

Alteración funcional de los Lóbulos Frontales en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Alteração funcional dos Lobos Frontais em pacientes com Transtorno Depressivo Maior
Altération fonctionnelle des Lobes Frontaux chez les patients atteints de Trouble Dépressif Majeur
Functional alteration of Frontal Lobes in patients diagnosed with Major Depressive Disorder

Rubén Avilés Reyes¹, Gregorio García-Aguilar², Eduardo S. Martínez-Velázquez², María I. Osorio Guzmán² y José E. Sánchez Cid²

1. Facultad de Ciencias Administrativas y Sociales, Universidad Autónoma de Baja California, México.
2. Facultad de Psicología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

Agradecimientos: Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México; al Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano, de la Ciudad de Puebla de México y a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla de México.

Resumen

Las funciones ejecutivas representan facultades psicológicas superiores de los seres humanos. Estas funciones se han reportado alteradas en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), con extensión al funcionamiento de las actividades de la vida diaria de estos pacientes. Se realizó una evaluación de las funciones ejecutivas y se compararon las ejecuciones de los pacientes con TDM bajo tratamiento y sin tratamiento farmacológico (n=14) y un grupo control (n=7). Los resultados indican que los pacientes con medicamento muestran mejores puntajes que los pacientes sin tratamiento farmacológico en la evaluación del funcionamiento ejecutivo. Particularmente en las pruebas que evalúan la metamemoria, fluidez verbal, planeación, memoria de trabajo, control inhibitorio y seguimiento de indicaciones, así como el control atencional y la memoria. Sin embargo, los pacientes con diagnóstico de TDM y tratamiento farmacológico todavía tienen dificultades para planear, recordar y manipular información en actividades diarias. Los resultados sugieren que el tratamiento psicofarmacológico puede mejorar parcialmente el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con diagnóstico de TDM. No obstante, esta mejoría no se refleja en sus actividades de la vida diaria. Se recomiendan la inclusión de terapias neuropsicológicas o cognitivas, que enfatizan el funcionamiento ejecutivo, para acompañar el tratamiento farmacológico en el TDM.

Palabras clave: trastorno depresivo mayor, evaluación neuropsicológica, lóbulos frontales, tratamiento farmacológico clínico, actividades de la vida diaria.

Resumo

As funções executivas representam facultades psicológicas superiores dos seres humanos. Estas funções têm sido relatadas como prejudicadas em Transtorno Depressivo Maior (TDM), com extensão para o funcionamento das atividades da vida diária destes pacientes. Uma avaliação das funções executivas foi realizada e foram comparados o desempenho dos pacientes com TDM em tratamento e sem tratamento farmacológico (n=14) e um grupo de controle (n=7). Os resultados indicam que os pacientes sob medicação apresentam melhores pontuações do que os pacientes sem tratamento farmacológico na avaliação do funcionamento executivo. Particularmente em testes que avaliam metamemória, fluência verbal, planejamento, memória de trabalho, controle inibitório e acompanhamento de instruções, assim como controle atencional e memória. Entretanto, pacientes com diagnóstico de TDM e tratamento farmacológico ainda têm dificuldade em planejar, lembrar e manipular informações nas atividades diárias. Os resultados sugerem que o tratamento psicofarmacológico pode melhorar parcialmente o funcionamento executivo em pacientes com um diagnóstico de TDM. No entanto, esta melhoria não se reflete em suas atividades de vida diária. As terapias neuropsicológicas ou cognitivas, que enfatizam o funcionamento executivo, são recomendadas para acompanhar o tratamento farmacológico em TDM.

Palavras-chave: transtorno depressivo maior, avaliação neuropsicológica, lobos frontais, tratamento farmacológico clínico, atividades da vida diária.

Artigo recebido: 29/09/2021; Artigo aceito: 28/04/2022.

Correspondências relacionadas a esse artigo devem ser enviadas a Gregorio García-Aguilar, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Psicología – Calle 3 Ote. 1413, Centro Histórico – Puebla, Pue. – México, CEP 72000.

E-mail: gregorio.garcia@correo.buap.mx

DOI:10.5579/rnl.2022.0748

Résumé

Les fonctions exécutives représentent les facultés psychologiques supérieures des êtres humains. Ces fonctions ont été rapportées comme étant altérées dans le Trouble Dépressif Majeur (TDM), avec une extension au fonctionnement des activités de la vie quotidienne de ces patients. Une évaluation des fonctions exécutives a été réalisée et les performances des patients TDM sous traitement et sans traitement pharmacologique (n=14) et d'un groupe témoin (n=7) ont été comparées. Les résultats indiquent que les patients sous traitement médicamenteux présentent de meilleurs scores que les patients sans traitement pharmacologique dans l'évaluation du fonctionnement exécutif. En particulier dans les tests évaluant la métamémoire, la fluidité verbale, la planification, la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et le suivi des instructions, ainsi que le contrôle attentionnel et la mémoire. Cependant, les patients ayant reçu un diagnostic de TDM et un traitement pharmacologique ont toujours des difficultés à planifier, à se souvenir et à manipuler des informations dans les activités quotidiennes. Les résultats suggèrent que le traitement psychopharmacologique peut améliorer partiellement le fonctionnement exécutif chez les patients ayant un diagnostic de TDM. Cependant, cette amélioration ne se reflète pas dans leurs activités de la vie quotidienne. Les thérapies neuropsychologiques ou cognitives, qui mettent l'accent sur les fonctions exécutives, sont recommandées pour accompagner le traitement pharmacologique du TDM.

Mots clés : trouble dépressif majeur, évaluation neuropsychologique, lobes frontaux, traitement pharmacologique clinique, activités de la vie quotidienne.

Abstract

The functioning of the frontal lobes is related to executive functions, which are human high order mental functions. These functions are altered in major depressive disorder (MDD) and may alter the daily living activities of patients. We conducted a neuropsychological testing of frontal lobes with a group of pharmacological treated outpatients with MDD diagnosis and without drug treatment (n = 14) and contrasted with a control group (n=7). The results indicate that patients with clinical pharmacology treatment show a better performance in executive functions neuropsychological tests. Specially in metamemory, planning, working memory, inhibitory control and follow-up instructions, as well as attentional control and memory. However, this clinical pharmacology treated patients still have difficulty on planning, remembering, and manipulating information needed in daily living activities. This suggests that clinical pharmacological treatment may partially improve executive functioning of patients with MDD. However, patients still experience difficulties in daily living activities. As conclusion, it may be important the inclusion of neuropsychological or cognitive therapies, involving executive functions therapy to come along with clinical pharmacology therapy for MDD patients.

Key words: depressive disorder (major), neuropsychological tests, frontal lobe, clinical pharmacology, daily living activities.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición psiquiátrica incapacitante caracterizada por la aparición de síntomas como el bajo estado de ánimo, la pérdida de interés en actividades cotidianas, la reducción del sueño, el apetito y la pérdida de energía, así como la pérdida de la capacidad para disfrutar las actividades diarias que están presentes durante al menos dos semanas (American Psychological Association [APA], 2013; World Health Organization [WHO], 2018). Para la Organización Mundial de la Salud, el TDM es la segunda causa de incapacidad en personas productivas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2004), ha crecido en casi el 20 % de la población mundial en la última década y se estima que actualmente afecta al 4.4% de la población general (WHO, 2017). El padecimiento ya es considerado como uno de los principales problemas de salud pública, dada su alta prevalencia, la discapacidad que genera en el ámbito laboral, personal, y social de los pacientes (Kessler, 2012), así como por los costos que esto acarrea para su intervención y tratamiento a las instituciones públicas (Wagner et al., 2012).

El TDM comúnmente es tratado con procedimientos psicofarmacológico. Entre las opciones actuales de tratamiento farmacológico, los antidepresivos de segunda generación, inhibidores selectivos de recaptura de la serotonina (ISRS) son los más utilizados para el TDM (Prado et al., 2018). Los ISRS han resultado muy eficaces porque reducen los síntomas depresivos y tienen menos efectos secundarios en comparación con los fármacos de primera generación (O'Leary et al., 2015). Esta reducción de síntomas ha sido reportada como el efecto de recuperación deseable, asociado con un mejor funcionamiento psicosocial de los pacientes (Clevenger et al., 2018; Judd et al., 1998, 2000). Sin embargo, estos estudios longitudinales muestran que la sintomatología

depresiva se convierte en un espectro que abarca los síntomas umbrales y distimia -49%- y la sintomatología depresiva -15%- (Judd et al., 1998), bajo el cual mejoran algunas alteraciones cognitivas, como la memoria, las funciones ejecutivas, siempre y cuando la remisión de sintomatología depresiva asociada al fármaco sea rápida (Gudayol-Ferré et al., 2015).

Adicionalmente al tratamiento farmacológico, el tratamiento de TDM generalmente es acompañado por psicoterapias como por ejemplo la cognitivo conductual, psicodinámica, de resolución de problemas, mindfulness, y psicoeducación entre otras (Soloheimo et al., 2016; Health Quality Ontario, 2017). Sin embargo, los resultados de las psicoterapias no son consistentes. Algunos reportes indican que mientras se prescribe un tratamiento, incluso si es tradicional, a largo plazo remitirán los síntomas (Otte et al., 2016). Otros estudios, en cambio, sugieren que, debido al costo en ausencia laboral, el impacto en la autoeficacia y en el estado de ánimo, los tratamientos que acompañen al TDM deben estar inclinados hacia la terapia ocupacional (Schene et al., 2007).

En revisiones recientes del efecto de los antidepresivos sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes con depresión, Prado et al. (2018), reportaron que los antidepresivos tienen un moderado efecto sobre distintos dominios cognitivos (atención dividida, funcionamiento ejecutivo, memoria inmediata, velocidad de procesamiento, memoria reciente y atención sostenida). En esta misma línea, Gudayol-Ferré et al. (2021) realizaron un análisis de ecuaciones diferenciales con una muestra de 21 estudios que reportaban los efectos de los antidepresivos de segunda generación (ISRS e ISRN) sobre el funcionamiento ejecutivo. Sus resultados incorporan dos variables de importancia para la recuperación de las funciones ejecutivas en pacientes, a saber, la edad y el nivel educativo. Indicando que a mayor

edad menor recuperación de funcionamiento ejecutivo, y a mayor nivel educativo mejor recuperación cognitiva de los pacientes. Un resultado similar es el obtenido del análisis de la literatura de Dotson et al. (2020).

Bajo la opción psicofarmacológica terapéutica para el TDM, y la importancia de la mejoría clínica observada en los pacientes, es asombroso que los estudios muestren una ausencia de interés por otros factores para las elecciones de tratamiento para el TDM, como puede ser la exploración de terapias enfocadas a los aspectos cognitivos. Es decir, ¿qué otros procesos, funciones o mecanismos que soportan la conducta pueden estar alterados en el TDM, que ya no son abordados en las terapias tradicionales, ni mejorados por la farmacología?

En este sentido la evaluación cognitiva del TDM ha revelado una desintegración de los mecanismos cognitivos en estos pacientes (Roca et al., 2016). Algunos estudios involucran los procesos de memoria (Jaeger et al., 2005), atención (Porter et al., 2007; Rogers et al., 2004; Ruiz, 2009) y el funcionamiento ejecutivo como: adaptación, planeación, evaluación de sí mismo, toma de decisiones, regulación etc. (Elliott, 1998; Austin et al., 2001; Jaenger et al., 2005; Periman, 2010).

En un estudio reciente reportados por Martin et al. (2020), en los cuales una clasificación de los pacientes en cognitivamente preservados, reducidos o con daño demostraba que los efectos del tratamiento no farmacológico (de terapia de estimulación magnética transcranial) de distintos ensayos clínicos demostró que aproximadamente la mitad de los pacientes con criterios diagnósticos de TDM no presentaban síntomas objetivos de deterioro cognitivo. Sin embargo, para un 16% de los pacientes, el deterioro cognitivo podría estar relacionado con el diagnóstico de TDM. En esta línea, Liu et al. (2021) demuestran que en la mitad de los pacientes con tratamiento farmacológico se observa una remisión cognitiva.

Las investigaciones actuales proporcionan una lista de alteraciones cognitivas observadas en el TDM, pero no existe un acuerdo sobre cuál es el sustrato funcional alterado para esta psicopatología. Además, no son claras las mejorías logradas con el tratamiento farmacológico de los pacientes con TDM, ni los efectos de plasticidad cerebral logrados con el acompañamiento de la psicoterapia a través de la manipulación de la variable moderadora (p.ej. depresión monopolar/bipolar, paciente refractario/no refractario al tratamiento farmacológico. Paelecke-Habermann et al., 2005).

Lo que demuestran los estudios cognitivos sobre el TDM, es que los lóbulos frontales podrían representar un componente cerebral que está afectado en estos pacientes. Los lóbulos frontales representan un sistema de integración y secuenciación de los aspectos sensoriales, asociativos y de la conducta misma. Estos procesos (de integración y secuenciación) permiten crear un flujo temporal ordenado del pensamiento y la conducta (Miller & Cohen, 2001). Los lóbulos frontales sustentan la actividad psíquica compleja, así como la actividad intelectual y la esfera emocional y de la voluntad (Tsvetkova, 1999, Goldberg & Bougakov, 2005, Fuster, 2015; Solbakk & Løvstad, 2014). Estas funciones de los lóbulos frontales son objeto de la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas.

La evaluación neuropsicológica desempeña un papel importante para diferenciar los trastornos orgánicos de aquellos funcionales. Pueden dar una indicación específica de las redes funcionales anormales en las enfermedades psiquiátricas y proveer un enlace para la sintomatología (Clark et al., 2002) y su tratamiento. Para ello se requiere de pruebas sensibles a las alteraciones, con una validez en su construcción (Flores & Ostrosky-Solís, 2012), que permita la asociación del probable correlato neurofisiológico con el mecanismo neuropsicológico alterado que está causando la disfuncionalidad en el paciente.

La evaluación neuropsicológica de pacientes con TDM permitiría la valoración y descripción de las alteraciones cognitivas que se ven afectadas en esta psicopatología. Además, puede indicar un probable correlato neuroanatómico de estos deterioros cognitivos. Con ello, la evaluación neuropsicológica del TDM podría contribuir al descubrimiento del sustrato funcional alterado en la depresión; es decir, si es que hay sólo un componente anatómico comprometido, o si se trata de algún aspecto funcional cerebral extendido y complejo.

En la literatura contemporánea, las funciones ejecutivas han sido identificadas con las funciones psicológicas superiores propuestas por Luria. Esto a pesar de que la propuesta teórica se atribuye a Lezak (1986; véase García-Madruga et al., 2016).

La propuesta de evaluación neuropsicológica considera que, al momento de la valoración, además de las respuestas correctas e incorrectas y los síntomas directos que se pueden observar en el paciente, también se tomen en cuenta las acciones que requiere el paciente para alcanzar el objetivo de la tarea, observando las estrategias y los tipos de ayuda utilizados para lograr el propósito de cada actividad. A este nivel en la observación lo llamó Vigotsky (1982) Zona de Desarrollo Próxima. La evaluación así desarrollada permite hacer cambios en las instrucciones que se le brindan al paciente para resolver cada tarea. Además, admite la modificación de las condiciones de administración de las pruebas. Lo que es más importante, reconoce la oportunidad de brindarle al paciente las ayudas necesarias para que pueda alcanzar el objetivo a realizar de la tarea (Santana, 2010).

El objetivo de este estudio fue la comparación de las ejecuciones eficientes de la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas de pacientes con diagnóstico de TDM, otro grupo con tratamiento farmacológico y un grupo control. Se manipuló la variable moderadora de acuerdo con la remisión de síntomas con tratamiento farmacológico, evaluada a través de la escala de Hamilton.

Nuestra hipótesis es que el tratamiento farmacológico mejorará la ejecución de tareas neuropsicológicas en pacientes con diagnóstico de TDM. Sin embargo, siguiendo la literatura revisada, está mejoría no será total, porque habrá algunos dominios cognitivos, como el de la memoria a corto plazo, y de control cognitivo, como la planeación, la flexibilidad y el mantenimiento del objetivo que se continuarán afectados en los pacientes bajo tratamiento psicofarmacológico con ISRS.

2. MÉTODO

2.1 Participantes

La muestra se conformó con 21 participantes mujeres. 14 mujeres diagnosticadas con TDM por un psiquiatra, 7 sin ningún tipo de tratamiento (GSM), que sólo acudían a revisión psiquiátrica bimensual; 7 con tratamiento psicofarmacológico exclusivo de la familia de los ISRS (GCM); y 7 mujeres control (GC), que eran familiares o acompañantes de los pacientes en el centro de salud mental durante las entrevistas iniciales. Los grupos fueron pareados por edad y nivel de escolaridad (Tabla 1). Se descartaron los participantes que tuvieran historial de traumatismo craneoencefálico, adicción a algún tipo de sustancia ilícita y, en el caso del grupo control, que tuvieran antecedentes psicopatológicos, consumo de drogas ilícitas o alguna enfermedad orgánica que comprometiera su funcionamiento cerebral y conductual.

2.2 Instrumentos

1. Entrevista general para la obtención de datos demográficos y aspectos de la vida cotidiana.

2. Consentimiento informado.

3. Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) Versión de 17 preguntas (Hamilton, 1967).

4. Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Lázaro et al., 2012). Integrada por quince pruebas, evalúa distintas funciones frontales, considerando aciertos y errores, latencias, y precisión de la ejecución.

5. Compilado (Tareas de Protocolos de evaluación Neuropsicológica):

- a) Protocolo para la evaluación de la actividad intelectual en pacientes con daño cerebral (Solovieva et al., 1998). Integrada por seis subpruebas, evalúa la identificación, comprensión y comparación de imágenes, la comprensión y sentido de textos literarios, así como la expresión verbal textual, y la resolución de problemas en el plano de concreto, de imágenes y de operaciones lógico-matemáticas. Se considera aciertos, tipos de error y niveles de ayuda para la ejecución.

- b) Evaluación Neuropsicológica Breve para Adultos (Quintanar & Solovieva, 2000). Comprende siete subpruebas que evalúan el funcionamiento neuropsicológico de la memoria, la percepción espacial, inhibición y flexibilidad cognitiva, denominación de objetos y percepción auditiva. Se considera aciertos, tipos de error y niveles de ayuda para la ejecución.

- c) Evaluación Neuropsicológica en la Comprensión del Lenguaje Oral (Quintanar et al., 1999). Se integra de dos subpruebas, cada una con cuatro tareas que valoran la producción y comprensión verbal. Se considera aciertos, tipos de error y niveles de ayuda para la ejecución.

- d) Evaluación emocional exploratoria (Pelayo, 2001). Está compuesta por siete subpruebas que evalúan la memoria directa, la producción de oraciones, la percepción de imágenes, la asociación verbal, y la identificación de analogías verbales. Todos los estímulos tienen contenido

emocional. Se considera aciertos, tipos de error y niveles de ayuda para la ejecución.

2.3 Procedimientos

La muestra se recabó en el Hospital Psiquiátrico de la Ciudad de Puebla, Pue., con autorización del comité de ética local y del jefe de enseñanza hospitalaria, durante los años 2010-2012. Se formaron los grupos correspondientes. Se leyó a los pacientes el consentimiento informado y se obtuvo de ellos la autorización para participar en el estudio; se administró la historia clínica, así como la escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D). Posteriormente, se evaluaron a todos los participantes de cada grupo forma contrabalanceada, con las tareas neuropsicológicas. El tiempo total de cada evaluación de las tareas fue de aproximadamente 130 minutos, en dos sesiones de 50 minutos, y una sesión de 20-30 minutos.

2.4 Análisis de datos

Este estudio tuvo un diseño cuasi experimental de grupos intactos pareados. Las formas de respuesta de los protocolos de evaluación neuropsicológica (el compilado, instrumento 5, véase arriba) fueron calificadas nominalmente con una puntuación de 3 (correctas), 2 (incorrectas) y 1 (con ayuda). Se calificaron las respuestas de la Batería Neuropsicológica del Funcionamiento Ejecutivo y Frontal de acuerdo con el manual de la prueba (Lázaro et al., 2012). Sólo para los resultados sociodemográficos se corrió un análisis de varianza (ANOVA). Para el subgrupo de instrumentos específicos de evaluación neuropsicológica se realizó un análisis no paramétrico de muestras independientes Kruskal Wallis con un nivel de significancia de $p \leq 0.05$ para valorar las diferencias en las ejecuciones en el funcionamiento ejecutivo, regulatorio y de control entre el GSM, GCM y GC. Posteriormente se realizó un análisis cualitativo de la evaluación, para observar los tipos de ayuda, las estrategias y/o herramientas que cada participante utilizó para ejecutar las tareas neuropsicológicas.

3. RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los datos socio-demográficos de la muestra. No se observa diferencias entre ellos para la edad y la escolaridad, lo que nos indica que existió un pareamiento adecuado entre los tres grupos participantes. La escala de Hamilton reveló diferencias significativas entre los grupos de pacientes ($F(2,18) = 227.663, p = .001$), lo que nos indica la presencia de síntomas depresivos evidentes en el GSM ($M = 27.86$) y la remisión sintomatológica para el GCM ($M = 11.57$).

Para el GCM el promedio de ingesta del antidepresivo fue de 8.71 meses ($DE = 2.289$). Este periodo es mayor al tiempo promedio para comenzar a observar cambios en la sintomatología depresiva (von Wolff et al., 2013). El paciente con menor tiempo de medicamento tenía 6 meses de adherencia al tratamiento; mientras que el que de mayor tiempo llevaba 12 meses de adherencia. La adherencia era verificada cada cuatro semanas por visitas con el médico psiquiatra de la institución de salud.

Tabla 1.

Datos socio-demográficos obtenidos en la entrevista inicial y en la escala de Hamilton para la depresión

Datos socio-demográficos	Grupo						F _(2, 18)	p
	GSM (7)		GCM (7)		GC (7)			
	M	DE	M	DE	M	DE		
Edad	30.57	8.162	34.14	11.872	33.71	9.945	0.261	0.773
Escolaridad	10.86	3.338	10.43	4.353	10.57	3.101	0.025	0.975
Escala de Hamilton	27.86	2.116	11.57	2.440	4.14	1.773	227.663	0.001

3.1 Ejecución neuropsicológica de funciones ejecutivas

En las tareas neuropsicológicas de funciones ejecutivas y lóbulos frontales aplicadas, se encontraron diferencias significativas entre grupos para las siguientes subpruebas: Laberintos/Tocar, Ordenamiento Alfabético de Palabras/Ensayos, Ordenamiento Alfabético/Omisiones, Stroop B/Errores, Fluidez Verbal/Aciertos, Torre de Hanoi 2/ Movimientos, Torre de Hanoi 2/ Errores, Metamemoria Total de Palabras, Metamemoria Errores y Memoria de Trabajo Viso-Espacial asociada con la integración espacial. En los niveles logrados se observaron diferencias entre los grupos GCM y GC. Para todos los casos, la proporción de la variabilidad de los rangos indica una fuerte relación entre la reducción sintomatológica del TDM con una mejor ejecución en algunas tareas. Los resultados están resumidos en la Tabla 2.

a) Evaluación neuropsicológica complementaria

Para la tarea de la Tabla de Schultz, Tarea de Círculo Azul y la tarea de Memoria Mediatizada se observaron diferencias entre grupos. Los resultados se pueden observar en la Tabla 2.

Sin embargo, para las tareas de Clasificación de cartas y Refranes se observaron diferencias entre el GC en comparación a los grupos GCM. Los resultados se pueden observar en la Tabla 2.

b) Evaluación cualitativa

A nivel cualitativo se observaron diferencias en los niveles de ayuda que cada uno de los grupos requirió para la realización de las tareas aplicadas, así como el tiempo de realización, su ejecución y la eficacia con que se lograba el objetivo. Los tiempos de ejecución de las tareas son un indicador en la evaluación. Los resultados de este análisis se pueden observar en la Tabla 3.

Para el GSM, se observó que los pacientes utilizan estrategias que no son las adecuadas para llevar a cabo la ejecución de las tareas neuropsicológicas. Los pacientes se dan cuenta de los errores que cometen, sin embargo, perseveran en la misma forma, sin lograr corregir.

También se observaron lentificaciones considerables en sus ejecuciones y latencias marcadas. Los pacientes del GSM constantemente pierden el objetivo de lo que realizan, y requieren de motivación externa para continuar y culminar

con la tarea. No logran retener la información que se les brinda para llevar a cabo la tarea, por lo que constantemente se les tiene que repetir la instrucción.

A pesar de esto, se observó que los pacientes del GSM pueden acceder a las tareas que requieren la conservación del objetivo en la tarea de memoria, la flexibilidad para cambiar de estrategia como en la subprueba de libertinos cuando se les brinda la ayuda constante, durante toda la tarea, ya sea con comandos verbales del evaluador o bien por medio del uso de mediadores externos, como el lápiz y el papel.

Por otra parte, también se observó que los pacientes del GSM necesitan una orientación desde un plano perceptivo hasta incluir al lenguaje externo. Es decir que los pacientes del GSM requirieron del uso de símbolos, sustitutos o esquemas perceptivos, así como la escritura propia para recordar y orientarse en la tarea que realizaban en las tareas de stroop, juego de cartas y Tabla de Schultz. En casos aislados fue necesario el uso de del plano materializado, donde se utilizaron símbolos o sustitutos materiales para ejecutar con mayor eficacia la acción. Asimismo, la regulación externa por parte del evaluador jugó un papel importante en los pacientes del GSM culminaran las actividades de la evaluación neuropsicológica de las tareas de producción y comprensión verbal, así como de identificación de emociones.

En la entrevista, los pacientes del GSM se quejaron de olvidos constantes de las actividades que realizan a corto plazo, olvidan accesorios personales (llaves, cartera, celular) o situaciones importantes; continuamente dejan tareas sin culminar debido a la falta de planeación y motivación para hacerlas. También expresaron que necesitan de un tiempo excesivo para realizar y terminar las actividades diarias, tanto laborales como del hogar. Esta lentitud también se pudo observar en el pensamiento y palabra, empeorando la concentración y la actividad motora misma que se observó en tareas neuropsicológicas como la reproducción cinestésica, la repetición de palabras, y la expresión en el lenguaje denominativo y que también manifestaron afectación subjetiva de los pacientes en tareas de la vida diaria como preparar sus alimentos diarios, de elección de ropa para vestir, y de tomar decisiones para dirigirse a algún lugar como el centro de salud o el trabajo. Manifestaron también dificultades en la toma de decisiones simples, como qué hacer de comer o qué ropa vestir.

Tabla 2.

Media por grupo y resultados estadísticos de chi-cuadrada, valor de alpha (0.05) y magnitud del efecto de las tareas neuropsicológicas con diferencias entre grupos

Subprueba	Grupo			X ² gl 2	p	Magnitud del efecto	U. de Mann-Whitney		
	GSM M	GCM M	GC M				GCM	GC	
Laberintos Tocar	2.14	0.43	0	15.26	0.001	0.76	GSM	0.004	0.001
Ordenamiento Alfabético Ensayos	14.86	7.71	6	15.58	0.001	0.77	GSM	0.001	0.001
Ordenamiento Alfabético Omisiones	17.86	4.29	7.71	14.92	0.001	0.74	GSM	0.001	0.001
Stroom B	5.43	1.71	1.71	9.91	0.007	0.49	GSM	0.011	0.002
Errores Fluidez verbal	11.29	19.86	23.43	11.64	0.003	0.58	GSM	0.535	0.097
Aciertos Torre de Hanoi 2	27.86	17.86	20.29	13.28	0.001	0.66	GSM	0.001	0.002
Movimientos Torre de Hanoi 2	2	0	0.14	10.31	0.006	0.51	GSM	0.026	0.038
Errores Metamemoria Total de palabras	7.43	8.86	9	12.79	0.002	0.63	GSM	0.017	0.004
Metamemoria Errores	15.43	9.50	1	6.04	0.049	0.30	GSM	0.097	0.026
MTVE Nivel logrado	5.79	10.64	3.86	11.49	0.003	0.57	GSM	0.097	0.001
Nombres de animales	2.14	2.86	13.43	12.65	0.002	0.63	GSM	0.026	0.004
Tabla de Shultz	2.00	2.86	15.00	16.53	0.001	0.82	GSM	0.004	0.001
Círculo azul Total	1.71	2.57	13.93	17.00	0.030	0.85	GSM	0.053	0.026
Memoria mediatizada	6.29	9.57	14.00	12.11	0.002	0.60	GSM	0.001	0.004

Nota. Se observa que el GCM tiene una media menor en las subpruebas Ordenamiento alfabético omisiones, fluidez verbal, Torre de Hanoi, movimientos y errores, así como memoria de trabajo visoespacial, que los grupos GSM y GC.

Se observó, en cambio, que los pacientes del GCM utilizan estrategias adecuadas para realizar las tareas neuropsicológicas; sin embargo, a veces perdían el objetivo de lo que ejecutaban, pero por sí mismos podían retomarlo y se observó una auto-regulación.

También, en el GCM la velocidad de ejecución mejoraba conforme se iban realizando las tareas, disminuyendo las latencias. Sin embargo, el hecho de que ejecutaran con mayor velocidad no significó que lo hicieran correctamente; además, constantemente se les tenía que repetir las instrucciones de la tarea.

Los pacientes del GCM utilizaban menos mediadores externos para la realización de las tareas en comparación con el GSM, se auto-regulaban más por su lenguaje externo que por el del evaluador; y cometieron menos errores de procesamiento para cada tarea.

Se observó que la orientación que necesitaban los pacientes del GCM se basaba en el uso de su propio lenguaje para planear y orientarse, así como en la escritura de algunas consignas o estrategias que ellos mismos implementaban. Asimismo, tuvieron menor necesidad de motivación por parte del evaluador para culminar con las tareas.

En la entrevista, los pacientes del GCM refirieron una mayor activación tanto emocional como ejecutiva, indicando que podían realizar a tiempo las actividades cotidianas tanto laborales como del hogar, por lo que ya no era siempre necesaria la motivación externa brindada por parte de familiares para culminarlas. Además, comentaron que podían tomar decisiones con facilidad. Sin embargo, declararon que aún persistían las molestias para concentrarse y planificar adecuadamente.

Tabla 3.

Valores de la media, estadístico chi-cuadrada, valores del alpha (0.05) y magnitud del efecto para las diferencias entre grupos en el tiempo de ejecución

Subprueba	Grupo			-	-	-	U. de Mann-Whitney		
	GSM	GCM	GC				GCM	GC	
	M	M	M	X gl 2	p	Magnitud del efecto			
Laberintos	7.38	2.46	2.35	13.41	0.001	0.67	GSM	0.001	0.001
Resta consecutiva	4.87	2.06	1.82	13.48	0.001	0.67	GSM	0.165	0.097
Clasificación de cartas	9.29	9.15	5.65	9.78	0.008	0.48	GSM	0.620	0.026
Stroop A	2.15	1.39	0.94	11.42	0.003	0.57	GSM	0.053	0.001
Stroop B	2.14	1.02	1.09	12.56	0.002	0.62	GSM	0.001	0.004
Refranes	2.60	2.51	1.49	11.00	0.004	0.55	GSM	0.535	0.002
Torre de Hanoi 1	1.65	1.02	0.77	6.14	0.046	0.37	GSM	0.038	0.038
Torre de Hanoi 2	2.84	1.36	1.38	7.73	0.021	0.38	GSM	0.053	0.004

Nota. Para todas las subpruebas se presenta la media de tiempo de ejecución por grupo. Las pruebas post hoc entre grupos arrojan diferencias que favor de los grupos GC y GCM en comparación con el GSM. Para las tareas de Clasificación de cartas y Refranes, sin embargo, no se observan diferencias entre los grupos de pacientes.

4. DISCUSIÓN

El propósito de esta investigación fue identificar las diferencias en el funcionamiento neuropsicológico de los lóbulos frontales entre pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor con (GCM) y sin tratamiento farmacológico (GSM) y un grupo control (GC).

Nuestros resultados sugieren que sí existen diferencias importantes entre los grupos de estudio. De manera general, los grupos de pacientes tienen más errores y mayor tiempo de ejecución que los sujetos controles para todas las tareas de nuestro estudio. Sin embargo, entre los grupos de pacientes se observaron también diferencias en la ejecución de tareas, porque en algunas subpruebas de lenguaje expresivo, memoria verbal, y planeación. Los pacientes con tratamiento psicofarmacológico tuvieron mejores resultados que los pacientes sin tratamiento psicofarmacológico. Estos resultados podrían significar que el tratamiento farmacológico sí logra mejorar distintas funciones neuropsicológicas de los pacientes con trastorno depresivo mayor, así y como ha sido reportado en estudios anteriores (Chakrabarty et al., 2016; Prado et al., 2018; Liu et al., 2021).

Las diferencias entre los grupos de pacientes se reflejaron en la comisión de menores errores y la disminución del tiempo de ejecución. Sin embargo, para la ejecución de algunas tareas, como el ordenamiento alfabético de palabras no es suficiente con llegar al objetivo en el menor número de ensayos, sino que también es importante tomar en cuenta las omisiones que se registran en cada uno de los intentos. En este caso, los resultados del presente estudio sugieren que los pacientes del GSM cometen más errores de omisión de

palabras en comparación con el GCM y el GC. Este resultado podría explicarse por una posible falta de estrategias adecuadas para evocar la información, lo que podría clasificar a nuestros pacientes con daño cognitivo, siguiendo la clasificación de Martin et al. (2020).

En cambio, en las tareas que requieren una rapidez al inicio, como es la tarea Stroop B, los pacientes del GSM tuvieron más errores que los otros grupos. Este resultado podría interpretarse por la intrusión de estrategias no adecuadas, la falta de capacidad para tomar decisiones asociada con mayores latencias de inicio.

Otras funciones en donde se observó un menor rendimiento por parte de los pacientes del GSM en comparación con los otros grupos fueron; en la fluidez verbal, evaluada por medio de la evocación de elementos de un campo semántico (animales, por ejemplo), y en la metamemoria, la cual implica la capacidad de reconocer sus propias capacidades. Los pacientes del GSM tuvieron un mayor número de errores por perseveración y contaminación en estas pruebas. Con base a las observaciones cualitativas que se hicieron en el presente estudio, lo anterior podría estar relacionado con una falta de estrategia para la evocación de los campos semánticos por parte del GSM.

Por otro lado, la planeación para efectuar una acción antes de realizarla se ve afectada en el GSM. En el componente atencional, los pacientes del GSM pierden el objetivo y omiten pasos o no terminan las tareas, lo que podría significar que su nivel atencional está comprometido. Y lo mismo sucede con la memoria de trabajo, lo que muestra que los pacientes del GSM son incapaces de utilizar estrategias (uso de mediatizadores, por ejemplo) adecuadas

para evocar la información, que coincide con una falta de control cognitivo en pacientes con síntomas depresivos (Dotson et al., 2020).

En conjunto los resultados de nuestro estudio sugieren alteraciones en algunas funciones neuropsicológicas de los lóbulos frontales en pacientes con trastorno depresivo mayor sin tratamiento farmacológico, confirmando los resultados reportados en estudios previos (Bannour et al., 2013; Liu et al., 2021; Martín et al., 2020). En cambio, los pacientes con trastorno depresivo mayor que reciben tratamiento farmacológico tienen una mejor ejecución. No en todas las funciones neuropsicológicas se observan estas diferencias entre los grupos de pacientes, ya que en algunas de las tareas aplicadas ejecutaron de manera similar a como lo hizo el grupo de pacientes sin medicamento (GSM). Concretamente, las tareas donde no se observaron diferencias entre los grupos de pacientes fueron en la comprensión del sentido figurado, la abstracción, la flexibilidad mental y el procesamiento riesgo beneficio. Lo que podría significar que el tratamiento farmacológico puede mejorar el rendimiento de funcionamiento ejecutivo en pacientes con TDM, pero no logra un restablecimiento total, ya que el nivel de ejecución de las pruebas alcanzado no fue similar al grupo control. Este hallazgo no ha sido del todo explorado en la literatura especializada.

La precisión para ejecutar algunas tareas también se vio beneficiada con el tratamiento farmacológico. Estos nos indican que los pacientes del GCM llegan a ejecutar tan rápido como lo hace el GC. Sin embargo, es importante comentar que esto no fue un indicador de que la ejecución del GCM fuera siempre correcta o que alcanzara el objetivo. Lo que podría sugerir que el medicamento ayuda a disminuir las latencias para realizar las actividades del paciente con depresión activando su nivel de alerta, pero no siempre ayuda a una ejecución precisa. Esto podría ser explicado por la complejidad cognitiva que muchas de las tareas, porque no dependen sólo de una pronta respuesta para alcanzar su objetivo, sino que precisan de la organización y planeación para su apropiada ejecución. Es nuestro punto de vista que el control cognitivo sigue afectado en los pacientes bajo tratamiento psicofarmacológico con antidepresivos (Dotson et al., 2020; Liu et al., 2021).

Existen gran cantidad de investigaciones que sugieren un deterioro neuropsicológico de las funciones ejecutivas en los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (Goodale et al., 2007; Liu et al., 2021; Martin et al., 2020; Prado et al., 2018; Sadek et al., 2000; Rogers et al., 2004; Wayne & Drevets, 2002). Sin embargo, son pocos los que tratan sobre la recuperación del funcionamiento ejecutivo bajo algún tratamiento psicofarmacológico (Battista et al., 2002; Constant et al., 2005; Dotson et al., 2020; Liu et al., 2021; Merens et al., 2006).

Algunos estudios reportan mejorías neuropsicológicas en el TDM después de 3 meses de tratamiento psicofarmacológico, mientras que otros reportan estas mejorías hasta los seis meses de ingesta. Pero la mayoría concuerda que el mejoramiento neuropsicológico se presenta a medida que disminuye la sintomatología depresiva, sobre todo si estos tratamientos son de larga duración (Battista et al., 2002; Liu et al., 2020).

Nuestra investigación se une a los pocos estudios que comparan grupos de depresión con y sin antidepresivos de la familia de los ISRS para la depresión. En otros estudios se ha sugerido sugieren que el deterioro neuropsicológico del paciente depresivo se reduce con medicamentos como: paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, escitalopram y sertralina (Liu et al., 2021; Prado et al., 2018). No obstante, varios de los estudios se realizaron sin implementar un grupo control para tener una comparación con la normalidad, además de que la mayoría se realizaron comparando dos o tres fármacos de la misma familia (Battista et al., 2002) o bien, con un solo psicofármaco (Wroolie et al., 2006). Nuestro estudio sugiere que las diferencias entre grupos de depresión con y sin antidepresivos de la familia ISRS, no se observan en funciones como la abstracción, la flexibilidad mental, la comprensión del sentido figurado. Lo cual abre una posibilidad para nuevos estudios.

La mejoría sintomática de los pacientes tratados farmacológicamente los cambiaría de diagnóstico hacia la distimia, de acuerdo con los criterios de DSM 5 (APA, 2013). Esta condición, aunque deseable, no evita el mal funcionamiento de los pacientes con diagnóstico inicial de TDM. En este sentido, la complementación de terapias alternativas que ayuden a mejorar estas capacidades cognitivas es deseable. Algunos estudios han intentado terapias con bloqueadores selectivos de la noradrenalina para mejorar las capacidades mnésicas de los pacientes con diagnóstico de TDM (Kuffel et al., 2013), con estimulación magnética transcraneal (Bajbouj et al., 2017; Dotson et al., 2020).

Sin embargo, con base en las afectaciones de funcionamiento ejecutivo residuales en los pacientes bajo tratamiento farmacológico de esta investigación, como lo son la comprensión del sentido figurado, la abstracción y la flexibilidad mental, así como el cálculo de riesgo-beneficio, sería recomendable que las terapias alternativas que acompañen al TDM incluyeran estos aspectos. Por ejemplo, en nuestro estudio, el uso del lenguaje como mediador de la actividad ejecutada en las subpruebas neuropsicológicas benefició a los pacientes para terminar la prueba desarrollada. También, la corrección verbal (flexibilidad externa) permitió que los pacientes ejecutaran mejor en subpruebas como la torre de Hanoi, la prueba de cartas y los laberintos.

La terapia neuropsicológica, en la que el terapeuta desarrolla una función de guía ejecutivo a través de mediadores verbales o marcadores a través de signos, podrían beneficiar a los pacientes para establecer medios externos que los guíen en el desarrollo de actividades tanto cognitivas como de la vida diaria. Del mismo modo, la terapia cognitivo-conductual con el uso de mediadores externos, como el uso planes por escrito y horarios de ejecución pueden beneficiar las actividades de la vida diaria de los pacientes con trastorno depresivo mayor.

5. CONCLUSIONES

Nuestra investigación tuvo por objetivo identificar y comparar las diferencias en el funcionamiento ejecutivo de pacientes diagnosticados con TDM con y sin tratamiento psicofarmacológico. Los resultados demuestran que los

pacientes que llevan un tratamiento psicofarmacológico muestran un mejor nivel en el funcionamiento neuropsicológico que los pacientes con depresión mayor sin tratamiento médico. Sin embargo, en funciones de abstracción, sentido figurado y toma de decisiones, los pacientes con tratamiento psicofarmacológico no demuestran mejorías, comparados con los pacientes sin tratamiento psicofarmacológico.

Por otro lado, se debe tomar en cuenta que cada paciente es diferente uno del otro en su actividad cotidiana y psicológica, a pesar de presentar el mismo diagnóstico y tratamiento farmacológico. Nuestra investigación también entrevistó a los pacientes para evaluar la percepción subjetiva de sus dificultades en tareas de la vida diaria. Los problemas de control cognitivo, como el mantenimiento del objetivo, los olvidos durante las tareas, la dificultad para tomar decisiones entre otros se relaciona con la falta de control cognitivo. Por lo que se puede sugerir implementar el tratamiento psicoterapéutico y/o neuropsicológico pensado en la actividad cognitiva, de hábitos consolidados en el trabajo, en la casa, y en el entrenamiento de las funciones ejecutivas de cada paciente, para que los resultados farmacológicos se vean beneficiados.

El estudio presentó algunas limitaciones que deben ser consideradas para futuras investigaciones. Hubo algunos aspectos que pudieron repercutir en los resultados como: los episodios depresivos previos presentados al último diagnosticado, así como la muestra pequeña capturada para cada uno de los grupos. Otro factor que pudo afectar es el posible rasgo de ansiedad que algunos de los participantes presentaban.

Sin embargo, es importante resaltar que dentro de esta investigación se consideró tener una muestra fiable a pesar de ser pequeña, que empatara con los datos sociodemográficos en cada uno de los grupos, así como una remisión de la sintomatología en el GCM para poderlo considerar dentro de los criterios de inclusión. Aunado a esto se consideró un tratamiento psicofarmacológico de larga duración (mayor a los 6 meses) para obtener resultados más confiables.

Otra ventaja de nuestra investigación es que tomó en cuenta la ejecución propia del paciente para la comparación de los resultados, así como la combinación de los análisis cualitativo y cuantitativo, donde los niveles de ayuda fueron la base clave para la evaluación neuropsicológica en cada uno de los pacientes.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Austin, M. P., Mitchell, P. & Goowin G. M. (2001). Cognitive deficits in depression. *Journal of Psychiatry*, 178, 200-208.
- Bajbouj, M., Aust, S., Spies, J., Herrera-Melendez, A. L., Mayer, S. V., Peters, M., Plewnia, C., Fallgatter, A.J., Frase, L., Normann, C., Behler, N., Wulf, L., Brakemeier, E.L., & Padberg F. (2017). PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder—study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(8), 797-808. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0859-x>
- Bannour, A.S., Mtiraoui, A., Brahem, A., Ben Romdhane, A., Ben Nasr, S., ElKissi, Y., & Ben Hadj Ali, B. (2013). Neuropsychological Performance in Remitted Major Depressive Disorder Patients: A Case-Control Study. *J Depress Anxiety*, 2, 1-6. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000136>
- Cassano, G. B., Puca, F., Scapicchio, P. L., & Trabucchi, M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(5), 396-402.
- Chakrabarty, T., Hadjipavlou, G., & Lam, R. W. (2016). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: assessment, impact, and management. *Focus*, 14(2), 194-206. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20150043>
- Clark, L., Iversen, D. & Goowin, G. (2002). Sustained attention in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 180, 313-319.
- Clevenger, S. S., Malhotra, D., Dang, J., Vanle, B., & IsHak, W. W. (2018). The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(1), 49-58. <https://doi.org/10.1177/2045125317737264>
- Constant, E., Adam, S., Gillain, B., Seron, X., Bruyer, R. & Seghers, A. (2005). Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression and Anxiety*, 21, 78-89. <https://doi.org/10.1002/da.20060>
- Dotson, V. M., McClintock, S. M., Verhaeghen, P., Kim, J. U., Draheim, A. A., Syzmkowicz, S. M., Gradone, A. M., Bogoian, H. R., & Wit, L. (2020). Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, 30(4), 461-476. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09436-6>
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 447-454.
- Flores, J. & Ostrosky, F. (2012). *Desarrollo neuropsicológico de los lóbulos frontales y funciones ejecutivas*. Manual Moderno.
- Flores, J. & Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de los lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8, 47-58.
- Fuster, J. (2015). *The prefrontal cortex*. Academic Press.
- García-Madruga, J. A., Gómez-Veiga, I., & Vila, J. Ó. (2016). Executive functions and the improvement of thinking abilities: The intervention in reading comprehension. *Frontiers in psychology*, 7, 58. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00058>
- Goldberg, E., & Bougakov, D. (2005). Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatric Clinics*, 28(3), 567-580. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.05.005>
- Goodale, P. (2007). Síntomas cognitivos de la depresión. *Revista de Toxicomanías*, 50, 13-15.
- Gudayol-Ferré, E., Guardia-Olmos, J., & Peró-Cebollero, M. (2015). Effects of remission speed and improvement of cognitive functions of depressed patients. *Psychiatry research*, 226(1), 103-112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.079>
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6, 278-296.
- Health Quality Ontario. (2017). Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. *Ontario health technology assessment series*, 17(15), 1-167.

- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 145 (1), 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.011>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Paulus, M.P., Kunovac, J.L., Leon, A.C., Mueller, T.I., Rice, J.A., & Keller, M.B. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of general psychiatry*, 55(8), 694-700. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.55.8.694>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Zeller, P. J., Paulus, M., Leon, A. C., Maser, J. D., Endicott, J., Coryell, W., Kunovac, J.L., Mueller, T.I., Rice, J.P., & Keller, M.B. (2000). Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*, 57(4), 375-380. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.57.4.375>
- Kessler, R. C. (2012). The costs of depression. *Psychiatric Clinics*, 35(1), 1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2011.11.005>
- Kuffel, A., Eikelmann, S., Terfehr, K., Mau, G., Kuehl, L. K., Otte, C., Löwe, B., Spitzer, C., & Wingenfeld, K. (2014). Noradrenergic blockade and memory in patients with major depression and healthy participants. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 86-90.
- Lázaro, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales-2*. Manual Moderno.
- Liu, L., Lv, X., Zhou, S., Liu, Q., Wang, J., Tian, H., Zhang, K., Wei, J., Wang, C., Chen, Q., Zhu, G., Wang, X., Zhang, N., Huang, Y., Si, T., & Yu, X. (2021). The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cognitive impairment in patients with depression: A prospective, multicenter, observational study. *Journal of psychiatric research*, 141, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.020>
- Martin, D. M., Wollny-Huttarsch, D., Nikolin, S., McClintock, S. M., Alonzo, A., Lisanby, S. H., & Loo, C. K. (2020). Neurocognitive subgroups in major depressive disorder. *Neuropsychology*, 34(6), 726-734. <https://doi.org/10.1037/neu0000626>
- Merens, W., Booij, L., & Van der Does, A. W. (2008). Residual cognitive impairments in remitted depressed patients. *Depression and Anxiety*, 25(6), e27-e36. <https://doi.org/10.1002/da.20391>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.
- O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *European journal of pharmacology*, 753, 32-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.046>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2004) *Invertir en salud mental* (Itzhac Levac, trad.). Ginebra: autor.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, C. D., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J. & Lepow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of affective disorders*, 89, 125-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.09.006>
- Pelayo, H. (2001). *Evaluación emocional exploratoria*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Periman, S. & Pelphrey, K. (2010). Regulatory brain development: balancing emotion and cognition. *Social Neuroscience*, 5, 533-542. <https://doi.org/10.1080/17470911003683219>
- Porter, R. J., Bourke, C. & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 115-128. <https://doi.org/10.1080/00048670601109881>
- Prado, C. E., Watt, S., & Crowe, S. F. (2018). A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychology review*, 28(1), 32-72. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9369-5>
- Quintanar, L. & Solovieva, Y. (2000). *Evaluación neuropsicológica breve para adultos*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Quintanar, L., Solovieva, Y., & Linares, O. (1999). *Evaluación neuropsicológica en la comprensión del lenguaje oral*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Roca, M., Vives, M., & Gili, M. (2016). Funciones ejecutivas en la depresión. *Psiquiatría Biológica*, 23, 23-28. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(17\)30050-7](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(17)30050-7)
- Rogers, M. A., Kasai, K. & Koji, M. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, 50, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.05.003>
- Ruiz, A. (2009). Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con depresión mayor. *Neurol Colomb*, 25, 75-83.
- Sadek, N. y Nemeroff, M. (2000). Actualización de la neurobiología de la depresión. *Revista de Psiquiatría de Uruguay*, 64, 462-485.
- Saloheimo, H. P., Markowitz, J., Saloheimo, T. H., Laitinen, J. J., Sundell, J., Huttunen, M. O., Aro, A. T., Mikkonen, T.N., & Katila, H. O. (2016). Psychotherapy effectiveness for major depression: a randomized trial in a Finnish community. *BMC psychiatry*, 16(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0838-1>
- Santana, R. (2010). *Objetividad y subjetividad en la evaluación neuropsicológica*. Buho, c. X a.
- Schene, A. H., Koeter, M. W., Kikkert, M. J., Swinkels, J. A., & McCrone, P. (2007). Adjuvant occupational therapy for work-related major depression works: randomized trial including economic evaluation. *Psychological medicine*, 37(3), 351-362. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009366>
- Solbakk, A. K., & Løvstad, M. (2014). Effects of focal prefrontal cortex lesions on electrophysiological indices of executive attention and action control. *Scandinavian journal of psychology*, 55(3), 233-243. <https://doi.org/10.1111/sjop.12106>
- Solovieva, Y., Chavez, M. y Rentería, F. (1998). *Protocolo para la evaluación intelectual*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Tsvetkova, L. (1999). *Neuropsicología del intelecto*. Facultad de Psicología, UAEM.
- Vigotsky, L. (1982). *Obras Escogidas* [tomo ii]. Pedagógica.
- von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 144(1-2), 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.007>
- Wagner, F., Gonzalez, C., Sánchez, S., García, C. & Gallo, J. (2012). Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*. 35, 3-11.
- Wayne, C. & Drevest, M. (2002). Estudios de neuroimagen sobre la depresión mayor. En Morihisa, J. *Avances de Neuroimagen*. Ars Médica.
- World Health Organization [WHO]. (2017). *Depression and other common mental disorder. Global Health estimates*.

Recuperado de:

http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

World Health Organization [WHO]. (2018). *International classification diseases: 11th revision*. Recuperado de: <https://icd.who.int>

Wroolie, T., Katherine, E., Williams, J., Zappert, L., Shelton, S., Heather, A., Kenna, M., Raynolds, M., & Rasgon, N. (2006). Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 361-366. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000227699.26375.f8>