., 2006; Michopoulos et al., 2008). Otros trabajos sugieren que los pacientes que tienen TDM a una edad de inicio temprana presentan alteraciones neuropsicológicas más graves que aquellas personas que tienen un inicio del trastorno a una edad más tardía (Grant et al., 2001) y que un mayor número de episodios depresivos previos se relacionan con una presencia de alteraciones de memoria más graves (Gorwood, Corruble, Falissard y Godwin, 2008). Existen asimismo trabajos que encuentran que la comorbilidad del TDM con algún trastorno de ansiedad conlleva alteraciones neuropsicológicas más graves (DeLuca et al., 2005) mientras que otros trabajos que han explorado el mismo tópico sugieren que este fenómeno no se da (Castaneda et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2009). El tratamiento con diferentes antidepressivos puede mejorar diversas funciones cognitivas de los pacientes deprimidos (Constant et al., 2005; Fergusson, Wesnes y Schwartz, 2003; Gallassi, Di Sarro, Morreale y Amore, 2006; Herrera-Guzmán et al., 2008; Herrera-Guzmán et al., 2010; Koetsier et al., 2002; Levkowitz, Catfori, Avital y Ritcher-Levin, 2002), pero esto es una fuente potencial de confusión para estudiar el perfil de alteraciones neuropsicológicas del TDM. Todos estos factores y las complejas interacciones que puedan establecer entre ellos, podrían explicar la falta de acuerdo que existe entre los investigadores acerca del patrón de alteraciones neuropsicológicas que presentan los pacientes deprimidos.

La prevalencia puntual del déficit neuropsicológico es un aspecto prácticamente desconocido sobre la neuropsicología del TDM y de igual manera, se sabe poco acerca de si hay algún tipo de déficit cognitivo que se presente con mayor frecuencia en el TDM. Los trabajos de meta-análisis que han explorado este aspecto (Christensen et al., 1997; Zakzanis et al., 1999) sugieren que las alteraciones en la atención sostenida, en la velocidad de procesamiento de la información y la memoria, la fluencia verbal y la flexibilidad cognitiva son las más prominentes en dicho trastorno. No obstante, hasta donde sabemos no existe ningún trabajo que aborde la epidemiología neuropsicológica del TDM, por lo que no hay datos “de primera mano” que nos indiquen si existen unas alteraciones cognitivas más prevalentes que otras en dicho trastorno.

Los objetivos de nuestro trabajo son tres: a) estimar la prevalencia puntual de déficit neuropsicológico en el TDM, b) examinar si existen en el TDM algunas funciones cognitivas que se alteren con mayor frecuencia que otras y c) analizar cuál es la posible relación entre las alteraciones neuropsicológicas del TDM y diversas variables clínicas y sociodemográficas (por ejemplo edad, edad del primer episodio, etc.), que pueden influir en el rendimiento neuropsicológico tanto de personas normales como de pacientes con enfermedades neurológicas y mentales (Lezak, Howieson y Loring, 2004).

Pretendemos alcanzar estos objetivos evaluando a una muestra grande de pacientes con TDM que se encuentran en un episodio activo de dicho trastorno y libres de medicación, a los que se les aplique una batería extensa de evaluación neuropsicológica.

sicológica, una historia clínica semiestructurada y una historia clínica estructurada para recoger sus principales datos psicopatológicos y sociodemográficos. La batería neuropsicológica escogida para este propósito fue la *Cambridge Automated Neuropsychological Assessment Battery* (CANTAB, Robbins et al., 1994). De esta batería, se escogieron aquellos subtests que miden atención, memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información, que como se ha expuesto en esta introducción aparecen alteradas en el TDM. Nuestra hipótesis es que el perfil de alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con TDM es muy heterogéneo, es decir, que algunos pacientes presentan alteraciones en unas funciones cognitivas concretas, mientras que otras personas deprimidas tienen alteraciones en otras esferas de la cognición. Asimismo creemos que algunas de las variables clínicas asociadas al TDM que indican una mayor severidad del cuadro patológico del paciente (como por ejemplo la presencia de síntomas melancólicos) pueden jugar un papel como factor de riesgo para la presencia de alteraciones cognitivas concretas; también creemos que algunas variables sociodemográficas (como una mayor escolaridad) pueden tener el efecto contrario y ejercer cierto papel protector.

Método

Participantes

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Michoacano de Salud Mental y todos los participantes que entraron al estudio firmaron un consentimiento informado por escrito. Entre agosto de 2005 y agosto de 2007 se reclutó una muestra accidental de 350 participantes a partir de los casos tratados en el Centro de Atención Primaria Dr. José Torres Orozco de la Ciudad de Morelia Michoacán. Del total reclutado, el 87% fueron mujeres y el 13% hombres. Su media de edad en el momento de la evaluación se situó en 31,63 años con una desviación estándar de 8,15. Los pacientes que se incluyeron en el estudio cumplían los criterios DSM-IV para el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor. El diagnóstico fue realizado por un psiquiatra y confirmado con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Sheenan et al., 1998). Todos los participantes tenían edades entre 20 y 50 años y se encontraban libres de cualquier tratamiento psicofarmacológico. Se excluyó a aquellos que además del TDM cumplían criterios DSM-IV para el diagnóstico, o tenían historia clínica previa, de trastorno por estrés posttraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de tipo psicótico, trastorno bipolar, trastornos por abuso o dependencia del alcohol u otras sustancias. La presencia o antecedentes de enfermedades del sistema nervioso central, diabetes, hipertensión, endocrinopatías, enfermedades cardíacas, pulmonares, hepáticas, renales e infecciones de tipo sistémico fueron asimismo criterios de exclusión. La muestra final de personas que cumplió con todos los criterios fue de 174 participantes.

Instrumentos

Diagnóstico del trastorno depresivo mayor. Para el diagnóstico del trastorno los pacientes fueron evaluados por un médico psiquiatra utilizando la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (Sheenan y cols., 1998) para establecer el diagnóstico de TDM y la presencia de diversas variables clínicas vinculadas o propias del TDM como: presencia de síntomas melancólicos, de riesgo suicida y de los siguientes trastornos de ansiedad comórbidos: trastorno de angustia, agorafobia, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada. Con estos datos se calculó el número de trastornos de ansiedad comórbidos al TDM para cada paciente. Asimismo, mediante la historia clínica se registró la edad, la escolaridad en años, se estimó para cada sujeto la edad de su primer episodio depresivo y el número de episodios depresivos previos. Con la Escala de Hamilton para la depresión (Hamilton, 1967) se midió la intensidad del episodio depresivo actual.

Evaluación neuropsicológica básica. Para realizar dicha evaluación se usaron el subtest de vocabulario de WAIS III y la forma general de la batería informatizada *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) en su versión 1.1 (Robbins et al., 1994).

El subtest de vocabulario del WAIS III se utilizó para evaluar el funcionamiento intelectual premórbido. Se les pide a los participantes que definan una serie de palabras y conceptos. Esta prueba se usa ampliamente en neuropsicología clínica para estimar el nivel intelectual premórbido de los pacientes ya que en diversos estudios se ha observado que la puntuación obtenida en la misma presenta una correlación con la puntuación total de la escala de inteligencia WAIS III superior a 0,70 (Lezak et al., 2004). También se ha observado en numerosos estudios que esta prueba es relativamente insensible a posibles efectos cognitivos en personas con alteraciones neurológicas y psiquiátricas (a excepción de aquellos trastornos que cursan con afasia) (Lezak et al., 2004). El índice que se usó para este estudio fue la puntuación total bruta.

La Batería CANTAB es una batería de evaluación neuropsicológica informatizada en la que el sujeto da sus respuestas tocando un monitor táctil. Dado que no se recogen respuestas de tipo verbal los autores consideran que la prueba está relativamente libre de influencias de tipo cultural y lingüístico. Por este motivo decidieron confeccionar las normas realizando un muestreo de tipo estratificado en la población general, que incluyó más de 3000 participantes de diferentes países de Europa, América Asia y Oceanía, fijando el punto de corte en todos los subtest en el percentil 15. Este mismo criterio ha sido aplicado en los subtest aquí usados. A continuación se describe brevemente los diferentes subtest de esta batería organizados por dominio cognitivo y la medida que se tomó de cada test:

- *Delayed Matching to Sample (DMS)*, *Pattern Recognition Memory (PRM)*, *Paired Associates Learning (PAL)* y *Spatial Recognition Memory (SRM)*. Estos tests se utilizaron para evaluar aprendizaje y memoria visual. El test *Delayed Matching to Sample (DMS)* mide memoria de reconocimiento visual, presentándole al participante un patrón visual complejo y pidiéndole que lo reconozca entre 4 posibilidades después de un tiempo de demora en el que ningún estímulo está presente. El reconocimiento debe llevarse a cabo en tres condiciones: de forma inmediata, con 4 segundos de demora y con 12 segundos de demora. Se obtuvo el porcentaje total de respuestas correctas, el porcentaje de respuestas correctas en la condición en la que los estímulos se muestran simultáneamente y, finalmente, la probabilidad de cometer un error después de cometer el primer error. El test *Pattern Recognition Memory (PRM)*, mide memoria de reconocimiento visual. Se presentan una serie de figuras y posteriormente se le presentan al sujeto parejas de figuras que contienen la figura que se les presentó previamente y otra que no habían visto. Los participantes deben identificar qué figura se les presentó previamente. Se midió el porcentaje de respuestas correctas. El test *Paired Associates Learning (PAL)* mide aprendizaje y memoria visuales. Varias figuras se muestran en unas cajas situadas en diferentes lugares de la pantalla del monitor. Tras esta presentación se muestran en el centro de la pantalla las mismas figuras y los participantes deben tocar la caja en la que apareció inicialmente cada figura. Se registró el número total de errores. El test *Spatial Recognition Memory (SRM)* es una tarea de memoria de reconocimiento visoespacial. Cinco cuadrados se muestran de manera consecutiva en diferentes lugares de la pantalla y seguidamente se muestran parejas de cuadrados. El participante debe reconocer cuál es el cuadrado que se le mostró previamente. Se registró el porcentaje de respuestas correctas.
- *Reaction Time Test (RTI)* y *Match To Sample Visual Search (MTS)*. Estos tests se utilizaron para evaluar velocidad de procesamiento de la información y velocidad de respuesta motora. El *Reaction Time Test (RTI)*, como dice su nombre mide tiempo de reacción. Los participantes deben mantener pulsada una tecla, después de algunos segundos aparece un punto amarillo y los participantes deben soltar la tecla y tocar el punto amarillo tan rápido como puedan. En este test se registraron los tiempos de reacción en la condición de cinco opciones y los tiempos de movimiento en la condición de cinco opciones). En el test *Match to Sample Visual Search (MTS)* se le presenta al sujeto en el centro del monitor una figura abstracta, después de un breve tiempo de demora se presenta un número variable (una, dos, cuatro u ocho) de figuras parecidas en la pantalla, el participante debe indicar cuál de las figuras que se muestran es idéntica a la primera que vio, tocándola lo más deprisa posible.
- *Intra-extra Dimensional Set Shift (ID/ED)*. Se utilizó para evaluar funciones, en concreto cambio de *set* atencional. En este test el participante debe prestar atención y tocar una serie de figuras que pertenecen a una categoría concreta de estímulos. Al cabo de un tiempo, el participante debe prestar atención y tocar otras figuras que forman parte de otra categoría que anteriormente eran irrelevantes. Las medidas principales fueron el total de errores y el total de niveles completados.
- *Stockings of Cambridge (SOC)*. Se utilizó para evaluar funciones ejecutivas, en concreto planificación espacial. Esta prueba es una versión informatizada del Test de la Torre de Londres y mide la capacidad de planificación. A los participantes se les muestra en la parte superior del monitor una disposición espacial que contiene tres bolas de colores organizadas en tres columnas y se le pide que confeccione en la parte inferior del monitor una disposición igual a la presentada. Se registraron los tiempos promedio para pensar la respuesta antes de empezar a responder y los tiempos promedio para pensar la respuesta una vez iniciada en las tareas que implican cinco movimientos. Asimismo se registró el número de problemas que resolvían los participantes usando solamente los mínimos movimientos imprescindibles para hacerlo con éxito.
- *Spatial Working Memory (SWM)*. Se utilizó para evaluar funciones ejecutivas, en concreto generación de estrategias. En este test los participantes deben encontrar en el menor número de intentos posibles una ficha azul que se esconde en una de varias cajas blancas. Una vez que el participante encuentra una ficha azul en una caja, esta ficha nunca vuelve a aparecer en la misma caja. Por este motivo los participantes deben mantener en su memoria de trabajo en qué cajas ya encontraron la ficha azul. Además, a medida que el número de cajas en las que buscar aumenta, se hace necesario que el participante genere una estrategia de búsqueda seriada para tener un buen rendimiento en la prueba. Se midió la puntuación de estrategia o el número de veces que los participantes empezaban la búsqueda por la misma caja en cada ensayo.
- *Spatial Span Test (SSP)* y *Spatial Working Memory (SWM)*. Se utilizaron para evaluar memoria a corto plazo y de trabajo. El *Spatial Span Test (SSP)* mide memoria espacial a corto plazo. En el monitor aparecen cajas blancas que cambian de color una a una. Los participantes deben tocar las cajas en el mismo orden en el que cambiaron de color. Como variable se registró el número de elementos que en el último ensayo el sujeto recordó de forma totalmente correcta. El *Spatial Working Memory (SWM)* es un test que mide memoria de trabajo visoespacial y generación de estrategias. En este test los participantes deben encontrar en el menor número de intentos posibles una ficha azul que se esconde en una caja blanca. Se registraron los índices *Between-search errors*, o el número de errores que comete el sujeto entre búsquedas en cada ensayo.

- *Rapid Visual Information Processing* (RVIP). Se utilizó para evaluar atención sostenida. En este test se le muestran al sujeto tres secuencias objetivo formadas por tres dígitos cada una. Dígitos del 1 al 9 aparecen en el monitor y el sujeto debe responder pulsando una tecla tan pronto como vea cualquiera de las secuencias objetivo. Se midió la variable A', que es una medida de la capacidad de los participantes para detectar los estímulos diana, con independencia de la tendencia de la respuesta.

Todas las pruebas citadas mostraron en sus versiones originales y adaptadas valores de fiabilidad superiores a α de Cronbach = 0,85 e, igualmente, la validez concurrente de todas ellas osciló entre 0,54 ($p < .001$) hasta 0,72 ($p < .001$) de acuerdo con los informes de los diversos autores (Robbins et al., 1994; Beats, Sahakian y Levy, 1996; Elliott, Sahakian, Herrod, Robbins y Pykel, 1997; Shah, O'Carroll, Rogers, Moofot y Ebmeier, 1999; Steele, Kumar y Ebmeier, 2007).

Análisis de Datos

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa informático PASW en su versión 17.1. Debemos aclarar que el hecho de tratarse de muestreos intencionales con criterios clínicos generó, como en la mayoría de diseños aplicados, presencias no simétricas de datos no registrados (*missing data*). No se optó por ninguna de las técnicas habituales de simulación de datos para disponer de muestras completas ya que el valor clínico de los datos no lo aconsejan, ni tampoco el número de datos no registrados (en el peor de los casos se presentaron un 8% de datos no registrados en una variable). Por tanto, cada análisis se efectuó con la muestra disponible real y se han consignado los tamaños reales para todos aquellos análisis estadísticos en los que el valor de los grados de libertad no implican tamaño muestral. Se determinó la prevalencia puntual del déficit neuropsicológico a partir de las diferentes escalas utilizadas, utilizando para ello las propias distribuciones observadas al objeto de evitar usar baremos no estrictamente establecidos en la población de referencia. Las normas de aplicación establecen que el centil 15 es el punto de corte que determina, por debajo de ese valor en cada escala, el rendimiento deficitario en la competencia evaluada. Además, se estudiaron las posibles relaciones entre la presencia del déficit y las variables edad, años de escolaridad, vocabulario del WAIS III, edad del primer episodio y comorbilidad a partir de la estimación de las correspondientes *odds ratio* y del estudio de los correspondientes intervalos de confianza al 95%. En cada caso, se estimaron los valores de *odds ratio* mediante las estrategias derivadas del modelo lineal logarítmico, con especial atención a las posibles estratificaciones de las variables de clasificación para minimizar los posibles sesgos de confusión y de modificación del efecto.

Resultados

En primer lugar se obtuvieron los descriptivos básicos para cada una de las variables clínicas para toda la muestra. Los datos correspondientes a la presencia de síntomas clínicos según la escala MINI fue la que se muestra en la Tabla 1, como se puede observar en la misma, melancolía fue el síntoma con mayor presencia seguido de trastorno de ansiedad.

Tabla 1. Distribución observada de sintomatología clínica de acuerdo con la escala MINI

Variable	Frecuencia y Porcentaje de participantes positivos (n=142)
Melancolía	96 (67.6%)
Suicidio	52 (36.6%)
Angustia	30 (21.1%)
Agorafobia	7 (4.9%)
Fobia Social	20 (14.1%)
Trastorno de Ansiedad	80 (56.3%)

En esa misma muestra se analizó la presencia de trastornos comórbidos al diagnóstico de Depresión Mayor y se obtuvo un total de 100 participantes con comorbilidad (70,4% de un total de 142 participantes de los que se disponía de datos a este respecto). Igualmente se presentan los descriptivos correspondientes a las variables cuantitativas medidas en el mismo protocolo (Tabla 2). En esta tabla se observa que no existieron especiales dificultades en las distribuciones observadas con excepción del número de episodios que presentó una enorme variabilidad entre los participantes del estudio ($M = 4,46$ y $DT = 4,99$).

Tabla 2. Descriptivos correspondientes a las variables cuantitativas del protocolo clínico.

Variable	n	M	DT	IC 95%
Edad	161	31.27	8.467	29.96 ÷ 32.58
Años de Escolaridad	161	11.53	3.765	10.95 ÷ 12.11
Subtest de Vocabulario	159	34.68	9.061	33.27 ÷ 36.08
Edad del Primer Episodio	133	19.97	9.155	18.41 ÷ 21.53
Número de Episodios	129	4.46	4.995	3.60 ÷ 5.32
Número de Trastornos	149	0.97	0.850	0.83 ÷ 1.11

Igualmente se obtuvieron los descriptivos para cada una de las variables de rendimiento neuropsicológico que se muestran en la Tabla 3. Del mismo modo que en los datos generales, se obtuvieron distribuciones sin especiales complicaciones estadísticas con excepción de las siguientes, en las que se dio una alta variabilidad: total de errores (ajustado al tiempo) en PAL, probabilidad de error dado el error en DMS, total de errores (ajustado al tiempo) en IED, media del tiempo inicial de pensamiento (5 movimientos) en SOC, media del tiempo de pensamiento una vez iniciado el movimiento (5 movimientos) en SOC y tiempo entre errores en SWM.

Tabla 3. Descriptivos de las variables de rendimiento neuropsicológico evaluada en la batería CANTAB.

Dominio cognitivo	Escala evaluada	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>DT</i>	IC 95%
Aprendizaje y Memoria Visual	Total errores (ajustado) en PAL	174	20.24	19.17	17.39 ÷ 23.09
	Porcentaje correcto en PRM	132	84.34	12.10	82.28 ÷ 86.40
	Porcentaje correcto (todos los lags) en DMS	174	79.23	14.39	77.08 ÷ 81.37
	Porcentaje correcto (simultáneo) en DMS	174	94.48	11.05	92.84 ÷ 96.12
	Probabilidad de error dado un error en DMS	160	0.11	0.17	0.08 ÷ 0.14
	Porcentaje correcto en SRM	174	71.24	13.07	69.30 ÷ 73.18
Velocidad de procesamiento de la información	Tiempo de selección en cinco movimientos en RTI	131	700.06	232.88	660.18 ÷ 739.94
	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	131	387.50	84.50	373.03 ÷ 401.97
	Porcentaje correcto en MTS	132	92.22	6.94	92.04 ÷ 94.40
Funciones ejecutivas: cambio atencional	Etapas completadas en IED	174	8.02	1.45	7.80 ÷ 8.24
	Errores totales (ajustados) en IED	174	42.01	31.71	37.30 ÷ 46.72
Funciones ejecutivas: planificación espacial	Media del tiempo inicial de pensamiento (5 movimientos) en SOC	174	7404.91	6055.20	6505.19 ÷ 8304.63
	Media del tiempo de pensamiento una vez iniciado el movimiento en SOC	174	4863.28	12983.95	2934.03 ÷ 6792.53
	Problemas solventados en minutos-movimientos en SOC	174	7.19	1.89	6.91 ÷ 7.47
Funciones ejecutivas: generación de estrategias	Estrategia en SWM	174	35.98	4.27	35.35 ÷ 36.61
Memoria de trabajo	Tiempo entre errores en SWM	174	37.47	19.74	34.54 ÷ 40.40
	Longitud de <i>span</i> en SSP	132	5.33	1.217	5.12 ÷ 5.55
Atención sostenida	RVP A'	173	0.86	0.05	0.85 ÷ 0.87

Nota: PAL: *Paired associates Learning*, PRM: *Pattern Recognition Memory*, DMS: *Delayed Matching to Sample*, SRM: *Spatial Recognition Memory*, RTI: *Reaction Time Test*, MTS: *Match to Sample visual search*, IED: *Intra-Extra Dimensional Set Shift*, SOC: *Stockings of Cambridge*, SWM: *Spatial Working Memory*, SSP: *Spatial Span Length* y RVP: *Rapid Visual Information Processing*.

Para cada una de las variables evaluadas en el CANTAB se aplicó una transformación inicial para determinar la existencia de déficit neuropsicológico. Éste se definió como el rendimiento inferior a la puntuación que en el baremo del CANTAB corresponde al centil 15, puesto que, como se ha dicho ante-

riormente, se considera como normal un rendimiento entre los centiles 15 y 85. A partir de este criterio se obtuvo la siguiente distribución observada del rendimiento en cada una de las variables neuropsicológicas (ver Tabla 4).

Tabla 4. Distribución observada del rendimiento obtenido por la muestra de personas deprimidas. Prevalencia Puntual del déficit neuropsicológico (n = 174).

Dominio cognitivo	Escala evaluada	Prevalencia puntual	IC 95%
Aprendizaje y Memoria Visual	Total errores (ajustado) en PAL	14.4%	9.18% ÷ 19.62%
	Porcentaje correcto en PRM	32.2%	25.26% ÷ 39.14%
	Porcentaje correcto (todos los lags) en DMS	12.6%	7.67% ÷ 17.53%
	Porcentaje correcto (simultáneo) en DMS	4%	1.09% ÷ 6.91%
	Probabilidad de error dado un error en DMS	8%	3.97% ÷ 12.03%
	Porcentaje correcto en SRM	14.9%	9.61% ÷ 20.19%
Velocidad de procesamiento de la información	Tiempo de selección en cinco movimientos en RTI	35.6%	28.49% ÷ 42.71%
	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	35.6%	28.49% ÷ 42.71%
	Porcentaje correcto en MTS	47.7%	40.28% ÷ 55.12%
Funciones ejecutivas: cambio atencional	Etapas completadas en IED	4.6%	1.49% ÷ 7.71%
	Errores totales (ajustados) en IED	14.4%	9.18% ÷ 19.62%
Funciones ejecutivas: planificación espacial	Media del tiempo inicial de pensamiento (5 movimientos) en SOC	14.9%	9.61% ÷ 20.19%
	Media del tiempo de pensamiento una vez iniciado el movimiento en SOC	14.9%	9.61% ÷ 20.19%
	Problemas solventados en minutos-movimientos en SOC	8.6%	4.43% ÷ 12.77%
Funciones ejecutivas: generación de estrategias	Estrategia en SWM	13.8%	8.68% ÷ 18.92%
Memoria de trabajo	Tiempo entre errores en SWM	14.9%	9.61% ÷ 20.19%
	Longitud de <i>span</i> en SSP	29.3%	22.54% ÷ 36.06%
Atención sostenida	RVP A'	15.5%	10.12% ÷ 20.88%

Nota: PAL: *Paired associates Learning*, PRM: *Pattern Recognition Memory*, DMS: *Delayed Matching to Sample*, SRM: *Spatial Recognition Memory*, RTI: *Reaction Time Test*, MTS: *Match to Sample Visual Search*, IED: *Intra-Extra Dimensional Set Shift*, SOC: *Stockings of Cambridge*, SWM: *Spatial Working Memory*, SSP: *Spatial Span Length* y RVP: *Rapid Visual Information Processing*.

Tabla 5. Valores de *odds ratio* para las pruebas neuropsicológicas diferenciando aquellos grupos de participantes con alto o bajo nivel en el rasgo considerado. Se ha utilizado como grupo de referencia a los que no presentaron el rasgo.

Variable	Escala evaluada	Odds ratio	IC 95%
Melancolía	Errores totales (ajustados) en IED	0.327	0.120 , 0.896
	Porcentaje correcto en PRM	0.056	0.023 , 0.134
	Tiempo de selección en cinco movientos en RTI	0.078	0.033 , 0.182
	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	0.093	0.041 , 0.214
	Porcentaje correcto en MTS	0.174	0.075 , 0.400
	Longitud de <i>span</i> en SSP	0.067	0.029 , 0.158
Angustia	Porcentaje correcto (todos los <i>lags</i>) en DMS	3.250	1.031 , 10.241
Agorafobia	Porcentaje correcto en SRM	16.250	2.929 , 90.139
Edad	Porcentaje correcto (todos los <i>lags</i>) en DMS	0.208	0.073 , 0.594
	Probabilidad de error dado el error en DMS	12.679	1.620 , 99.224
	Entre errores en SWM	2.642	1.048 , 6.660
	Estrategia en SWM	2.921	1.099 , 7.766
	Tiempo de selección en cinco movientos en RTI	2.423	1.266 , 4.638
	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	1.953	1.031 , 3.699
	RVP A'	0.365	0.154 , 0.866
Años de Escolaridad	Probabilidad de error dado el error en DMS	0.212	0.057 , 0.790
	Entre errores en SWM	0.403	0.169 , 0.964
	Tiempo de selección en cinco movimientos en RTI	0.485	0.258 , 0.911
	Media del tiempo inicial de pensamiento (5 movimientos) en SOC	5.965	1.960 , 18.155
Subtest de vocabulario	Total errores (ajustado) en PAL	0.267	0.108 , 0.661
	Porcentaje correcto en PRM Percent correct	0.331	0.172 , 0.639
	Probabilidad de error dado el error en DMS	0.246	0.074 , 0.820
	Tiempo de selección en cinco movimientos en RTI	0.187	0.096 , 0.367
	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	0.236	0.122 , 0.456
	RVP A'	2.774	1.058 , 7.274
	Longitud de <i>span</i> en SSP	0.311	0.158 , 0.612
Número de episodios	Tiempo de reacción en cinco selecciones en RTI	0.484	0.250 , 0.934
	Porcentaje correcto en MTS	0.483	0.252 , 0.926
Número de trastornos	Estrategia en SWM	0.309	0.110 , 0.871
	Porcentaje correcto en MTS	0.301	0.159 , 0.567

Nota: OR =Odds Ratio; en negrita indica efecto de disparidad significativo (el valor 1 no está comprendido dentro del intervalo de confianza al 95%).

IED: Intra-Extra Dimensional Set Shift, PRM: Pattern Recognition Memory, RTI: Reaction Time Test, MTS: Match to Sample Visual Search, SSP: Spatial Span Length, DMS: Delayed Matching to Sample, SRM: Spatial Recognition Memory, SWM: Spatial Working Memory, RVP: Rapid Visual Information Processing, SOC: Stockings of Cambridge y PAL: Paired Associates Learning.

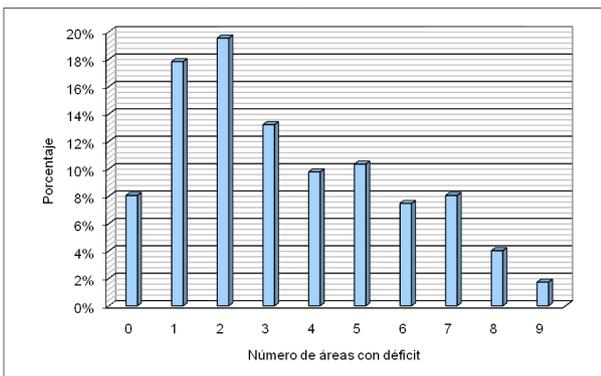
Finalmente y para determinar la posible relación entre la presencia de déficit neuropsicológico y las diferentes variables clínicas, se procedió a estimar los valores de *odds ratio* (medida de fuerza de asociación entre dos variables cualitativas, un factor de exposición y un trastorno). Un valor de *odds ratio* igual a 1 indica que no existe asociación, un valor inferior a 1 indica que la exposición es un factor protector y un valor superior a 1 indica que la exposición es un factor de riesgo) para personas con y sin déficit y las variables clínicas estudiadas. Las variables cuantitativas fueron a tal efecto dicotomizadas a partir de las categorías definidas por la media, es decir, una categoría para los participantes con valores inferiores a la media y una segunda categoría para los participantes con valores superiores a la media observada. Las *odds ratio* que mostraron relación entre estas variables y las variables del CANTAB se muestran en la Tabla 5.

La interpretación directa de los datos contenidos en la Tabla 5 permite identificar algunos efectos que deberán ser comentados con detalle y prudencia. Por ejemplo, un efecto sorprendente se encuentra en el hecho de que tener sintomatología melancólica está protegiendo de la aparición de déficit en las escalas del CANTAB mencionadas en la tabla, en tanto que el hecho de tener sintomatología de angustia o de agorafobia actúa como un factor de riesgo para el déficit medido a partir de las escalas del CANTAB. En la misma línea, respecto a la edad de las personas estudiadas, el hecho de tener una edad inferior a la media es un factor de protección de déficit en las escalas DMS (porcentaje corregido-todos los retrasos) y RVP A', en el resto se constituye como un factor de riesgo. En relación a los años de escolaridad, el hecho de que sean inferiores a la media, se constituye como factor de riesgo para déficit en la escala media del tiempo inicial de pensamiento (5 movimientos) en SOC,

pero en el resto de escalas se puede considerar como un factor de protección de la aparición de déficit. Para el subtest de vocabulario, el hecho de tener una puntuación inferior a la media es factor de riesgo en la escala RVP A', en tanto que para el resto de escalas se constituye como factor de protección. Finalmente, para las variables número de episodios y número de trastornos, el hecho de tener puntuaciones en estas variables inferiores a la media es un factor de protección a tener déficit en las escalas del CANTAB mencionadas en la Tabla 5. De todos modos, cabe comentar que en algunos casos el intervalo de confianza es muy amplio, lo que indicaría la imprecisión en la medida obtenida.

Una última forma de entender estos datos se puede ilustrar diciendo que la distribución observada del número de áreas con rendimiento deficitario en esta muestra de participantes depresivos, señala que sólo el 8,05% de ellos están libres de presentar algún déficit en alguna de las áreas exploradas. La figura número 1 describe la distribución del número de áreas con déficit de las evaluadas en la que se aprecia claramente como el valor de la moda se sitúa en 2 y por tanto, es esperable, que un sujeto diagnosticado de trastorno depresivo mayor presente como mínimo déficit neuropsicológico en una o dos áreas de las exploradas en este trabajo.

Figura 1. Distribución observada del número de áreas neuropsicológicas con presencia de déficit en el rendimiento de la muestra de participantes con trastorno depresivo mayor.



Discusión

En este trabajo se pretende cubrir tres objetivos. Estimar la prevalencia puntual de déficit neuropsicológico en el TDM, ver si existen en el TDM algunas funciones cognitivas que se alteren con mayor frecuencia que otras y ver cuál es la posible relación entre las alteraciones neuropsicológicas del TDM y diversas variables clínicas y sociodemográficas.

Del conjunto de nuestros resultados destaca que la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con TDM es prácticamente universal y que la prevalencia puntual de déficit neuropsicológico en este trastorno se sitúa cerca del 92%, de manera que pocas personas con depresión unipolar están libres de presentar algún tipo de alteración cognitiva. En la distribu-

ción del número de áreas con déficit se aprecia que el valor de la moda se sitúa en 2 por lo que es esperable, que un sujeto diagnosticado de TDM presente como mínimo déficit neuropsicológico en una o dos funciones cognitivas. Este resultado no es sorprendente si tenemos en cuenta la importante cantidad de literatura citada en la introducción que informa de algún tipo de alteración neuropsicológica en pacientes con TDM (véase además Porter, Bourke y Gallagher, 2007 para una revisión reciente). Algunos autores consideran que las alteraciones cognitivas en el TDM se están empezando a considerar parte central de la sintomatología propia del trastorno (Zakzanis et al., 1999), de manera que se les debería conceder la misma importancia que a la disforia o la anhedonia. Nuestros resultados sugieren que casi todos los participantes que cumplen criterios DSM IV para el diagnóstico de TDM sufren de alteraciones neuropsicológicas, apoyando esta noción.

Nuestros datos sugieren que los pacientes con TDM, como grupo, sufren una alta incidencia de alteraciones de memoria visual. Las alteraciones de memoria visual se han encontrado frecuentemente en el TDM tanto en tareas de recuerdo libre y con pistas (Airaksinen et al., 2004). Una posible explicación para el déficit de memoria es que el TDM está asociado a cambios funcionales y estructurales en el hipocampo (Videbech y Ravnkilde, 2004) y en la corteza prefrontal, (Rogers et al., 2004), estructuras críticas para el buen funcionamiento de la memoria episódica.

Otras alteraciones neuropsicológicas con una alta incidencia en nuestra muestra fueron las alteraciones de velocidad de procesamiento de la información y las alteraciones de la velocidad motora. Se ha observado que los pacientes deprimidos presentan a menudo alteraciones en la velocidad del procesamiento de la información, que suelen ser especialmente evidentes en tareas complejas en las que se requiere procesamiento de la información con esfuerzo (Egeland et al, 2003; Sobin y Sackheim, 1997). Algunos autores sugieren que las alteraciones en la velocidad del procesamiento de la información frecuentemente encontradas en el TDM se deben a una disfunción dopaminérgica en estructuras frontoestriales (Sobin y Shakheim, 1997; Taylor et al., 2006).

Otro tipo de alteraciones cognitivas con una alta incidencia serían las alteraciones de funciones ejecutivas. Así pues, algunos pacientes deprimidos presentan alteraciones en el cambio de *set* atencional, en la generación de estrategias y en menor medida, en la planificación. El 29% de nuestros pacientes también presentaron alteraciones de memoria de trabajo. Estas funciones dependen, al menos en parte, del buen funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral, de la corteza prefrontal medial y de los circuitos que estas áreas corticales establecen con los circuitos fronto-thalamico-estriales (Rogers et al., 2004). Estas áreas corticales y estos circuitos se relacionan tanto con las funciones cognitivas estudiadas en nuestro trabajo como con las funciones afectivas (Rogers et al., 2004). De manera algo sorprendente la incidencia de alteraciones en la atención sostenida en nuestra muestra de pacientes deprimidos

fue relativamente baja. En una revisión y metanálisis realizado por Zakzanis et al. (1999) en el que se reanalizó la literatura correspondiente a la neuropsicología del TDM hasta la fecha de su elaboración se vio que las alteraciones de la atención eran una de las alteraciones más frecuentes en el TDM (Zakzanis et al., 1999). Nuestros datos no apoyan totalmente esa afirmación.

Tomados en su conjunto, estos datos apoyan parcialmente la noción de autores como Christensen et al. (1997) y Zakzanis et al. (1999) que apuntan a que en el TDM existen alteraciones neuropsicológicas prominentes como las alteraciones de memoria, de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento de la información. Nuestros datos además tomados globalmente pueden explicar al menos en parte por qué existe cierta falta de acuerdo acerca de cuáles son las alteraciones neuropsicológicas propias del TDM. Nuestros datos sugieren que el 92% de los pacientes con TDM tienen alguna alteración cognitiva y que es esperable que una persona deprimida tenga alteraciones neuropsicológicas en al menos 1 o 2 áreas cognitivas. Es decir casi todas las personas con TDM tienen alteraciones neuropsicológicas, pero las combinaciones posibles de alteraciones que puede tener una persona con TDM tienen una gran variabilidad. En otras palabras, si bien las alteraciones de memoria, de funciones ejecutivas y de velocidad de procesamiento de la información posiblemente son muy prevalentes en este trastorno, el perfil de déficit neuropsicológico de la depresión es muy heterogéneo. Nuestros datos sugieren que el TDM como síndrome está muy lejos de tener un perfil neuropsicológico único.

El estudio de las *odds ratio* no muestra una relación clara entre las variables sociodemográficas y clínicas y la presencia de cierto déficit cognitivo. Así pues, la edad superior a la media actúa como factor de riesgo en algunos casos y como factor protector en otros y lo mismo ocurre con el funcionamiento premórbido y la escolaridad. Ello sugiere la presencia de interacciones complejas entre las variables sociodemográficas y neuropsicológicas propias del TDM cuyo estudio va más allá del alcance de este trabajo.

La presencia de síntomas melancólicos, contrariamente a lo que pudiera esperarse aparece como un factor protector para la presentación de varios déficit cognitivos. Este resultado es muy sorprendente, como decíamos, si tenemos en cuenta que los pocos trabajos que han abordado este tópico sugieren que los pacientes con TDM y síntomas melancólicos presentan mayores alteraciones que los pacientes con TDM sin síntomas melancólicos en las funciones ejecutivas (Michopoulos et al., 2006; Michopoulos et al., 2008) y en la memoria (Michopoulos et al., 2008). En nuestra opinión, este hallazgo debe contemplarse con cierta distancia puesto que se trata de una población especialmente clínica y la presencia del rasgo es muy masiva, es decir, se da con cierta facilidad en nuestra muestra y por tanto parece poco específico. En todo caso, el hecho de que no sea muy congruente con lo que sabemos hasta el momento acerca del comportamiento de estos sujetos con rasgos melancólicos, obliga a centrarse en aspectos clínicos en futuros trabajos.

Nuestros datos sugieren, también, que la comorbilidad entre el TDM y algunos trastornos de ansiedad es un factor de riesgo para la presencia de alteraciones de memoria. Nuestros resultados están en la línea de los de DeLuca et al. (2005) quienes encontraron que los pacientes con TDM y trastornos de ansiedad comórbidos presentaban una mayor alteración de memoria que los pacientes con TDM sin ansiedad. No obstante debemos ser cautos al interpretar nuestros datos en esta dirección dado que otros trabajos han encontrado que la ansiedad comórbida con el TDM se relaciona con alteraciones de la atención y de las funciones ejecutivas (Basso et al., 2007) pero no de la memoria y otros trabajos no han encontrado relación entre la presencia de ansiedad comórbida con el TDM y disfunciones neuropsicológicas (Castaneda et al., 2010; Herrera-Guzmán et al., 2009). En nuestro trabajo observamos que un inicio del TDM a edades tempranas aumenta el riesgo de padecer alteraciones de la velocidad de procesamiento de la información y de generación de estrategias. Estos resultados coinciden en parte con los de Grant et al. (2001) quienes encontraron que el inicio temprano del TDM se relaciona con alteraciones de las funciones ejecutivas. También observamos que un mayor número de episodios depresivos previos aumenta el riesgo de padecer alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información. Trabajos previos han informado que un mayor número de episodios previos en el TDM se relaciona con una mayor afectación de la memoria (Gorwood et al., 2008), pero hasta donde sabemos este es el primer trabajo que encuentra una relación entre edad de inicio del TDM y disfunción en la velocidad de procesamiento de la información. En nuestro trabajo no encontramos relación entre severidad del trastorno depresivo y alteraciones neuropsicológicas.

Tomados en conjunto nuestros datos sugieren que algunas variables de tipo clínico se relacionan de manera muy concreta con algunas alteraciones neuropsicológicas. Diversos estudios han mostrado que estas variables, que le dan una gran heterogeneidad clínica al TDM, pueden influir en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes deprimidos (Porter et al., 2007). En nuestro estudio todas las variables clínicas y neuropsicológicas fueron dicotomizadas, lo que nos puede impedir ver relaciones relativamente sutiles que probablemente existen entre las variables clínicas propias del TDM y el rendimiento neuropsicológico. De cualquier manera los datos de nuestro trabajo sugieren que al menos algunas alteraciones cognitivas se presentan en el TDM con relativa independencia de las características clínicas.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser comentadas. La más importante de ellas es la falta de un grupo control. El haber añadido un grupo control al presente estudio nos hubiera permitido combinar el enfoque psicométrico usado en este trabajo con el enfoque de los estudios de casos y controles, lo que nos hubiera permitido una visión enriquecida de las alteraciones cognitivas que se presentan en el TDM. No obstante, debemos hacer notar que el uso del enfoque psicométrico

es el que más información nos da para estimar la prevalencia puntual de déficit neuropsicológico en pacientes con TDM, ya que este enfoque nos permite, a partir del punto de corte fijado por los autores de la batería, calcular la proporción de sujetos que sufren cada una de las diferentes alteraciones neuropsicológicas, algo que no es posible determinar únicamente con el uso de un grupo control. Tampoco podríamos haber usado el grupo control para obtener datos normativos aproximados, ya que las propias características del apareamiento serían incompatibles con un muestreo estratificado adecuado para la confección de las normas de un test.

La dicotomización de las variables clínicas y neuropsicológicas es otra limitación, ya que este enfoque puede haber contribuido a que se observe un patrón de relaciones poco claro entre ambos tipos de variables a pesar de que puedan existir importantes relaciones entre las variables clínicas y sociodemográficas de los pacientes con TDM y la presencia de alteraciones neuropsicológicas. Otra limitación de nuestro trabajo es que estimamos el nivel premórbido con la prueba del vocabulario del WAIS III, pero tal y como se suele hacer en las evaluaciones neuropsicológicas en la clínica, este test no se aplicó de forma previa a la aparición de los síntomas depresivos, por lo que no podemos descartar totalmente que el TDM no haya afectado en cierta medida el rendimiento del test en al menos algunos pacientes de nuestra muestra. Por este motivo debemos ser muy cautos al concluir que el tener una puntuación por debajo de la media en este subtest actúa como factor de riesgo o como factor de protección para la aparición de determinado déficit neuropsicológico en pacientes con TDM.

Nuestro trabajo también tiene importantes bondades. Hasta donde sabemos este trabajo es el primero que hace una aproximación epidemiológica a la neuropsicología del TDM y por lo tanto es el primer trabajo que estima la prevalencia puntual de déficit neuropsicológico en los pacientes con TDM. El haber realizado el trabajo en una muestra de personas jóvenes, sin comorbilidades de tipo médico o psiquiátrico, excepto la de los trastornos de ansiedad que se presentan más frecuentemente en los pacientes deprimidos, que no recibían tratamiento farmacológico de ningún tipo, nos ha permitido eliminar muchas potenciales variables de confundido que pudieran afectar al rendimiento cognitivo. Sería necesario que otros grupos de investigación realizaran trabajos parecidos de forma independiente para ver si sus resultados son coincidentes con los nuestros. Asimismo deberían realizarse otros estudios para ver cual es la prevalencia puntual de déficit en el TDM en áreas no exploradas en nuestro trabajo como la toma de decisiones, la respuesta al *feedback* y el sesgo del procesamiento de la información en función de la valencia emocional del material a procesar. Estos aspectos se alteran frecuentemente en pacientes con trastorno depresivo mayor (Clarck y Robbins, 2009; Kedwell, Surguladze y Phillips, 2009; Testa y Pantellis, 2009), algo que no se hizo en el presente trabajo por estar más allá de nuestros objetivos.

Referencias

- Airaksinen, E., Larsson, M.L., Lundberg, I. y Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population based study. *Psychological Medicine*, 34, 83-91.
- Austin, M. (2001). Cognitive deficits in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Beats, B.C., Sahakian, B.J. y Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe disfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 591-603.
- Basso, M.R., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Purdie, R., Neel, J., Davis, M. y Bornstein, R. (2007). Comorbid anxiety corresponds with neuropsychological dysfunction in unipolar depression. *Cognitive Neuropsychiatry* 12, 437-456.
- Castaneda, A.E., Marttunen, M., Suvisaari, J., Perälä, S.I., Saarni, T., Aalto-Setälä, T., Aro, H., Lönqvist, J. y Henriksson, A.T. (2010). The effect of psychiatric co-morbidity on cognitive functioning in population-based sample of depressed young adults. *Psychological Medicine*, 40, 29-39.
- Clark, L. y Robbins, T.W. (2009). Decision-Making. En S.J. Wood, N. Allen y C. Pantellis (Eds.), *The neuropsychology of mental illness* (pp. 221-276). Cambridge: Cambridge University Press.
- Constant, E.L., Adam, S., Gillain, B., Seron, X., Bruyer, R. y Seghers, A. (2005). Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression and Anxiety*, 21, 78-89.
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A. y Jacomb P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 631-651.
- DeLuca, A.K., Lenze, E.J., Mulsant, B.H., Butters, M.A., Karp, J.F., Dew, M.A., Pollock, B.G., Shear, M.K., Houck, P.R. y Reynolds III, C.F. (2005). Comorbid anxiety disorder in late life depression: association with memory decline over four years. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 848-854.
- Egeland, J., Rund, B.O., Sundet, K., Landro, N.I., Asbjornsen, A., Lund, A., Ronnes, A., Stordal, K.I. y Hughdahl, K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 276-284.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., Herrod, J.J., Robbins, T.W. y Pykel, E.S. (1997). Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 63, 74-82.
- Fergusson, J.M., Wesnes, K.A. y Schwartz, G.E. (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: Effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 9-14.

- Gallassi, R., Di Sarro, R., Morreale, A. y Amore, M. (2006). Memory impairment in patients with late-onset major depression: the effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, *91*, 243-250.
- Godwin, G.M. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psychopharmacology*, *11*, 115-122.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B. y Godwin, G.M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in large sample of depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 731-739.
- Grant, M., Thase, M.E. y Sweeney, J.A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, *50*, 35-43.
- Hamilton, M., (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, *6*, 278-296.
- Harvey, P.O., LeBastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Alliaire, J.F., Dubois, B. y Fossati, P. (2004). Executive functions and updating the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 567-576.
- Henry, J.D. y Crawford, J.R. (2005). A Meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*, 78-101.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., Montoya-Perez, K. y Guàrdia-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.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Jarne-espacia, A., Herrera-Abarca, J.E., Herrera-Guzmán, D., Peró-Cebollero, M. y Guardia-Olmos, J. (2009). Comorbidity of anxiety disorders in major depressive disorder. A clinical trial to evaluate neuropsychological deficit. *European Journal of Psychiatry*, *23*, 5-18.
- Herrera-Guzmán, I., Herrera-Abarca, J. E., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Gómez-Carbajal, L., Peña-Olvira, M., Villuendas-González, E. y Guàrdia-Olmos, J. (2010). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, *117*, 323-329.
- Kedwell, P., Surguladze, S.A. y Philips, M. (2009). Neuropsychological investigation of mood disorders. En S.J. Wood, N. Allen y C. Pantellis (Eds.), *The neuropsychology of mental illness* (pp. 343-386). Cambridge: Cambridge University Press.
- Koetsier, G.C., Volkens, A.C., Tulen, J.H.M., Passchier, J., Van der Broek, W. y Buijn, J.A., (2002). CPT Performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *Journal of Psychiatric Research*, *36*, 391-397.
- Lezak, M.D., Howieson, M. y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press. Oxford.
- Levkowitz, Y., Catfori, R., Avital, A. y Ritcher-Levin, G. (2002). The SSRI drug fluoxetine but not the noradrenergic tricyclic drug desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Research Bulletin*, *58*, 345-350.
- McClintock, S.M., Husain, M.M., Greer, T.L. y Cullum, C.M. (2010) Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, *24*, 9-34
- McDermott, L.M. y Ebmeier, K. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, *119*, 1-8.
- Michopoulos, I., Zervas, I.M., Papakosta, V.M., Tsaltas, E., Papageorgiu, C., Manéis, T., Papakostas, Y.G., Lykouras, L. y Soldatos, C.R. (2006). Set Shifting deficits in melancholic vs. Nonmelancholic depression: preliminary findings. *European Psychiatry*, *21*, 361-363.
- Michopoulos, I., Zervas, I.M., Pantellis, C., Tsaltas, E., Papakosta, V.M., Boufidou, F., Nikolau, C., Papageorgiou, C., Soldatos, C.R. y Lykouras, L. (2008). Neuropsychological and hypothalamic pituitary axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *258*, 217-25
- Paelecke-Habermann, I., Pohl, J. y Leplow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, *89*, 125-135.
- Porter, R.J., Bourke, C. y Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *41*, 115-128.
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Sahakian, B.J., McInnes, L. y Rabitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, *5*, 266-281.
- Rogers, M.A., Kasai, K., Matsuo, K., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M. y Nobumasa, K. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*, 1-11.
- Shah, P.J., O'Carroll, R.E., Rogers, A., Moofot, A.P. y Ebmeier, K.P. (1999). Abnormal response to negative feedback in depression. *Psychological Medicine*, *25*, 63-72.
- Sheenan, D.V., Lecrubier, Y., Sheenan, K.H., Amorim, P., Jannav, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. y Dunbar, G.C. (1998). The Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, *59* (suppl 20) 22-33.

- Steele, J.D., Kumar, P. y Ebmeier, K.B. (2007). Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*, 130, 2367-2374.
- Sobin, C. y Sackeim, H. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A. y Kupfer D.J. (2001). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48, 674-684.
- Taylor, B.P., Bruder, G.E., Stewart, J.W., McGrant, P.J., Halperin, J., Ehrlichman, H. y Quitkin, F.M. (2006). Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 163, 73-78.
- Testa, R. y Pantellis, C. (2009). The role of executive functions in psychiatric disorders. En S.J. Wood, N. Allen y C. Pantellis (Eds.), *The neuropsychology of mental illness* (pp.112-146). Cambridge: Cambridge University Press.
- Videbech, P. y Ravnkilde, B., (2004). Hippocampal volume in depression: A meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1957-1966.
- Wang C.E., Halvorsen, M., Sundet, K., Steffensen, A.L., Holte, A. y Waterloo, K. (2006). Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *Journal of Affective Disorders*, 92, 283-286.
- Weiland-Fielder, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaug, D.A., Pike, D., Boone, O., Charney, D. y Neumeister, A. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorder*, 82, 253-258.
- Zakzanis, K., Leach, L. y Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological differential diagnosis*. Cork: Sweets and Zeitlinger.

Fecha de recepción: 21 de febrero de 2010

Fecha de recepción de la primera versión modificada: 16 de junio de 2010

Fecha de recepción de la segunda versión modificada: 5 de noviembre de 2010

Fecha de aceptación: 26 de noviembre de 2010