



**Universitat**  
de les Illes Balears

# **Título: Alteraciones cognitivas en un primer episodio depresivo: un estudio longitudinal a seis meses**

AUTOR: *Irene Rapado Font*

**Memoria del Trabajo de Fin de Máster**

Máster Universitario en *Psicología General Sanitaria*  
(Especialidad/Itinerario *Psicología Clínica*)

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2016-2017

*Fecha: 29-06-2017*

*Nombre Tutor del Trabajo: Miguel Ángel Roca Bennasar*

### Resumen

Las alteraciones cognitivas son un síntoma fundamental en la depresión, que afectan a la recuperación funcional del paciente. Este estudio longitudinal está dirigido a comparar el rendimiento cognitivo entre pacientes con un primer episodio depresivo que alcanzan o no la remisión, así como determinar dichas alteraciones cognitivas a los 6 meses de evolución. La muestra está formada por 25 pacientes con un primer episodio depresivo, evaluados al inicio y a los seis meses de seguimiento. Los instrumentos utilizados para la evaluación clínica y cognitiva fueron: Escala de Hamilton para la Depresión, Mini-Mental State Examination, Trail Making Test partes A y B, Span de la prueba de Dígitos de la Escala WAIS, Stroop Colour Word Test, Torre de Londres, Prueba de Asociación Verbal oral controlada, Fluencia verbal semántica y Finger Tapping Test. Los resultados indican que, aunque a los seis meses de evolución los pacientes puntuaron significativamente mejor en tareas como TMT Parte A, Stroop-Colores, Torre de Londres- Tiempo de ejecución y Fluidez Semántica, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparaba entre pacientes en remisión clínica y no remisión, mostrándose así que la remisión clínica no implica la recuperación total del funcionamiento cognitivo.

### Abstract

Cognitive alterations are a fundamental symptom in depression, which affect the functional recovery of the patient. This longitudinal study is aimed at comparing the cognitive performance among patients with a first depressive episode that reach or not the remission, as well as to determine these cognitive alterations at seis months of evolution. The sample consists of 25 patients with a first depressive episode, evaluated at the beginning and at 6 months of follow-up. The instruments used for clinical and cognitive assessment were: Hamilton Depression Scale, Mini-Mental State Examination, Trail Making Test Parts A and

B, WAIS Scale Digit Span, Stroop Color Word Test, London, Oral Verbal Association Test, Verbal Fluency Semantics and Finger Tapping Test. The results indicate that, although at 6 months of evolution, patients scored significantly better in tasks such as TMT Part A, Stroop-Colors, Tower of London- Execution Time and Semantic Fluidity, no significant differences were found when comparing patients in Clinical remission and no remission, thus showing that clinical remission does not imply full recovery of cognitive functioning.

*Palabras clave:* Trastorno Depresivo Mayor, Cognición, Primer Episodio depresivo, Remisión Clínica

## **Alteraciones cognitivas en un primer episodio depresivo: un estudio longitudinal a seis meses**

La depresión Mayor es uno de los trastornos más prevalentes, tanto en Atención Primaria como en consultas especializadas (Kessler et al,1998; Roca et al, 2009). Además, constituye un gravísimo problema de salud pública, por su alta prevalencia, impacto individual, social y económico y el grado de discapacidad que comporta. Se trata de un trastorno caracterizado principalmente por tristeza y anhedonia junto con otras alteraciones conductuales como el aumento o disminución del apetito y peso, insomnio, dificultades de concentración, ideación suicida o sentimientos de culpa. Estos síntomas van acompañados de un malestar significativo y un deterioro en la calidad de vida del paciente. Por otra parte es altamente comórbido con otros trastornos, especialmente los trastornos de ansiedad. Con frecuencia es un cuadro con recaídas y recurrencias, tendencia a la cronicidad, comorbilidad, bajas tasas de remisión y presencia frecuente de síntomas residuales (Roca, 2011). Aunque la depresión se ha definido fundamentalmente como un trastorno del estado de ánimo, las alteraciones cognitivas parecen constituir una parte nuclear de la sintomatología (Austin et al,2002) y ya forman parte de las definiciones nosológicas del trastorno (APA, 2013).No solo aparece sintomatología afectiva o física sino que en los últimos años un creciente número de trabajos procedentes del campo de la neurociencia, la clínica y la neuropsicología ha mostrado que entre un 20 y un 60% de pacientes depresivos muestran diferentes alteraciones en las funciones ejecutivas (FE) y la memoria de trabajo, entre otros dominios cognitivos (Wagner et al, 2012). Algunas investigaciones epidemiológicas elevan estas cifras al 90% (Gudayol-Ferre et al, 2010). En una revisión sistemática de 24 estudios en los que se 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 depresivos y sujetos sanos, el

grupo de pacientes con depresión presentaba un déficit cognitivo en FE, memoria y atención (Rock et al, 2014).

Por su parte, Trivedi y Greer (2014) analizaron 12 trabajos, revisiones sistemáticas y meta-análisis 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 aparecen alteraciones cognitivas, principalmente en la atención, la velocidad psicomotora, las FE y la memoria de trabajo. En cuanto a datos más específicos sobre las FE, otro meta-análisis (Snyder, 2013), mostró que la depresión estaba asociada entre un 20% y un 40% de pacientes a un rendimiento deficiente en diferentes 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. Las alteraciones cognitivas han sido estudiadas en términos de cómo afectan y se relacionan con el curso de la enfermedad y, de hecho, parecen ser determinantes en la evolución y pronóstico (Hasselbalch et al, 2011), en las tasas más altas de recaídas (Reppermund et al, 2009) o la capacidad funcional y laboral (Ekman et al, 2013; Withall et al, 2009). Según algunos estudios, determinadas alteraciones cognitivas aparecen desde el primer episodio depresivo (Lee et al., 2012). Estos pacientes presentan déficits cognitivos significativos en la velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje visual y memoria en comparación con pacientes en remisión o que aún no han sido hospitalizados. Además, una mayor duración de la enfermedad está relacionada con un peor funcionamiento cognitivo y de hecho se ha demostrado que los déficits cognitivos parecen ser más graves en episodios recurrentes (Gorwood and Corruble, 2008; Herrmann et al., 2007). La “remisión cognitiva” resultaría esencial para una recuperación funcional en los pacientes depresivos (Bortoleto et al, 2016).

Las alteraciones cognitivas se pueden ver afectadas por diferentes factores clínicos, incluyendo la gravedad, comorbilidad, subtipo de depresión y duración de la enfermedad (Hasselbalch et al., 2011; McDermott and Ebmeier, 2009). La relación entre la gravedad de la depresión y el deterioro cognitivo parece diferir en cada uno de los dominios cognitivos. Una mayor gravedad de la depresión implica un peor funcionamiento en las funciones ejecutivas, memoria episódica y velocidad de procesamiento. Sin embargo, la gravedad de la depresión no parece afectar a la memoria semántica (McDermott y Ebmeier, 2009).

La disfunción Neuropsicológica en el contexto de la depresión supone un riesgo para el suicidio, teniendo las funciones ejecutivas un rol fundamental en este ámbito. Se han publicado déficits en la toma de decisiones, en la fluencia verbal categórica y en la interferencia del Stroop en pacientes con trastornos del estado de ánimo que presentan historia de suicidio. De hecho, estos déficits se presentan únicamente en pacientes con historia de intento de suicidio o con suicidio consumado, no presentándose en pacientes que presenten el trastorno o estén libres de trastorno (Keilp et al. 2001; Devantoy, R., Berim y Jollant, 2014).

En cuanto al subtipo de depresión, parece ser que existen perfiles diferenciales de deterioro cognitivo. Roca et al. (2015) señalaron que el deterioro cognitivo permanece en pacientes con depresión melancólica en comparación con depresión no melancólica. De hecho, estos pacientes parecen presentar perfiles diferentes de funcionamiento cognitivo ya en los resultados obtenidos en evaluaciones basales.

Por otra parte, las variables sociodemográficas también pueden estar relacionadas con el funcionamiento cognitivo en la depresión. Tal y como indican Elgamal et al., (2010) la inteligencia premórbida y el nivel educativo están asociados de manera positiva al funcionamiento neuropsicológico en el Trastorno Depresivo Mayor.

En cuanto a la medicación, Lee et al. (2012) señalan que el uso de antidepresivos puede estar asociado a un peor aprendizaje y memoria verbal, pero pueden producir cambios positivos en pacientes con un primer episodio depresivo.

En esta línea, Roca et al (2015) señalan que la remisión de síntomas tiene un impacto positivo en el funcionamiento cognitivo de pacientes con depresión independientemente del número de episodios previos.

La relación entre las alteraciones cognitivas y el curso de la depresión es crucial para entender los modelos conceptuales del trastorno (Bhardwaj et al., 2010; Preiss et al., 2009). Sin embargo, la naturaleza y especificidad de los déficits cognitivos aún no está clara. Es necesario realizar nuevas investigaciones para analizar los síntomas depresivos relacionados en el daño cognitivo y para observar si son reversibles o no durante la remisión en pacientes con o sin episodios depresivos previos.

Por todo ello el objetivo de este estudio es evaluar de manera longitudinal el funcionamiento cognitivo de pacientes con un primer episodio depresivo y comparar aquellos que han remitido a los 6 meses con los que no lo han hecho. De este modo se pretende conocer si tras un primer episodio depresivo hay una recuperación de las funciones cognitivas previas o si ciertos dominios permanecen ya alterados tras un primer episodio depresivo. Se hipotetiza que los diferentes dominios cognitivos estarán alterados en pacientes con un primer episodio depresivo y que a los seis meses de seguimiento no habrá una recuperación completa del funcionamiento cognitivo en este tipo de pacientes a pesar de que se produzca una remisión clínica.

## **Método**

### **Sujetos, instrumentos y procedimiento**

Un total de 25 pacientes que presentan un Primer Episodio de un Trastorno Depresivo Mayor han sido incluidos en la muestra. En la primera evaluación todos ellos cumplían criterios diagnósticos DSM-IV-TR de Episodio depresivo mayor y durante 6 meses estuvieron en seguimiento. A los seis meses, se volvió a realizar la evaluación y se encontró como 9 de los 25 pacientes de la muestra habían remitido y los 16 restantes continuaban con sintomatología depresiva.

A la hora de seleccionar la muestra, cualquier paciente ambulatorio que cumpliera con los criterios de inclusión fue invitado a participar en el estudio. Todos los hombres y mujeres que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado antes de entrar en el estudio. Todas las evaluaciones neuropsicológicas realizadas han sido llevadas a cabo por dos psicólogos entrenados (SM, MV).

Los criterios de inclusión fueron: cumplir criterios diagnósticos de episodio depresivo mayor unipolar según DSM-IV, estar en tratamiento depresivo o iniciar dicho tratamiento, tener entre 18 y 55 años, puntuación en la Escala Hamilton para la depresión mayor o igual a 18 y tener capacidad para entender y firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: padecer enfermedades médicas que puedan suponer deterioro cognitivo, presentar enfermedad neurológica o antecedente de traumatismo craneoencefálico, presentar sintomatología psicótica, estar en tratamiento con fármacos antipsicóticos o fármacos eutimizantes, haber recibido TEC durante los seis meses anteriores a la inclusión en el estudio, padecer retraso mental, incapacidad para entender y responder a las diferentes pruebas objeto del estudio.



Se realizó una entrevista clínica en la visita basal y al cabo de 6 meses. La estructura de la entrevista clínica fue dirigida a conocer los datos sociodemográficos, historia médica y tratamiento farmacológico actual. Durante este encuentro también se administraron las escalas clínicas y cuestionarios. Tras entrevista inicial siguió la evaluación cognitiva. La evaluación posterior tuvo lugar a los seis meses de la inclusión en el estudio e incluyó a todos los pacientes, indistintamente de su estado clínico (remisión, fase aguda o recuperación). La remisión clínica fue definida en función de la puntuación de la Escala Hamilton para la depresión, con una puntuación menor a 7 a los seis meses de la primera evaluación. Todas las evaluaciones fueron realizadas durante la mañana para evitar la confusión referente a los posibles efectos de la fluctuación diurna de los niveles de cortisol en los trastornos del estado de ánimo. El protocolo de estudio recibió aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de las Islas Baleares (Palma de Mallorca, España).

### **Medidas**

Se diseñó un cuestionario clínico y demográfico específico. En él se incluyeron datos sociodemográficos relevantes, como el género, fecha de nacimiento y edad, estado civil, educación, nivel de estudios y ocupación así como datos clínicos referentes al tratamiento farmacológico (tipo de fármaco, dosis media y tiempo de administración).

### **Evaluación Clínica.**

- Criterios diagnósticos del DSM-IV con características que incluyen la anhedonia y un estado de ánimo depresivo junto con 3 de los siguientes síntomas: Insomnio, alteración psicomotora y marcada pérdida o aumento de peso o apetito.
- Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems: La Escala Hamilton es la escala más utilizada y común en la práctica clínica e investigación en los trastornos del estado de ánimo y para evaluar la gravedad de los síntomas.

- Mini-Mental State Examination. El MMSE es un cuestionario breve de 30 puntos acerca de una amplia gama de funciones cognitivas incluyendo la orientación, memoria y lenguaje. El MMSE se usa como método de screening a la hora de identificar y excluir potenciales pacientes con demencia en fases tempranas.

**Evaluación cognitiva.** Se administró una evaluación cognitiva en el siguiente orden con el fin de realizar la inclusión y el seguimiento.

1. Trail Making Test-Partes A y B (TMT) (Army Individual Test Battery, 1964): Esta es una prueba de velocidad de búsqueda visual, de atención, de flexibilidad mental y función motora. La prueba consta de dos partes, una parte A y una segunda parte B de mayor complejidad. El objetivo de la Versión A es conectar de manera consecutiva números rodeados de círculos y el de la Versión B es conectar de manera alternativa números y letras. La puntuación se expresa en términos de tiempo requerido para realizar la Versión A y B.

2. Span de la prueba de Dígitos de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos, 3ª edición (WAIS-III)(Wechsler, 1997). Se usó el ‘‘Span’’ de la Prueba de Dígitos como medida de la atención y almacenamiento fonológico en la memoria de trabajo. Además también ha sido utilizada para medir las funciones ejecutivas (Lezak, 1995).

3. Stroop Colour Word Test (SCWT) (Golder, 1978): Se trata de una prueba de medida de la atención selectiva así como inhibición de la respuesta. Lo primero que el sujeto tiene que hacer es leer tres nombres de colores pintados en negro lo más rápido posible. Después, se presentan las mismas palabras impresas en colores diferentes al color que nombra la palabra. El sujeto tiene que nombrar el color en el que la palabra está impresa lo más rápido posible. El tiempo utilizado para completar la tarea aumenta significativamente en la tercera prueba, y éste es llamado ‘‘efecto de la interferencia’’. De la prueba queda registrado el número de palabras leídas en 45 segundos, así como el efecto de la interferencia.

4. Torre de Londres, 2da Edición (TOL-DX): (Culberston y Zillmer, 2006). Este es un instrumento de medida de las funciones ejecutivas. Los sujetos tienen que reorganizar un conjunto de esferas para conseguir reproducir un modelo que se le muestra en una tarjeta en el menor número de movimientos posibles. Se califica el número de movimientos, el tiempo utilizado, así como el incumplimiento de las reglas entre otros. También se queda registrada la precisión y latencia (Gallagher et al., 2007).

5. Prueba de Asociación Verbal oral Controlada (FAS) (Borkowski Et al., 1967): Esta prueba se dirige a conocer la estrategia que utiliza el sujeto para producir las palabras. En este instrumento el sujeto tiene que generar palabras empezando con las letras F, A y S lo más rápido posible durante un minuto. La media de la prueba se sitúa en 12 palabras dadas por letra en un minuto.

6. Fluencia Verbal Semántica (ANIMALS) (Ardila y Ostrosky-Solls, 2006). El objetivo de esta prueba es generar palabras que correspondan a una categoría semántica específica (animales en este caso). La puntuación obtenida es el número de palabras correctas dadas en un minuto, situándose la media en 16 palabras.

7. Finger Tapping Test (FTT) (Western Psychological Services, 1994). El Finger Tapping Test se trata de una prueba neurofisiológica que evalúa una medida simple de la velocidad y del control motor. Los efectos directos de la ejecución motora, de velocidad, coordinación, y los requisitos de la prueba pueden estar afectados por los niveles de vigilancia, por una capacidad afectada de enfoque de la atención, o por la reducción o enlentecimiento de las respuestas.

### **Análisis estadísticos**

Antes de proceder a la realización de los análisis sobre las variables, las puntuaciones se han convertido en puntuaciones típicas usando la media y la desviación típica procedentes de muestras normativas de acuerdo a la edad y el género. A pesar de tratarse de una muestra pequeña, se decidió optar por la realización del análisis de resultados a través de la vía paramétrica ya que cumple los requisitos de normalidad y homocedasticidad.

Para analizar las posibles diferencias entre el curso de las funciones cognitivas en pacientes con un primer episodio depresivo en función de la remisión (tiempo x grupo x remisión), se ha realizado un análisis multivariado de la varianza en medidas repetidas (MANOVA). La medida de Eta cuadrado parcial ( $\eta^2$ ) ha sido utilizada como un estimador del tamaño del efecto. El análisis de la esfericidad se ha realizado a fin de controlar el Error Tipo 1. Los datos han sido analizados mediante el programa IBM SPSS 15 para Windows. La significación estadística se ha situado en un 0.05.

### **Resultados**

La muestra estuvo compuesta por 25 pacientes con primer episodio depresivo. La muestra estuvo compuesta mayormente por personas de mediana edad (media =47.68, DT=10.282), mujeres (76%), casadas (17.3%) y que viven acompañadas (22.3%), empleadas (13.6%) y con un nivel de estudios primarios (8.99%). En la evaluación basal, la media de la puntuación total del HRSD para la muestra completa fue de 22.8 (DT=3.480), mientras que la media de las puntuaciones del MMSE fue de 1.21 (DT=0.63.1). La mayoría de los participantes fueron tratados con antidepresivos del tipo Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (13.6%). Los datos relativos a la muestra aparecen de manera detallada en la Tabla 1.

<b>Tabla 1</b> Características clínicas y sociodemográficas	
<b>Variable</b>	<b>Total n=25</b>
<b>Género</b>	<b>n (%)</b>
Hombres	6 (24)
Mujeres	19 (76)
<b>Edad, años</b> Media (DT)	47.68 (10.282)
<b>Estado Civil</b>	<b>n (%)</b>
Soltero	4 (4.9)
Casado o Pareja Estable	14 (17.3)
Separado o Divorciado	6 (7.4)
Viudo	1 (1.2)
<b>Nivel de Formación</b>	<b>n (%)</b>
Sin Estudios	2 (2.5)
Estudios primarios	8 (9.9)
Estudios Secundarios	5(6.2)
Estudios Universitarios	4 (4.9)
<b>Situación laboral</b>	<b>n (%)</b>
Trabajo fijo/autónomo	11 (13.6)
Trabajo temporal o inestable	1(1.2)
Parado	4 (4.9)
Estudiante	1 (1.2)
Pensionista	2 (2.5)
Inactivo	4 (4.9)
Otros	1 (1.2)
<b>Convivencia</b>	<b>n (%)</b>
Vive solo	5 (6.2)
Vive Acompañado	18 (22.3)
Otros	2 (2.5)
<b>HRSD</b> Media (DT)	22.88 (3.480)
<b>MMSE</b> Media (DT)	1.21 (0.631)
<b>Edad al inicio</b> Media (SD)	42.54 (9.32)
<b>Principal tratamiento farmacológico</b>	<b>n (%)</b>
ISRS	11 (13.6)
ISRN	6 (7.4)
Melatoninérgicos	2 (2.5)
Otros	3 (3.7)
Benzodiacepinas	10 (12.3)

Una vez obtenidas todas las puntuaciones de los pacientes en la evaluación basal y la evaluación a los seis meses se procedió a la realización de los análisis estadísticos de las puntuaciones de los 25 pacientes de la muestra. A los seis meses de evolución los pacientes habían mejorado significativamente en las pruebas TMT Parte A ( $F= 4.502, p=0.045$ ,

$\eta^2=0.170$ ), Stroop-Colores ( $F= 10.026, p= 0.004, \eta^2= 0.313$ ), Torre de Londres-Tiempo de ejecución ( $F=4.559, p= 0.044, \eta^2 = 0.165$ ) y Fluidez semántica ( $F= 5.901, p= 0.023, \eta^2 = 0.204$ ). Los datos detallados acerca del funcionamiento cognitivo de los pacientes en la evaluación basal y a los seis meses se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Evaluación cognitiva. Comparación de las puntuaciones en la medida basal con las puntuaciones obtenidas a los 6 meses.

Escala	<u>Línea Base</u>				<u>A los 6 meses</u>				F	p	$\eta^2$
	Remisión (N=9)		No-Remisión (N=16)		Remisión (N=9)		No Remisión (N= 16)				
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT			
TMT-A	38.56	12.759	48.87	16.864	30.78	10.497	43.20	12.796	4.502	<b>.045</b>	.170
TMT-B	113.86	74.392	166.47	69.537	91.14	47.831	156.93	64.257	1.629	.216	.075
WAIS-Dígitos en orden directo	7.33	2.121	6.75	1.949	7.89	2.261	7.00	2.098	1.821	.190	.073
WAIS-Dígitos en orden inverso	4.33	2.121	4.25	1.291	4.89	2.315	4.63	1.628	2.870	.104	.111
Stroop-Palabras	36	9.260	34.40	7.209	38.22	9.298	34.40	10.960	.469	.501	.021
Stroop-Colores	33.78	6.534	34.87	9.046	41.11	6.009	35.93	8.787	10.02	<b>.004</b>	.313
Stroop-Interferencia	39.33	10.524	36.67	11.678	40.44	9.989	35.60	6.885	6 .000	.991	.000
Torre de Londres-Movimientos totales	28.89	14.912	37.00	15.275	22.67	10.782	36.44	16.884	.791	.383	.033
Torre de Londres-Tiempo total	333.56	94.484	383.56	178.966	254.78	96.101	335.75	114.339	4.559	.044	.165
Torre de Londres-Tiempo de ejecución	63.11	36.140	113.50	129.092	65.44	46.171	82.75	102.782	.237	.631	.010
Fluidez Verbal	270.44	100.771	255.81	147.998	185.22	72.687	260,06	107.833	2.402	.135	.095
Fluencia semántica	27.33	11.662	25.50	12.193	29.56	13.296	27,94	14.594	2.901	.023	.112

Además, a los seis meses de evolución, de los 25 pacientes de la muestra 5 de ellos estaban en remisión clínica y el 16 restante en no remisión. Cuando se compararon los grupos, los pacientes en remisión puntuaron significativamente mejor que los pacientes no remitidos en Stroop-Colores ( $F= 5.580$ ,  $p= 0.027$ ,  $\eta^2= 0.202$ ). Los datos detallados acerca de las comparaciones entre las puntuaciones de pacientes en remisión y no remisión se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Evaluación cognitiva a los 6 meses. Comparación entre pacientes en remisión y no remitidos a los 6 meses.

Escala	Remisión (N=9)		No-Remisión (N=16)		F	p	$\eta^2$
	M	DT	M	DT			
TMT-A	30.78	10.497	43.20	12.796	0.111	.742	.005
TMT-B	91.14	4.831	156.93	64.257	0.272	.608	.013
WAIS- Dígitos en orden directo	7.89	2.261	7.00	2.098	0.262	.614	.011
WAIS- Dígitos en orden inverso	4.89	2.315	4.63	1.628	0.108	.745	.005
Stroop- Palabras	38.22	9.298	34.40	10.960	0.469	.501	.021
Stroop- Colores	41.11	6.009	35.93	8.787	5.580	<b>.027</b>	.202
Stroop- Interferencia	40.44	9.989	35.60	6.885	0.285	.599	.013
Torre de Londres- Movimientos totales	22.67	10.782	36.44	16.884	0.551	.466	.023
Torre de Londres- Tiempo total	254.78	96.101	335.75	114.339	0.273	.606	.012
Torre de Londres- Tiempo de ejecución	65.44	46.171	82.75	102.782	0.322	.576	.014
Fluidez Verbal	185.22	72.687	260.06	107.833	2.933	.100	.113
Fluencia semántica	29.56	13.296	27.94	14.594	0.006	.938	.000

### Discusión

El Trastorno depresivo está asociado a un deterioro en el funcionamiento cognitivo (Bora et al., 2013; McIntyre et al., 2013), siendo un aspecto determinante para la recuperación funcional del paciente.

El principal resultado de este estudio es el hecho de que la remisión clínica no influye en las alteraciones cognitivas en los pacientes depresivos con un primer episodio tras seis meses de tratamiento. Los pacientes en remisión sólo puntuaron significativamente mejor que los pacientes no remitidos en la tarea de Stroop-Colores. En el resto de tareas no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con un primer episodio depresivo en remisión y en no remisión. De este modo, podemos observar como nuestros resultados van en consonancia con algunas de las últimas publicaciones, las cuales indican que dichas alteraciones persisten tras la remisión de la depresión (Hasselbalch, Knorr, & Kessing, 2011), empeoran con la recurrencia de episodios (Gorwood, Corruble, Falissard, & Goodwin, 2008; Kessing, 1998; Vanderhasselt & De Raedt, 2009), y son un importante predictor de recaída (Reppermund, Ising, Lucae, & Zihl, 2009). Además, dichos resultados podrían apoyar los hallazgos de las publicaciones que indican que la persistencia de alteraciones cognitivas tras la remisión de la depresión podrían dificultar una recuperación completa y funcional del paciente (Bortolato et al., 2016). Por todo ello, no cabe duda de que las alteraciones cognitivas son un síntoma fundamental de la depresión.

El impacto de la remisión clínica ha sido importante en la tarea de Stroop-Colores, resultados que confirman los hallazgos de Ahern y Semkovska en su metaanálisis, quienes indican que la atención, aprendizaje, memoria autobiográfica y cociente intelectual vuelven a niveles normales de funcionamiento tras la remisión (Ahern y Semkovska, 2017). Por otra parte, el déficit en las funciones ejecutivas permanece estable aun habiendo remitido el



episodio depresivo. Es por ello que Lee et al. (2012) proponen la atención y funciones ejecutivas como marcadores neuropsicológicos de la enfermedad.

La principal fortaleza de este estudio es el hecho de que se trate de un diseño longitudinal. Esto nos ha permitido evaluar el funcionamiento cognitivo de estos pacientes a los 6 meses de evolución. Los resultados obtenidos en este estudio nos muestran como los pacientes puntuaron significativamente mejor en cuatro de las tareas cognitivas utilizadas: TMT Parte A, Stroop-Colores, Torre de Londres- Tiempo de ejecución y Fluidez Semántica. Además, a pesar de que no se hayan hallado diferencias significativas, las diferencias entre las medias de las pruebas TMT-B y Fluidez Verbal son elevadas en la condición "Remisión" a los seis meses de evaluación. Por otro lado, en la condición "No remisión" la diferencia de medias resulta pronunciada en la variable "Tiempo de ejecución" de la prueba "Torre de Londres", hecho que no ocurre en la condición "Remisión", la cual se mantiene estable a los 6 meses de evolución. Este hallazgo podría resultar de interés como objeto de estudio en futuras investigaciones dada su peculiaridad.

En el estudio hay una limitación importante. El tamaño de la muestra es pequeño, especialmente en la condición de remisión, lo cual puede afectar al poder de las pruebas estadísticas y aumentar la probabilidad de un error tipo II.

Los trabajos actuales tratan de dilucidar si estas alteraciones desaparecen o no durante las fases de remisión, implican déficits estables o permanentes y si dependen de la gravedad, el número de episodios o el subtipo depresivo, entre otras variables: las alteraciones cognitivas como "estado", "rasgo" o "cicatriz". Si las alteraciones cognitivas son un marcador de "estado" solo estarían presentes durante las fases agudas de la enfermedad, normalizándose al alcanzarse la remisión. Los estudios sistemáticos no apoyan la existencia de este marcador de "estado" (Hasselbalch et al, 2011; Bora et al, 2013). Las alteraciones

cognitivas como marcador de “rasgo” implicarían que su existencia y persistencia supondría una mayor vulnerabilidad a un primer episodio o episodios recurrentes posteriores. Estudios en población general han sugerido que problemas en la memoria episódica serían previas a un primer episodio (Airaksinen et al, 2007; Vinberg et al, 2013).

Finalmente, la hipótesis de la “cicatriz” implica que las alteraciones cognitivas observadas en los primeros episodios persistirían a lo largo del tiempo, aunque fuera de forma residual si se alcanza la remisión clínica. Los sucesivos episodios recurrentes podrían aumentar esta “cicatriz” y los consecuentes síntomas cognitivos (Gorwood et al, 2008). Por todo ello resulta esencial describir el perfil cognitivo de los pacientes con un primer episodio depresivo y analizar su evolución a lo largo de la enfermedad. En un primer meta-análisis (Lee et al, 2011) y en otro muy reciente trabajo de revisión sistemática (Ahern y Semkowska, 2017) las conclusiones son muy rotundas: existen alteraciones en los primeros episodios y algunas de estas alteraciones persisten al alcanzar la remisión clínica. Estas conclusiones van en la línea de los hallazgos de este estudio en el que, a pesar de que a los seis meses de evolución los pacientes puntuaron significativamente mejor en tareas como TMT Parte A, Stroop-Colores, Torre de Londres- Tiempo de ejecución y Fluidez Semántica, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparaba entre pacientes en remisión clínica y no remisión, demostrándose así que la presencia de alteraciones cognitivas no se halla inexorablemente en consonancia con la presencia de sintomatología clínica en el paciente, pudiendo permanecer dichas alteraciones tras la remisión clínica. Lamentablemente, solo 4 estudios hasta ahora han seguido a pacientes con primeros episodios depresivos de manera longitudinal y de entre ellos uno de la Universitat de les Illes Balears como resultado de un proyecto financiado ya finalizado y publicado (Roca et al, 2015,) en el que se muestra que disfunciones en las funciones ejecutivas persisten aunque se haya alcanzado la remisión clínica.

Digamos, finalmente, que la diferenciación actual entre cognición “hot” y “cold” ha venido provocada por la discusión sobre la necesidad de que la neuropsicología, al tratar con personas con trastornos mentales como la depresión, debería considerar dos tipos diferentes de disfunción ejecutiva (metacognitiva y motivacional/emocional), obviamente en relación a las áreas cerebrales alteradas, dorsolaterales u orbitofrontales y mediales que se asociarían con síndromes diferentes (Ladegaard et al, 2016; Ardila, 2013). Instrumentos como la batería CANTAB, en ese sentido, se ha utilizado de manera amplia (Gudayol-Ferre et al, 2010; Rock et al, 2014), dado el abanico de instrumentos que permite, para captar esta disfunción “motivacional/emocional” que parecía quedar fuera de estudios con pacientes con enfermedad mental.

En resumen, el principal hallazgo de este estudio es que a los seis meses de evolución, no parecen existir diferencias significativas en cuanto al rendimiento cognitivo en pacientes con primer episodio depresivo en remisión y en no remisión. Tal y como indican Hasselbalch y cols.(2011), se han hallado alteraciones cognitivas persistentes en tareas relacionadas con la atención, memoria y funciones ejecutivas en pacientes en remisión en comparación con sujetos sanos. Resultados que se hayan en consonancia con los obtenidos en este estudio.

Por otra parte, cabe decir que la muestra estaba formada principalmente por mujeres, lo cual evidencia la mayor prevalencia del trastorno en este género. Además, todos los participantes de este estudio habían recibido tratamiento farmacológico lo cual puede afectar de manera positiva al rendimiento cognitivo a los seis meses de evolución. En este aspecto, sería necesario realizar más estudios neuropsicológicos en un primer episodio de la depresión puesto que el tipo de fármaco empleado podría afectar al funcionamiento cognitivo.

### Referencias

- Ahern, E., Semkowska, M., 2017. Cognitive Functioning in the First-Episode of Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology*. 32, 52-72
- Airaksinen, E., Wahlin, A., Forsell, Y., & Larsson, M. (2007). Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: Evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 458–465. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00932.x>
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Ardila A, Ostrosky-Solís F: Cognitive testing towards the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *Int J Psychol* 2006, 41(5):324-332.
- Army Individual Test Battery, 1964. Manual of Directions and Scoring. War Department, Adjutant General's Office, Washington, DC.
- Austin, M., Mitchell, P., Goodwin, G.M., 2001. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br. J. Psychiatry* 178, 200–206.
- Biringer, E., Mykletun, A., Sundet, K., Kroken, R., Stordal, K.I., Lund, A., 2007. A longitudinal analysis of neurocognitive functions in unipolar depression. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 29, 879–891.
- Bhardwaj, A., Wilkinson, P., Srivastava, C., Sharma, M., 2010. Cognitive deficits in euthymic patients with recurrent depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 198, 513–515.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., Lund, A., 2005. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, 373–380.

- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychological Medicine, 43*, 2017–2026.  
<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291712002085>
- Borkowski, J.G., Benton, A.L., Spreen, O., 1967. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 5, 135-140.
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Maes, M., Fernandes, B. S., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2016). Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine, 14*, 9.
- Richard-Devantoy, S., Berlim, M. T., & Jollant, F. (2014). A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. *Psychological medicine, 44*(8), 1663-1673.
- Culberston, W.C., Zillmer, E.A., 2006. Multi-Health Systems Inx. Tower of London Drexel University (TOLD X), Canada.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Douglas, K. M., & Porter, R. J. (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 43*, 1105–1117.  
<http://dx.doi.org/10.3109/00048670903279887>
- Dubovsky, S. L., & Dubovsky, A. N. (2002). *Concise guide to mood disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Elgamal, S., Denburg, S., Marriott, M., MacQueen, G., 2010. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *Canadian Journal of Psychiatry* 55, 653–661.

- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. 'Mini mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Gallagher, P., Robinson, L., Gray, J., Young, A., Porter, R., 2007. Neurocognitive function following remission in major depressive disorder: potential objective marker of response? *Aust. NZ J. Psychiatry* 41, 54–61.
- Golder, C.J., 1978. *Stroop Color and Word Test*. Stoelting Company, Chicago, IL.
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., & Goodwin, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 731–739. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07040574>
- Gorwood, Corruble, Falissard, & Goodwin, 2008; Kessing, 1998; Vanderhasselt & De Raedt, 2009
- Gudayol-Ferre, E., Guàrdia-Olmos, J., Herrera-Guzmán, I., Però-Cebollero, M., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., & Martínez-Medina, P. (2010). Estimación de la prevalencia puntual de alteraciones neuropsicológicas asociadas al trastorno depresivo mayor. *Escritos de Psicología (Internet)*, 3(4), 21-32.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hammar, A., & Ardal, G. (2009). Cognitive functioning in major depression—A summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 26.
- Hammar, Å., Kildal, A. B., & Schmid, M. (2012). Information processing in patients with first episode major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 53, 445–449. <http://dx.doi.org/10.1111/sjop.12012>

Hammar A, Lund A, Hugdahl K: Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: A 6-month follow-up study. *Psychiatry Res* 2003, 118:189-196.

Hasselbalch, B.J., Knorr, U., Kessing, L. V., 2011. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 134, 20–31.

Hollon, S. D., and Shelton, R. C. (2001). Treatment guidelines for major depressive disorder. *Behav. Ther.* 32, 235–258.

Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1027–1038. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291798006862>

Kessler, R. C., & Walters, E. E. (1998). Epidemiology of *DSM-III-R* major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depression and Anxiety*, 7, 3–14. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6394\(1998\)7:1 3::AIDDA2 3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6394(1998)7:1 3::AIDDA2 3.0.CO;2-F)

Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ (2001). Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *American Journal of Psychiatry* 158, 735–741.

Ladegaard, N., Videbech, P., Lysaker, P. H., & Larsen, E. R. (2016). The course of social cognitive and metacognitive ability in depression: Deficits are only partially normalized after full remission of first episode major depression. *British Journal of Clinical Psychology*, 55(3), 269-286.

Lee, R.S.C., Hermens, D.F., Porter, M.A., Redoblado-Hodge, M.A., 2012. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J. Affect. Disord.* 140, 113–124.

Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.

- McDermott, L.M.,Ebmeier,K.P.,2009.A meta-analysis of depression severity and cognitive function.*J.Affect.Disord.*119,1–8.
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009). *A meta-analysis of depression severity and cognitive function. Journal of Affective Disorders, 119,1–8.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>
- McIntyre, R.S.,Cha,D.S.,Soczynska,J.K.,2013.Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates and treatment interventions. *Depress.Anxiety* 30,515–527.
- Monzón *et al.*, Melancholic versus non-melancholic depression: differences on cognitive function. A longitudinal study protocol *BMC Psychiatry* 2010, 10:48
- Monzón, S., Gili, M., Vives, M., Serrano, M.J., Bauzà, N., Molina, R., García-Toro, M., Salvà, J., Llobera, J., Roca, M., 2010. Melancholic versus non-melancholic depression: differences on cognitive function. A longitudinal study protocol. *BMC Psychiatry* 10, 48.
- Mueller, T. I., Leon, A. C., Keller, M. B., Solomon, D. A., Endicott, J.,Coryell, W., . . . Maser, J. D. (1999). *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. The American Journal of Psychiatry, 156, 1000–1006.*
- Preiss, M., Kucerova, H., Lukavsky, J., Stepankova, H., Sos, P., Kawaciukova, R., 2009. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression. *Psychiatry Research* 169, 235–239
- Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S., & Zihl, J. (2009). *Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: Further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. Psychological Medicine,39, 603–614.*  
<http://dx.doi.org/10.1017/S003329170800411X>
- Roca, M., López-Navarro, E., Monzón, S., Vives, M., García-Toro, M.,García-Campayo, J., . . . Gili, M. (2015). *Cognitive impairment in remitted and non-remitted depressive patients: A*



*follow-up comparison between first and recurrent episodes. European Neuropsychopharmacology*, 25, 1991–1998.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.020>

Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, I.W.J., Blackwell, A.D., 2013. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 29, 1–12.

Schmid, M., & Hammar, Å. (2013a). Cognitive function in first episode major depressive disorder: Poor inhibition and semantic fluency performance. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18, 515–530.

<http://dx.doi.org/10.1080/13546805.2012.754748>

Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review.

*Psychological Bulletin*, 139, 81–132. <http://dx.doi.org/10.1037/a0028727>

Trivedi, M. H., & Greer, T. L. (2014). Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *Journal of affective disorders*, 152, 19–27.

Vanderhasselt, M. A., & De Raedt, R. (2009). Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: An event related potentials study. *Biological Psychology*, 81, 169–176.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.03.009>

Vinberg, M., Miskowiak, K. W., & Kessing, L. V. (2013). Impairment of executive function and attention predicts onset of affective disorder in healthy high-risk twins. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, e747–e753.

<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12m08258>

Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24, 5–19.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00787-014-0559-2>

Weschler, D., 1997. Weschlet Adult Intelligence (WAIS-III), 3rd ed. Pearson, San Antonio, Texas.

Western Psychological Services, 1994. WPS Electronic Tapping Test. Western Psychological Services, Los Angeles, CA

Withall, A., Harris, L. M., & Cumming, S. R. (2009). The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 39, 393–402. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291708003620>