

e-book

Depresión y cognición

SILVANA PUJOL



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

LINEA ANTIDEPRESIVOS

Lepetit
SINCE 1868

CON BIOEQUIVALENCIA FDA



MADE IN CANADA



DIMENA

SERTRALINA 50 y 100 mg

Elevopram

ESCITALOPRAM 10 y 20 mg

MIXEGAN

PAROXETINA 20 mg

EUFOTINA

MIRTAZAPINA 30 mg

PAMI IOMA



BONOS
PAP



Silvana Pujol

Dra. en Ciencias Médicas, UNLP.

Profesora titular de la cátedra de Psiquiatría, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

Docente responsable del módulo Urgencias Psiquiátricas en PFO, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

Directora del Proyecto de Extensión Universitaria "Taller de Parkinson", Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

ÍNDICE

Introducción	5
Historia de la enfermedad depresiva	7
Hacia la evolución de un nuevo concepto: las redes	9
Epidemiología	13
Causas	17
Cuadro clínico	25
Espectro de los trastornos del humor	27
La cognición	29
Referencias bibliográficas	43

INTRODUCCIÓN

“Mi depresión se había ido adueñando de mí mismo del mismo modo que aquella enredadera había invadido al roble...en la peor etapa de aquel proceso pasé por estados de ánimo que yo sabía que no eran míos: pertenecían a la depresión tal como las hojas de las ramas más altas del roble pertenecían a la enredadera. Cuando intenté pensar con claridad acerca de ello sentí que mi mente se hallaba aprisionada y no podía expandirse en ninguna dirección. Sabía que el sol seguía saliendo y poniéndose, pero su luz prácticamente no me llegaba”.

“El demonio de la depresión”, Andrew Solomon.

Las personas que tienen depresión consultan principalmente por síntomas como falta de voluntad, anergia, astenia, dolores y problemas del sueño, muchas veces ni siquiera por humor depresivo.

Las alteraciones cognitivas casi siempre están presentes, pero aparecen entre los síntomas solo cuando el médico pregunte por ellas. Con frecuencia hay dificultad para concentrarse y tomar decisiones. Los problemas de concentración, de memoria y la indecisión pueden afectar enormemente el funcionamiento laboral, aún después de haber remitido los otros síntomas. En trabajadores administrativos, por ejemplo, el deterioro en el funcionamiento muchas veces no es valorado apropiadamente, sino considerado un defecto del trabajador.

Los déficits en la cognición desempeñan un papel importante en el deterioro funcional, ya sea en el trabajo o en el hogar. En particular la disfunción ejecutiva afecta considerablemente la calidad de vida y la funcionalidad ya que controlan muchos aspectos de la vida, como la resolución de problemas y la toma de decisiones. También afectan la capacidad de afrontar situaciones, con lo que es más difícil cumplir un tratamiento y, por ende, aumenta el riesgo de recaída (Lam Raymond, 2021). Por lo tanto, las fallas cognitivas y su implicancia en el funcionamiento cotidiano y en la evolu-

ción de la enfermedad hacen que sea tan necesario reconocerlas en la consulta cotidiana (Suárez Richards, 2004; Arboleda Florez et al., 2009).

Hay cinco áreas principales en las que las personas experimentan los síntomas cognitivos en la depresión:

1. Memoria.
2. Atención.
3. Habilidades psicomotoras.
4. Velocidad de pensamiento.
5. Toma de decisiones.



HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DEPRESIVA

La enfermedad depresiva existió probablemente desde los orígenes de la humanidad. Hay referencias de ello en la literatura y en escritos filosóficos desde la antigüedad, y era abordada de manera religiosa o médica, con argumentos que mezclaban orígenes psicológicos y místicos. El término “depresión” ha estado en uso en la psiquiatría por sólo 150 años. Antes de 1800, sólo unos pocos elementos de la depresión moderna eran parte del concepto de “melancolía”. La melancolía clásica era una locura de unos pocos, que se presentaba con síntomas “psicóticos”, como la define la terminología actual.

Pero, la depresión del humano moderno es un concepto mucho más amplio que incluye alteraciones del bienestar y de la capacidad de trabajo. Con el advenimiento de la psiquiatría como disciplina médica, los síndromes depresivos se integraron en las clasificaciones de los trastornos mentales. Esto es todavía un testimonio del hecho de que el concepto de enfermedad, y sobre todo enfermedad psiquiátrica, cambian rápida y distintivamente en los diversos períodos históricos.



**En Argentina
 existe sólo 1 quetiapina
 con bioequivalencia**  **FDA**
 U.S. Food and Drug Administration



Kenantis

LA QUETIAPINA DE LEPETIT





HACIA LA EVOLUCIÓN DE UN NUEVO CONCEPTO: LAS REDES

El reto en los años venideros probablemente será entender cómo las primeras expresiones psicopatológicas forman parte de un circuito dinámico de síntomas que interactúan entre sí y que gradualmente se diferencian en síndromes clínicos más específicos que, en gran parte, se encuentran solapados. Se podría así llegar a una forma de comprensión de las alteraciones del psiquismo integrando la lista de la psicopatología descriptiva, fenomenológica e interpretativa.

Los modelos tradicionales (tanto categoriales como dimensionales) tienen una gama de limitaciones entre los que se destaca la falta de explicación adecuada para las altas tasas de comorbilidad (Goldberg, 2015), así como la diversidad de presentaciones clínicas (Nuijten et al., 2016). Tampoco explican adecuadamente las interacciones directas entre los síntomas y ofrecen un apoyo deficiente para la identificación de mecanismos etiopatogénicos.

La teoría de redes de los trastornos mentales considera a los síntomas como fines en sí mismos y no como manifestaciones subyacentes. Las relaciones entre los síntomas se observan en las personas a lo largo del tiempo y al examinar sus cursos temporales se pueden hacer inferencias sobre el efecto causal que un síntoma tiene sobre otro. Se puede observar, por ejemplo, que la presencia de insomnio provoca la aparición tardía de fatiga.

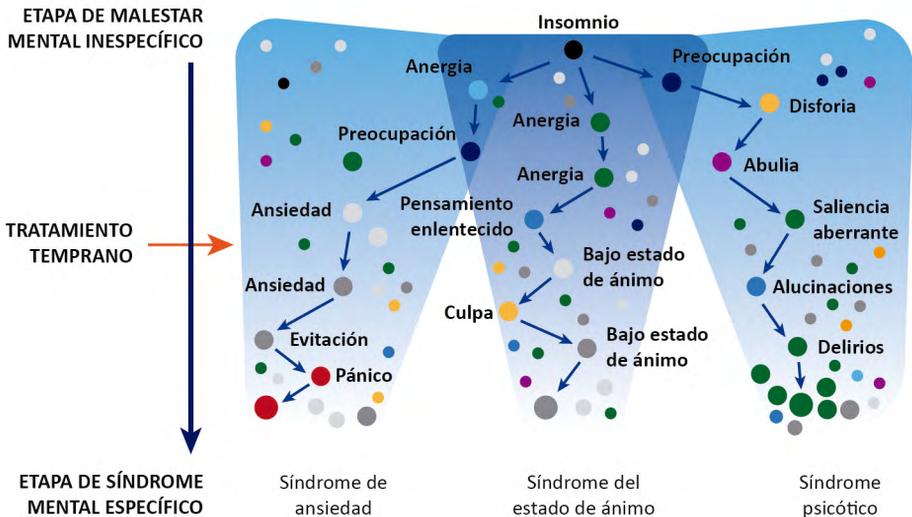
Si bien los síntomas se agrupan en patrones que no son aleatorios, no se agrupan de una manera que respalde los actuales criterios de diagnóstico. Los síntomas relacionados con el estado de ánimo se agrupan con los

síntomas relacionados con la ansiedad, y su categorización, por ejemplo, en el trastorno depresivo mayor (TDM) y en el trastorno de ansiedad social es artificial y no un reflejo de categorías naturales (Davey, 2024).

Desde 2008 en adelante, la teoría de redes de trastornos mentales ha recibido una mayor atención como propuesta de un modelo alternativo que pueda superar las limitaciones nosológicas persistentes aún hoy (Borsboom, 2008; Cramer et al., 2010).

En lugar de asumir que los síntomas son los efectos de una dimensión latente (psicológica, genética, neurofisiológica o de otro tipo) de los trastornos mentales, esta perspectiva teoriza que los trastornos mentales emergen de una compleja red de interacciones causales entre los síntomas (*ver Figura 1*). En lugar de reducirse solo a una base biológica, los trastornos mentales presentan factores biológicos y psicológicos que están profundamente entrelazados en su retroalimentación. Esto podría decir que ni los niveles psicológico ni biológico pueden reclamar una prioridad causal o explicativa, y que es necesaria una estrategia de investigación holística para avanzar en el estudio de los trastornos mentales (Borsboom et al., 2018).

Figura 1. Circuitos causales de síntomas



Los síndromes psiquiátricos (ansiedad, depresión y psicosis) surgen como conjuntos de síntomas (diferentes colores representan diferentes síntomas, los diferentes tamaños son diferentes niveles de gravedad) y se conectan en una secuencia de relaciones causales (indicadas por flechas entre los síntomas, representado en los tres ejemplos), lo que resulta en la diferenciación gradual de estados no específicos de angustia mental temprana a síndromes diagnosticables de ansiedad, depresión y psicosis. La prevención de la secuencia de los impactos causales en el circuito de los síntomas puede prevenir la diferenciación en los síndromes mentales diagnosticables. Los nodos (círculos) representan síntomas y los bordes (líneas) que conectan los nodos representan las múltiples interacciones que constituyen la estructura causal, el origen de los trastornos mentales; últimamente se ha aplicado el modelo de redes a los estados de ánimo, actitudes y problemas en el ámbito de la psicología (Borsboom, 2017).

En este marco, se entiende que las variables psicológicas se afectan directamente entre sí en lugar de ser causadas por una entidad “latente” (el trastorno, aparentemente inactivo) no observada (Epskamp & Fried, 2018). Sobre esta base, se conjetura que en un estado asintomático la estructura permanece inactiva, pero si algunos síntomas se activan, p. ej. por eventos externos, esto causa un efecto de cascada que se propaga a través de la red y activa otros síntomas con los que están conectados.

A medida que la activación de los síntomas se propaga siguiendo las rutas definidas por la estructura de las interacciones entre ellos, los síntomas se conectan cada vez más, hasta que el sistema pasa a ser un estado de trastorno en el que la red fuertemente conectada de síntomas se sostiene, incluso en ausencia del evento de la activación original.

La perspectiva de redes en la psicopatología comienza asumiendo que los síntomas (p. ej., problemas para dormir, fatiga y problemas de concentración) causan otros síntomas. Así es que después de un largo período de tiempo durante el cual una persona está sufriendo de insomnio, no es de extrañar que esta persona comience a experimentar fatiga: insomnio → fatiga. Posteriormente, si la fatiga es más duradera, podría desarrollar problemas de concentración: fatiga → problemas de concentración.

Las personas que presentan los nodos (síntomas) de la estructura de redes conectados fuertemente entre sí pueden, ante la aparición de algún síntoma por cualquier motivo (psicológico, biológico o social), desencadenar un patrón de síntomas interconectados que se retroalimenten y perduren en el tiempo convirtiéndose en un trastorno. Por ejemplo, en una situación de duelo aparece un patrón de síntomas similares a la depresión, pero si estos síntomas (nodos de la red) no se retroalimentan por debilidad de los vínculos (puentes) entre ellos, el síndrome se autolimita en el tiempo, en tanto que cuando los puentes son demasiado fuertes la retroalimentación se puede sostener y transformar esa condición normal (duelo) en un estado patológico (depresión).

Según la teoría de redes, las enfermedades no responderían a un trastorno subyacente sino a una compleja interacción dinámica entre síntomas. Esto podría traer nuevas aproximaciones terapéuticas sumamente interesantes e innovadoras en la forma de plantearlas. Se orientaría la terapéutica en función del vínculo que presentan entre sí los síntomas. Tratando un síntoma, mejorarían luego los demás, siempre y cuando se presenten en redes de fuerte conexión entre ellos. Así, se propone que la interacción entre los síntomas constituye la esencia de la enfermedad. Podría ser un nuevo paradigma (tratamientos basados en cada persona según la interacción de síntomas) que ayudaría a optimizar las terapéuticas vigentes y crear otras nuevas (Schumacher et al., 2023).

Otro modelo, no excluyente con el de redes, es el de *cerebro predictivo*.

El procesamiento predictivo sugiere que el principal modo de operación del cerebro es generar predicciones sobre la forma sensorial del mundo a medida que actuamos sobre él.

El cerebro predice las señales sensoriales que recibirá, que compara con las señales reales, creando un “error de predicción” que es la diferencia entre ellas. Los modelos del cerebro deben coincidir lo más posible con las señales sensoriales entrantes (sus modelos deben representar el mundo con precisión) y, para ello, el cerebro minimiza los errores de predicción.

El aumento de la incertidumbre entre lo que se predice y lo que es real y la ponderación de los errores de predicción interoceptiva se asocian con síntomas relacionados con la ansiedad que surgen de la reactividad autonómica, junto con la sensibilidad al dolor, los síntomas gastrointestinales y la fatiga. La relación con la fatiga y el sueño se rompe en la depresión: o la fatiga no conduce a un sueño reparador (hay insomnio) o el sueño excesivo no resuelve la fatiga.

El patrón de síntomas variará según cómo se alteren los modelos predictivos y proporciona un marco para comprender cómo los patrones sintomáticos pueden ser tan diversos. Si bien los síntomas pueden variar, el mal funcionamiento social es omnipresente. Desde esta perspectiva, la depresión puede verse como un trastorno de la alostasis, como una incapacidad para gestionar el cuerpo en aras de su adaptación al entorno social.

Así, la depresión se genera por una condición de déficit cognitivo y conductual. La depresión como capacidad de reducción de energías, puede reflejar una respuesta adaptativa ante la percepción de amenazas de experiencias sociales negativas y la incapacidad para minimizar la incertidumbre en la ponderación de los errores de predicción (Badcock et al., 2017). Así, el cerebro lograría “aliviar” la hiperreactividad autonómica que tal amenaza genera.



EPIDEMIOLOGÍA

La depresión es una enfermedad crónica y frecuente en la mayoría de las sociedades del mundo. Además, los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) tienen mayores riesgos de desarrollar enfermedades cardiovasculares y también aumento de la morbilidad y la mortalidad por cualquier condición médica.

Se estima que el 5 % de los adultos en todo el mundo sufre de depresión cada año; sin embargo, sigue siendo una crisis de salud global desatendida, que tiene su aparición más frecuente en los jóvenes (Hermann et al., 2022).

Se considera que más de 300 millones de personas en el mundo sufren de depresión, y por ello la OMS considera que es el factor más importante que contribuye a la discapacidad global, y es un aspecto muy preocupante que los adolescentes con depresión tienen 30 veces más posibilidades de suicidarse (Stringaris, 2017). Se observa el incremento de suicidios en los últimos años entre gente joven. En 2011, en Argentina, el suicidio fue la segunda causa de muerte más frecuente entre los 15 y 29 años y la tercera entre los 30 y 34 años (Dirección de Estadísticas e Información de Salud, 2014).

En los países de ingresos altos, aproximadamente la mitad de las personas que sufren de depresión no son diagnosticadas ni tratadas, y esto aumenta al 80-90 % en los países de ingresos bajos y medianos. La pandemia de COVID-19 ha creado desafíos adicionales, ya que el aislamiento social, el duelo, la incertidumbre, las dificultades y el acceso limitado a la atención médica afectaron gravemente la salud mental de millones de personas. Entre el 70 % y el 80 % de las personas que mueren por suicidio

en países de ingresos altos, y alrededor de la mitad de las personas en países de ingresos bajos y medianos, padecen enfermedades mentales, de las cuales la depresión es la causa más común. La depresión también tiene un costo social y económico enorme y poco reconocido en las personas, las familias, las comunidades y los países. Incluso antes de la pandemia de COVID-19, la pérdida de productividad económica vinculada a la depresión le costó a la economía mundial un estimado de 1 billón de dólares estadounidenses al año.

Un informe de la OMS predijo que el TDM se convertirá en la principal causa de discapacidad en el mundo para 2030 (Liu et al., 2020). Es la cuarta enfermedad causante de problemas de salud y la segunda causa principal de carga general de enfermedad calculada para todas las edades, es decir, el 4,3 % de los años ajustados por discapacidad (años de vida vividos más perdidos por discapacidad). La prevalencia de por vida de la depresión en la población adulta está entre el 15 % y el 25 %, mientras que la prevalencia puntual en una comunidad varía entre el 5 % y el 9 % para las mujeres y entre el 2 % y el 3 % para los hombres.

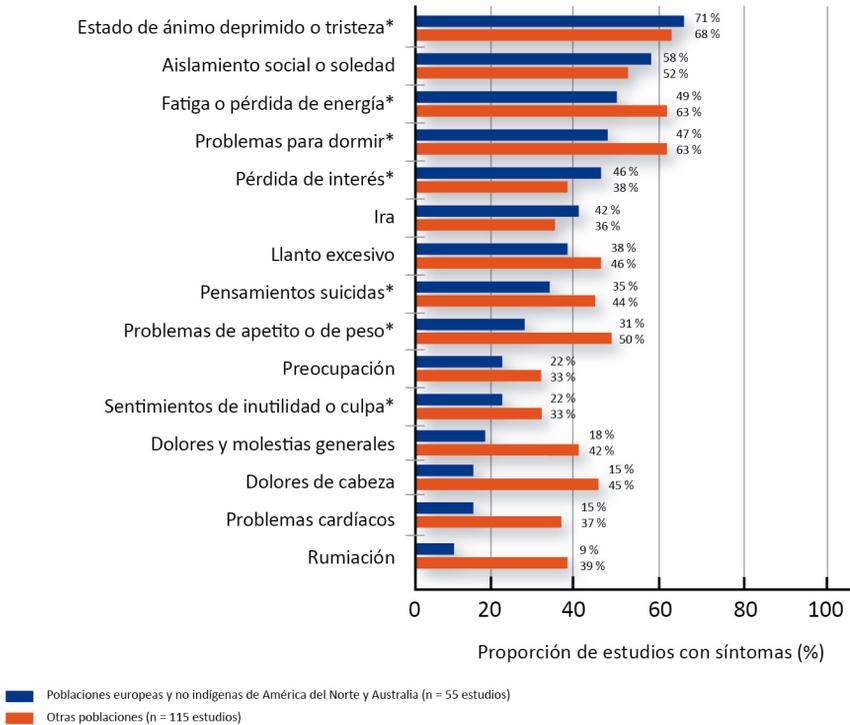
El modelo teórico de redes para explicar la depresión, tal como se señaló arriba, discierne según síntomas concatenados en redes y no en categorías patológicas con substrato etiopatogénico propio. Según esta forma de concebir la enfermedad depresiva se están abordando los nuevos estudios epidemiológicos, es decir, por síntomas y no por categorías nosológicas completas. La *Figura 2* muestra un metaanálisis realizado en esta dirección en la población mundial. Incluye una amplia variedad de síntomas vegetativos, somáticos, de la conducta social, humor, voluntad, etc. (Haroz et al., 2017). El 39 % de la población analizada reportó *overthinking*, que representa un clásico fenómeno cognitivo relacionado estrechamente con la depresión, pero no en forma exclusiva, pues también lo sufren las personas con trastornos de ansiedad y obsesivo compulsivo, entre otros. Significa pensar excesivamente en algo de una forma tal -cavilación o rumiación- que resulta más estéril que productiva.

El “Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina”, publicado en 2018 y desarrollado por iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental (World Mental Health Survey Initiative OMS/Harvard), en colaboración con la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA) con financiamiento del Ministerio de Salud, muestra los resultados de encuestas realizadas a 3927 personas adultas de ocho grandes áreas urbanas del país (Stagnaro et al., 2018). La prevalencia de vida de cualquier trastorno mental en la población general fue de 29,1 % y el ries-

Depresión y cognición

go proyectado de vida hasta los 75 años, fue de 37,1 %. Los trastornos con prevalencia de vida más elevada fueron el TDM (8,7 %), el trastorno por abuso de alcohol (8,1 %) y la fobia específica (6,8 %). Los trastornos de ansiedad fueron el grupo de mayor prevalencia (16,4 %), seguidos por los trastornos del estado de ánimo (12,3 %), los trastornos por sustancias (10,4 %), y los trastornos del control de impulsos (2,5 %) (Stagnaro et al., 2018) (ver Cuadro 2).

Figura 2. Síntomas depresivos en la población global



Datos de Haroz y colegas, a partir de 170 poblaciones de estudio y 76 nacionalidades o etnias. 55 poblaciones eran europeas o no indígenas de América del Norte y Australia.

Otras poblaciones incluían África subsahariana (38 poblaciones de estudio), Asia del Sur (25), América Latina (21), Asia Oriental (7), Sudeste Asiático (10), Medio Oriente y Norte de África (11), y poblaciones indígenas de Australia, Europa y América del Norte (3). No se identificaron estudios de Asia Central o Rusia. Las poblaciones de refugiados o inmigrantes fueron clasificadas por sus países de origen. Otras poblaciones australianas, europeas y norteamericanas no nativas fueron excluidas.

ICD = Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.

DSM = Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana.

*Los síntomas marcados con asterisco son parte de los criterios del DSM o de la ICD para episodios depresivos mayores.

Depresión y cognición

Cuadro 1. Datos epidemiológicos según categorías diagnósticas psiquiátricas en la población general mundial (Roxer, 2018)

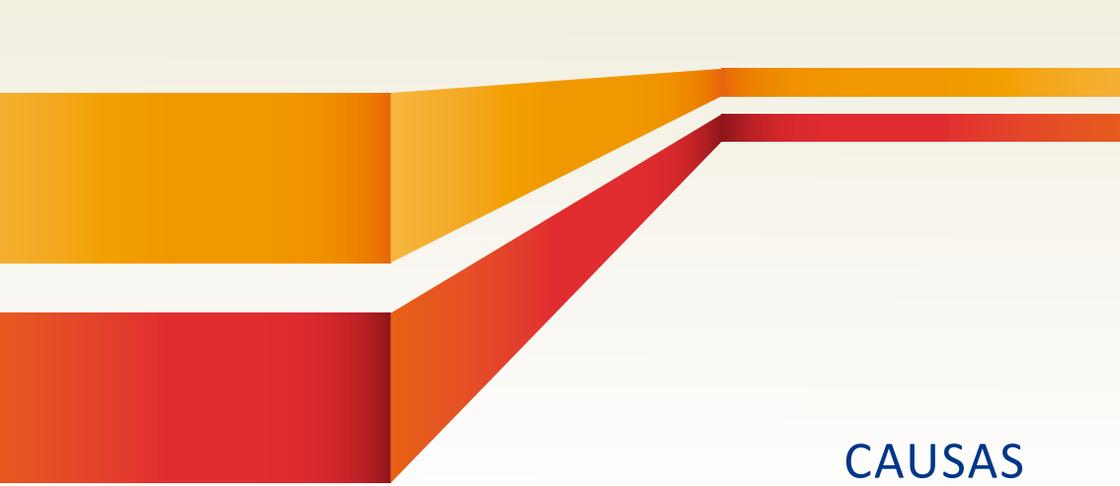
Trastorno	Proporción de la población mundial con trastorno (2017) (Diferencia entre países)	Número de personas con el trastorno (2017)	Porporción de hombres y mujeres con trastorno (2017)
Cualquier trastorno de salud mental	10,7 %	792 millones	9,3 % hombres 11,9 % mujeres
Depresión	3,4 % [2-6 %]	264 millones	2,7 % hombres 4,1 % mujeres
Desórdenes de ansiedad	3,8 % [2,5-7 %]	284 millones	2,8 % hombres 4,7 % mujeres
Trastorno bipolar	0,6 % [0,3-1,2 %]	46 millones	0,55 % hombres 0,65 % mujeres
Trastornos de la alimentación (anorexia clínica y bulimia)	0,2 % [0,1-1 %]	16 millones	0,13 % hombres 0,29 % mujeres
Esquizofrenia	0,3 % [0,2-0,4 %]	20 millones	0,26 % hombres 0,25 % mujeres
Cualquier trastorno mental o por uso de sustancias	13 % [11-18 %]	970 millones	12,6 % hombres 13,3 % mujeres
Trastorno por consumo de alcohol	1,4% [0,5-5 %]	107 millone	2 % hombres 0,8 % mujeres
Trastorno por consumo de drogas (excluido el alcohol)	0,9 % [0,4-3,5 %]	71 millones	1,3 % hombres 0,6 % mujeres

Cuadro 2. Prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en la República Argentina

Prevalencia de los trastornos del humor en la República Argentina

12,3 % Algún trastorno del estado de ánimo	8,7 % Trastorno depresivo mayor	3,5 % Trastorno bipolar I y II	0,6 % Distimia
-----------------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------

Adaptado de la Encuesta Mundial de Salud Mental (World Mental Health Survey Initiative OMS/Harvard), en colaboración con la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires y la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA) (Stagnaro et al., 2018).



CAUSAS

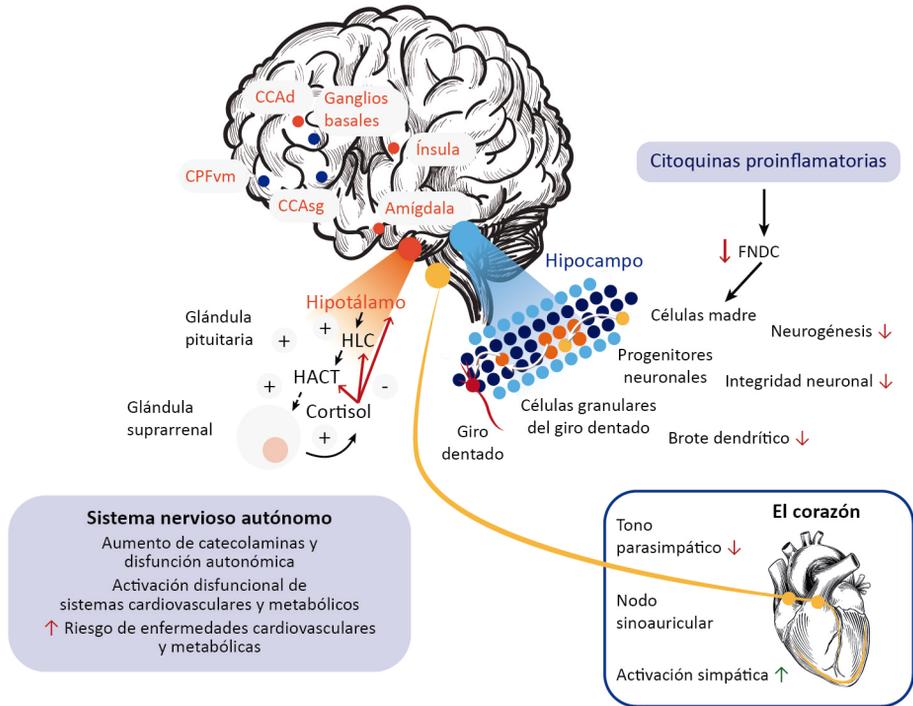
Aquí se describirán algunos de los enfoques destacados y complementarios de la etiología de los trastornos del estado de ánimo: el papel del estrés y el afrontamiento; interacciones genéticas y ambientales; evidencia emergente del papel de la función circadiana, la importancia de procesos inflamatorios y la magnitud de la cognición tanto en la etiología como en el compromiso funcional continuo asociado con los trastornos del estado de ánimo (*ver Figura 3*) (Guía Austr NZ, 2021).

El TDM es una enfermedad compleja y multifactorial, con manifestaciones clínicas muy heterogéneas, cuyos mecanismos etiológicos y patológicos no se han dilucidado por completo. A pesar del muy largo tiempo de estudio e investigación de la depresión, las cuestiones muy básicas siguen sin resolverse: los estudios genéticos no han podido identificar los *loci* asociados de una forma fiable con el diagnóstico de depresión o respuesta al tratamiento, los antidepresivos no siempre funcionan en forma plena, y los ensayos de campo publicados han documentado una fiabilidad “cuestionable” para el diagnóstico de depresión. Una de las principales razones de esta sorprendente falta de progreso es que presenta una heterogeneidad encubierta que puede llevar a que los criterios de diagnóstico actuales y las prácticas comunes de investigación agrupen a individuos que sufren de diversos síntomas psiquiátricos en una categoría indiferenciada (Olbert et al., 2014).

Como está ampliamente entendida como síndrome heterogéneo, no una entidad patológica unitaria, y con una débil correspondencia con cualquier sustrato biológico, todo ello implica que diferentes procesos fisio-

Depresión y cognición

Figura 3. Neurobiología de los trastornos del humor



Esquema de algunos nodos clave dentro de las redes neuronales que sustentan el psiquismo emocional. En estas regiones las redes tienen funciones individuales y colectivas, con conexiones entre sí y por influencias y entradas de otras partes del cuerpo. P. ej.: conexiones con el eje neuroendocrino: pituitaria hipotalámica, eje suprarrenal (HPA) para respuestas al estrés, modulado por procesos hormonales, y sujeto a control del SNC. Los cambios en él, y específicamente los cambios cardíacos relacionados con el tono parasimpático y simpático, pueden modificar las entradas al SNC. Se muestra la aparición de células que comienzan como células madre bajo la influencia del FNDC. La generación de nuevas células y los muchos pasos involucrados están sujetos a influencias como las de citoquinas proinflamatorias que pueden disminuir la neurogénesis, la integridad neural y reducir el brote dendrítico, disminuyendo así la capacidad funcional del hipocampo. Se considera que este tipo de cambios dentro del SNC, impulsados por el estrés, sustentan la aparición de alteraciones emocionales, como la depresión y TBP (ANZJP, 2021).

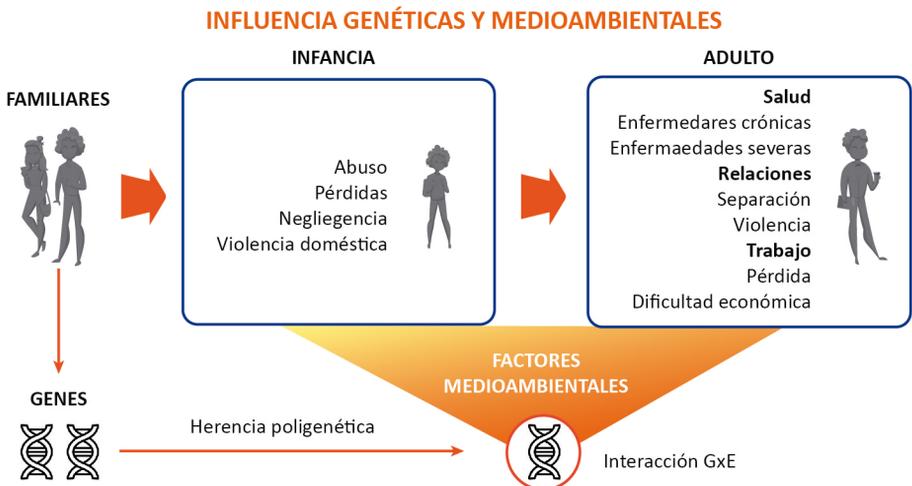
patológicos pueden estar implicados en distintos pacientes, contraponiéndose a una etiología única, unificadora. La enorme variación en la presentación, el curso y los resultados de la enfermedad depresiva se refleja en la amplitud de las explicaciones teóricas de su etiopatogenia: estos incluyen procesos que son genéticos (anomalías en región promotora del gen que codifica el transportador de serotonina: 5-HTTLPR), bioquímicos, endocrinos, neurofisiológicos, psicológicos y sociales. Es importante considerar estos factores para comprender qué predispone, desencadena y perpetúa un episodio depresivo. Un cuerpo de investigación grande y en rápida expansión ha tratado de delinear redes cerebrales alteradas en la depresión, utilizando herramientas no invasivas como son las neuroimágenes. Los metaanálisis identificaron una red de regiones alteradas en grupos de pacientes deprimidos, incluyendo la corteza prefrontal dorso-lateral, corteza orbitofrontal, corteza cingulada anterior, ínsula anterior,

amígdala, hipocampo, ganglios basales, tálamo y cerebelo. Sin embargo, no se comprende bien cómo la disfunción en estas áreas contribuye a comportamientos y síntomas específicos que se relacionen con la depresión en el nivel del circuito neural, y los mecanismos que le dan lugar. Uno de los factores más destacados en la etiología biológica y las vías patológicas de los principales trastornos depresivos ha sido el transportador de serotonina, 5-HTT (SERT); muchos medicamentos antidepresivos actuales ejercen su efecto allí, el transportador regula la concentración de serotonina en el espacio sináptico, considerándose esencial para la regulación del estado de ánimo (Hariri & Holmes, 2006).

Otra corriente de estudio enfoca en la herencia que es del tipo poligénico, y con manifestaciones clínicas que son las resultantes de interacciones genético-ambientales (Ebmeier et al., 2006). La heredabilidad del TDM se ha estimado en un 37 %, con un rango del 31 al 42 % (Sullivan et al., 2000). Las características del patrón familiar incluyen: la aparición de síntomas, el curso crónico y las recurrencias frecuentes (MacGrath et al., 2013); tener un pariente en primer grado con TDM aumenta el riesgo de desarrollarlo en dos a tres veces, comparado con el riesgo de la población general (Levinson, 2006) (ver Figura 4). Además, se ha propuesto una mayor heredabilidad del TDM en mujeres que en varones (Kendler et al., 2001), ya que es más prevalente entre las mujeres en todo el mundo, y ocurre aproximadamente dos o tres veces más frecuentemente en mujeres que en hombres, aunque esa diferencia es menor en los países asiáticos (Kang et al., 2020).

Los orígenes del TDM se remontan claramente a la vida temprana y probablemente las vulnerabilidades estén codificadas genéticamente. Los padres transmiten sus genes y el entorno temprano puede contribuir al

Figura 4. Influencias genéticas y medio ambientales en el desarrollo de los trastornos del humor



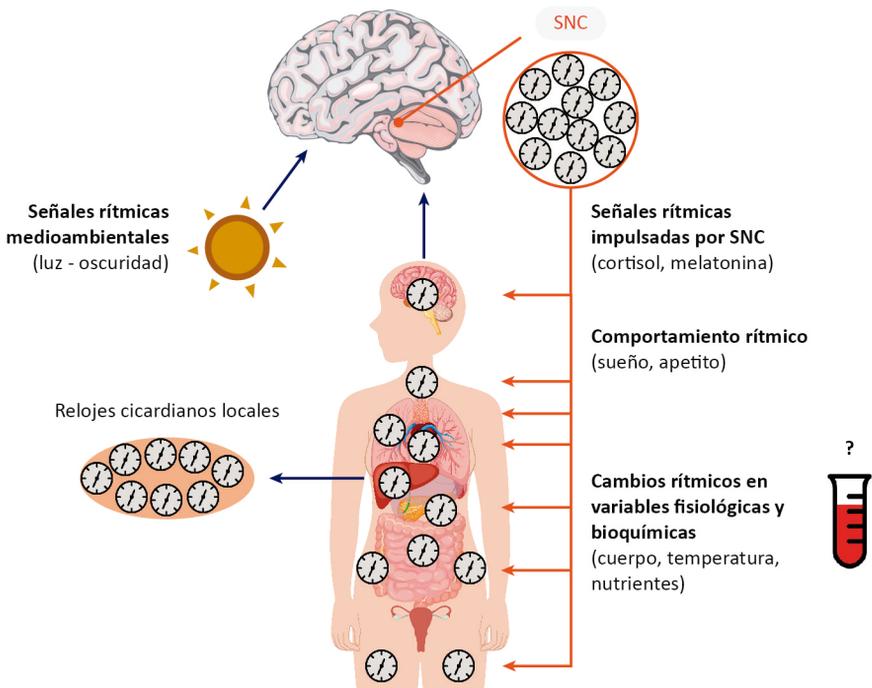
Depresión y cognición

desarrollo de trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, a través de la negligencia). Estas vulnerabilidades, en sí mismas, no siempre son suficientes y los factores ambientales juegan un papel importante tanto en el inicio como en el desencadenamiento. Clínicamente, se subraya la importancia de la historia familiar, historia de la primera infancia y el desarrollo y los muchos factores estresantes y eventos de la vida que pueden actuar como factores desencadenantes y de mantenimiento de los trastornos del estado de ánimo.

Una asociación entre el bajo peso al nacer y el TDM sugiere una predisposición física ligada a factores intrauterinos, así la programación intrauterina puede desempeñar un papel en la vulnerabilidad de por vida a los trastornos afectivos (Lyll et al., 2016).

Motivado por la falta de avances recientes en farmacoterapia o psicoterapia para los trastornos del estado de ánimo, la atención de la investigación se ha dirigido a la función circadiana como factor de riesgo y posible objetivo de intervención. El sistema circadiano está adaptado para optimizar la coordinación de los procesos internos biológicos, neurocognitivos y psicológicos, y la sincronización de estos con los del planeta (*ver Figura 5*).

Figura 5. Estructura del sistema de cronometraje circadiano humano



Los relojes moleculares y los ritmos circadianos están presentes en el SNC, incluido el oscilador y la periferia. Un biomarcador circadiano puede proporcionar información sobre los ritmos en el SNC o en los tejidos y órganos periféricos. Los ritmos en órganos y tejidos están influenciados por señales rítmicas externas, señales impulsadas por SNC, osciladores circadianos locales y ritmos de comportamiento, como dormir o comer (modificado de Bollinger y Schibler, 2014).

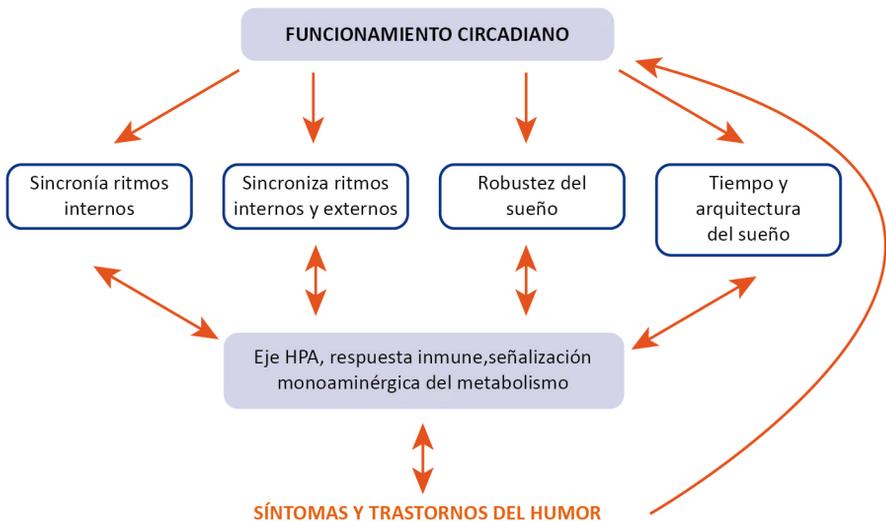
No sorprende que los trastornos de la actividad, la cognición y la emoción estén asociados con anomalías circadianas. Esto es quizás más evidente en el trastorno bipolar (TBP), donde hay marcadas alteraciones de los ritmos circadianos (procesos fisiológicos medibles, cognitivos o conductuales que exhiben la huella de aproximadamente 24 horas del sistema circadiano) evidentes durante los episodios de enfermedad; las anomalías persisten durante los períodos de remisión y se manifiestan como alteraciones del ritmo del sueño, sociales y fisiológicos (*ver Figura 6*). Las anomalías se han demostrado, de forma fiable, en los ritmos diarios de la temperatura corporal, la secreción de melatonina, la actividad, el tiempo de sueño y los ciclos sueño/vigilia (Soreca, 2014). Tales anomalías podrían ser simplemente epifenómenos o consecuencias del trastorno, pero una amplia gama de evidencia sugiere que las anomalías circadianas pueden ser causales en TDM y BP y, como tales, son de interés como posible objetivo de tratamiento.

Los síntomas centrales de la depresión implican una alteración circadiana, como (Edgar & McClung, 2013):

- Cambios en el sueño/ciclo de vigilia.
- Variación diurna en la gravedad de los síntomas del estado de ánimo.
- Variaciones en los niveles cíclicos diarios de hormonas y neurotransmisores.

Más allá de la variación circadiana de los estados de conciencia (el ciclo alerta-despierto hasta el sueño de ondas lentas), la ritmicidad circadiana

Figura 6. Representación figurativa de las vías que relacionan la función circadiana con el estado de ánimo (modificado de Soreca, 2018)



también aparece en el contenido de la conciencia. Por ejemplo, la felicidad autoinformada y el afecto positivo (constructo incluidos como “orgullo”) tienen un componente circadiano endógeno (Murray et al., 2009). Los avances en las neuroimágenes han reforzado la idea de la depresión como un trastorno de la estructura y el funcionamiento del cerebro y, en las personas mayores, la presencia de cambios en la sustancia blanca en la RMI predice el inicio de la depresión. Se cree que las causas de la depresión en la vejez difieren de las de la depresión en adultos más jóvenes, especialmente en los casos de inicio después de los cincuenta años, debido a que tienen mayores anomalías neuropsicológicas como en la disfunción del funcionamiento ejecutivo (Gansler et al., 2015). Según varios metaanálisis, los pacientes con TBP muestran niveles periféricos elevados de proteína C-reactiva (PCR) y citocinas, como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), comparado con controles sanos (Tamsym et al., 2020). Esos niveles elevados se han asociado con peor desempeño en cognición ejecutiva y visuoespacial, memoria y atención, incluso durante la remisión. En pacientes mujeres con TBP el aumento de PCR se asoció con más episodios maníacos y depresivos anteriores (Queissner et al., 2018). Se ha demostrado que los niveles de BDNF y citocinas cambian desde las etapas iniciales a las tardías del cuadro y, por lo tanto, pueden representar marcadores moleculares de progresión de la enfermedad. Esta asociación con los deterioros cognitivos en el TBP se ha tomado como apoyo a la noción de que los deterioros cognitivos representan el resultado de un proceso neuroprogresivo (Bauer et al., 2014). A pesar de estas limitaciones, la creciente evidencia apoya la noción de que, en el TBP, el deterioro de la cognición se asocia con un aumento de la inflamación y una disminución de la neuroprotección. Por lo tanto, las estrategias terapéuticas dirigidas a estos objetivos moleculares tienen el potencial de mejorar la disfunción cognitiva y posiblemente contrarrestar los deterioros cognitivos asociados a la enfermedad.

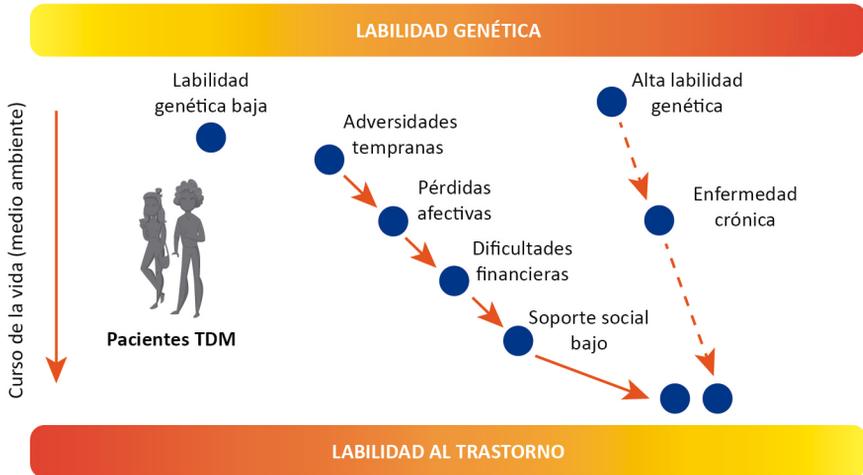
Ha habido mucho interés en los últimos años en una posible asociación entre factores de riesgo cardiovascular y depresión (“depresión vascular”) en la vejez. El papel insidioso de la enfermedad microvascular subcortical fue reconocido inicialmente como un factor crítico en el desarrollo de síntomas neurocognitivos por Binswanger en 1894 (Mathers et al., 1987), pero el papel prominente de las características depresivas en esta condición no se convirtió en un foco de estudio importante hasta mucho tiempo después. A finales de la década de 1990, los investigadores que estudiaban los trastornos del estado de ánimo en la vejez propusieron el concepto de “depresión vascular” como un subtipo de investigación de la depresión unipolar en la vejez.

Depresión y cognición

La desventaja social y los prejuicios tanto reales como percibidos contribuyen a la aparición de depresión y, al retrasar la búsqueda de ayuda o la falta de comunicación con los profesionales hacen que el cuadro se perpetúe (Taylor et al., 2018). Las mismas distorsiones cognitivas que se observan en personas con depresión pueden postularse también como generadoras y perpetuadoras del síndrome depresivo (*ver Figura 7*) (Cai et al., 2020).

Una de las primeras teorías en que se otorga importancia preponderante a los aspectos cognitivos en la depresión, es la teoría cognitiva de Beck (1963-1973). Según esta teoría, actitudes, pensamientos y conceptos distorsionados en relación con el mundo y el futuro determinan el desarrollo de depresión. No obstante, este modelo es insuficiente para explicar la patogenia de la depresión, pues no tiene en cuenta los sustratos neuroquímicos, entre otras carencias.

Figura 7. Genética y factores medioambientales contribuyen a la labilidad para la depresión



(Modificado de Cai et al., 2020).

SILENCIANDO VOCES...

RETOMANDO EL
CONTROL DE LA REALIDAD



ONOTRAN

MADE
IN 
CANADA



ONOTRAN

OLANZAPINA 5 | 10 mg

PAMI

 BONOS
PAP





CUADRO CLÍNICO

La “departamentalización” psíquica en tres series clásicas de vivencias: afectivas, intelectuales y volitivas resulta una concepción arcaica y obsoleta de la mentalidad humana. En la depresión y en todas las enfermedades neuropsiquiátricas se afectan todas las áreas. Las divisiones mencionadas son artificiosas. Además, la depresión no es un trastorno psíquico puro sino psicofísico, ya que se encuentra afectada la vitalidad, verdadera encrucijada entre el cuerpo y la mente. Son igualmente importantes la semiología de las manifestaciones subjetivas que los signos objetivos, por ejemplo, el paciente se queja de apatía y se observa motricidad escasa y lenta (Alonso-Fernández, 1997).

Los signos y síntomas que definen los trastornos del estado de ánimo tradicionalmente se han dividido en los que caracterizan la depresión y los que significan manía (Mahli & Mann, 2018). Muchos síntomas pertenecen a un síndrome o al otro dependiendo de la dirección del cambio; la falta de energía (fatiga, lasitud) que refleja depresión versus aumento de energía que tipifica la manía. En particular, pocos síntomas son exclusivos de cualquier síndrome y algunos, como la *irritabilidad*, parecen ocurrir igualmente en ambos (Bell et al., 2020), incluyendo las formas mixtas. Clínicamente, es importante encontrar los síntomas si éstos no aparecen espontáneamente, en otras palabras, se debe preguntar al paciente, sistemáticamente, sobre cada uno de los síntomas y también indagar sobre si están causando algún impedimento funcional, es decir, si imponen limitaciones en sus actividades diarias, tanto laborales como de ocio. Algunos

síntomas pueden requerir un sondeo más activo por parte del clínico, es el caso de aquellos pacientes reacios a comentar autolesiones o ideas de suicidio. La aparición de algunos síntomas puede ser en forma insidiosa y gradual, lo que hace que el propio individuo no tenga percepción del cambio, como es la pérdida de la capacidad de experimentar placer (anhedonia), la que puede ser gradual y sutil y solo se hace evidente a través de una investigación dirigida.

Además de la gama completa de síntomas, también es importante evaluar a la persona durante un período de tiempo razonable. Se ha dicho que los síntomas deben estar presentes durante al menos 2 semanas para la depresión y 1 semana para la manía, como figura en el manual de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana (DSM), pero consideramos que estos criterios de duración son algo arbitrarios (Angst et al., 2005).

Las definiciones de los trastornos del estado de ánimo evolucionan necesariamente y se vuelven aún más complejas cuando incorporan hallazgos neurobiológicos. Sin embargo, las definiciones para el uso diario por parte de los médicos deben tener prioridad (Angst et al., 2020). Es importante señalar que, por lo general, las emociones fluctúan y pueden hacerlo dentro del período de 1 día (variación diurna) tal lo señalado hace décadas por J. Angst, por lo que puede ser necesario evaluar a los pacientes en los diferentes momentos del día para obtener una imagen precisa de su estado mental; también es importante recordar que los síntomas pueden estar enmascarados por medicaciones de diversas índole.



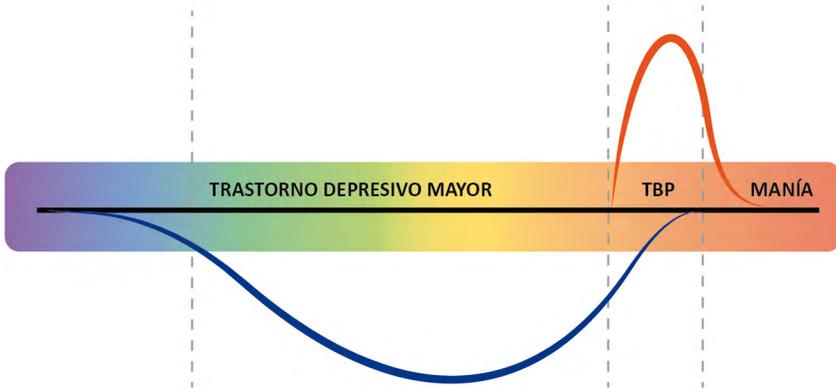
ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

El término *trastornos del estado de ánimo* abarca trastornos depresivos y bipolares que pueden ser considerados parte de un continuo (*ver Figura 8*). El concepto de espectro es importante de tener en cuenta al considerar el diagnóstico y el manejo de los trastornos del estado de ánimo. Esta perspectiva dimensional se aplica a ambos síndromes individualmente, tal como depresión y manía, y también se aplica de forma más granular a síntomas individuales como mal humor, falta de energía y enlentecimiento cognitivo (Mahli et al., 2021).

Los estados de humor con síntomas que son considerados típicamente como los de depresión o manía, ocurriendo al mismo tiempo, se describen como estados mixtos. Los estudios de investigación han demostrado que estos *estados mixtos* son relativamente comunes en la práctica clínica, pero, notablemente, rara vez se diagnostican. En lugar de episodios mixtos, el DSM-5 introdujo un especificador (“Con características mixtas”, que se refiere a la presencia de síntomas del “polo opuesto”) que se puede “adjuntar” a un episodio del estado de ánimo como la depresión o manía (Kontis & Fountoulakis, 2019).

La depresión después del *duelo* es común, con evaluaciones longitudinales que indican que el 20-25 % de las personas en duelo desarrollarán depresión en algún momento (MacCallum et al., 2016). La ICD-11 y el DSM 5, han introducido el nuevo diagnóstico de trastornos de duelo prolongado, conformado por una constelación de síntomas que se puede diferenciar tanto del duelo normal como del TDM. Varias alteraciones cognitivas

Figura 8. Espectro de los trastornos del humor



Además de que los síntomas individuales como el nivel de energía, la capacidad de concentración y la sensación de placer sean dimensionales (gravedad variable), se postula que para los diagnósticos de trastornos del estado de ánimo existe un espectro desde manía hasta TBP y TDM. El esquema muestra las diversas “categorías de diagnóstico” (que se muestran dentro de una banda de espectro de color) y también muestra los dos síndromes, manía y depresión. La manía como la depresión pueden estar presentes de manera única dando lugar a la manía unipolar y al trastorno depresivo unipolar, pero también pueden ocurrir juntos (se muestra superpuesto) para crear un TBP (Angst et al., 2019). Este esquema sugiere que no hay distinción entre los síntomas depresivos del TDM y los que se ven en el TBP, a saber, “depresión bipolar” y parece ser una interpretación válida. La figura destaca un punto importante con respecto a la manía, que puede ocurrir por sí sola (aunque es raro) y debe estar presente para designar el TBP (modificado de Mahli GS, 2021).

se pueden observar en la memoria de trabajo, la atención sostenida y la toma de decisiones. En la práctica, es muy común tener un TDM comórbido con trastornos de duelo prolongado y, por lo tanto, clínicamente, el punto principal a señalar es hacer un diagnóstico diferencial para obtener la presencia de anhelo persistente por el difunto que dificulta la capacidad para funcionar (Shear, 2015). La importancia clínica de este nuevo diagnóstico es que el trastorno de duelo prolongado puede justificar un tratamiento específico; una serie de ensayos controlados han demostrado que la terapia cognitivo-conductual conduce a una marcada reducción de los síntomas de duelo prolongado (Shear et al., 2016).



LA COGNICIÓN

Los problemas cognitivos afectados por el TDM llegan hasta el 85-94 % del tiempo durante los episodios depresivos y hasta el 39-44 % del tiempo durante las remisiones (Listunova et al., 2018).

Los aspectos del funcionamiento cognitivo juegan un papel vital en la determinación del curso de la enfermedad y el resultado funcional para personas con trastornos del estado de ánimo. Aproximadamente el 50 % de la carga de enfermedad y los costos atribuibles al trastorno depresivo mayor (TDM) se deben a deficiencias en el funcionamiento diario (p. ej., alteración de la función en el lugar de trabajo, discapacidad a corto/largo plazo). La evidencia replicada indica que las alteraciones en la *motivación y cognición* son déficits persistentes en el trastorno depresivo mayor (TDM) y median resultados funcionales deficientes (Cao et al., 2019). Además, la presencia de alteraciones cognitivas se relaciona con un mayor riesgo de recurrencia (Jaeger et al., 2006).

Al funcionamiento cognitivo se lo ha dividido en procesamiento emocional o cognición “caliente” y cognición no emocional o “fría”. Entre ambas no hay una distinción absoluta y, en general, parece que las anomalías o sesgos en el procesamiento emocional pueden estar más estrechamente relacionadas con el estado de ánimo actual (“cognición caliente”), y se ha sugerido que al normalizarse estos sesgos puede haber una respuesta positiva al tratamiento. Las anomalías en la vertiente “fría” de la función cognitiva persisten en remisión o en eutimia.

Otra división se centra en el funcionamiento cognitivo subjetivo y objetivo. Las investigaciones han revelado una complejidad creciente en los últimos años en la distinción entre cognición “fría” y “caliente” y entre

deterioro cognitivo objetivo y subjetivo, y también acerca del deterioro cognitivo asociado con la eutimia (períodos de remisión) y asociado con los episodios de enfermedad.

Algunos pacientes perciben que tienen dificultades cognitivas significativas. Este grupo no necesariamente se superpone con los que tienen deterioro objetivo, y en la práctica a menudo hay poca correlación entre el deterioro objetivo y subjetivo de la cognición. Este dato es común para cualquier médico que asiste a personas con depresión: se predice y se alienta al paciente en tal sentido, es decir que se suele esperar que mejore la cognición a medida que mejore el humor. No obstante, no siempre es así y es esto lo que marca la importancia y gravedad del tema a la luz de las investigaciones recientes.

Actualmente, hay autores que postulan la disfunción cognitiva como un elemento preponderante en algunos pacientes con depresión, de modo tal que cabría considerar como un subtipo a la variante o biotipo cognitiva. En un estudio con 1008 pacientes se administraron una prueba neurocognitiva sencilla típica para funcionamiento frontal, un estudio de resonancia magnética funcional durante esta prueba y se midió el grado de respuesta a antidepresivo IRSS. Se observó que el grupo de enfermos con mayor grado de dificultad en la prueba (que es una prueba de inhibición de respuesta) era el que tenía mayor grado de alteraciones funcionales (en menos) en áreas de corteza frontal dorsolateral y cíngulo anterior y era éste, precisamente, el grupo que presentó menos tasa de respuesta al antidepresivo. Este grupo representó el 27 % de la muestra. Los autores destacan la necesidad de mejorar el diagnóstico de diversos subtipos de depresión con herramientas complementarias antes de indicar la medicación. Así, la variante cognitiva podría especialmente beneficiarse de estimulación magnética transcraneal y rehabilitación cognitiva además de la medicación antidepresiva (Hack & Tozzi, 2023).

Se ha planteado la hipótesis de que el estrés y el trastorno de estrés post-traumático (TEPT) afectan el aprendizaje y la memoria al sesgar la atención hacia la amenaza y reducir la atención a la información emocionalmente neutral, alterando las estructuras cerebrales, afectando la función inmune del cerebro y acelerando la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer con estudios en animales que respaldan la hipótesis de que el TEPT afecta la función cognitiva. Sin embargo, ningún estudio a gran escala ha evaluado si el TEPT se asocia prospectivamente con el deterioro cognitivo en adultos de mediana edad.

En un estudio estadounidense se realizó el seguimiento de 12.270 mujeres enfermeras expuestas a psicotraumas y se vio que las que presentaban síntomas de TEPT, presentaron en una velocidad dos veces más rápida

un deterioro en la capacidad de aprendizaje y en la memoria de trabajo que aquellas que no experimentaron síntomas de estrés postraumático (Roberts et al., 2022). También en la enfermedad depresiva se postula al estrés y a la hipercortisolemia como factores patogénicos muy importante en el desarrollo de alteraciones cognitivas

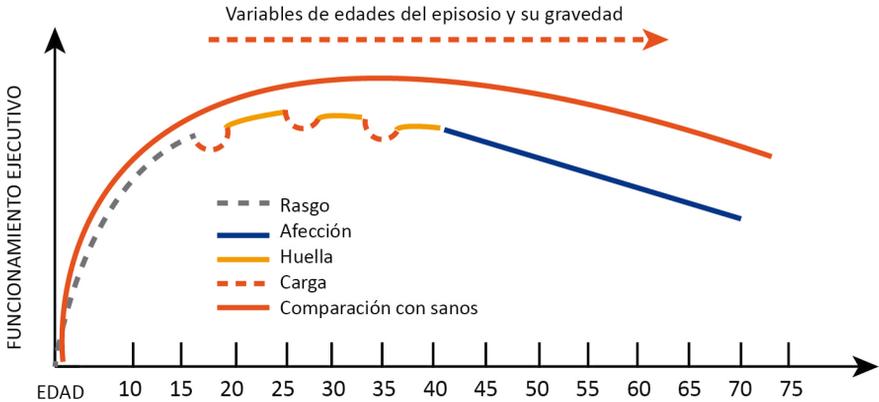
Dado el efecto sobre el funcionamiento general y la recaída, es probable que el deterioro cognitivo empeore significativamente el curso de la enfermedad aun faltando datos fehacientes, pero observados en la clínica. Hay alguna evidencia de progresión del deterioro cognitivo en pacientes con depresión unipolar que puede relacionarse con el número de episodios individuales experimentados, observándose deficiencias en la atención selectiva, la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo que persisten en la remisión de un episodio depresivo mayor y empeoran con los episodios repetidos. De acuerdo con Hasselbalch y cols. (2019), hay una reducción del rendimiento en tareas cognitivas en aquellos pacientes en remisión con depresión recurrente, siendo esta disminución mucho más marcada a partir del tercer episodio.

Los tratamientos para la depresión, incluida la prevención de recaídas, deben centrarse en estas funciones cognitivas para optimizar el pronóstico (Semkovska et al., 2019). La repetición de los episodios y el deterioro cognitivo integran marcadores de una enfermedad más debilitante funcionalmente (Porter & Douglas, 2019). Los síntomas cognitivos deben considerarse como una dimensión parcialmente independiente del TDM y es un objetivo importante de cualquier tratamiento que se inicie (Miskowiak et al., 2016; Maramis et al., 2020).

Las alteraciones cognitivas alrededor de la enfermedad depresiva incluyen las observadas durante el episodio, como así también las que quedan remanentes aún después del mismo y que, como se dijo más arriba, podrían profundizarse con la repetición de los episodios. No podemos soslayar, además, la posibilidad de que algunas disfunciones cognitivas estén presentes desde las etapas premórbidas; en tal caso, podrían suponerse como factores predictores o de riesgo, aunque es más difícil de demostrar, dado que requieren estudios retrospectivos sobre los estilos cognitivos previos a la enfermedad. No obstante, hay trabajos que, analizando la incidencia genética familiar de los desórdenes depresivos e índices cognitivos, intentan dar cuanta de tales rasgos premórbidos.

A continuación, desglosaremos los cambios cognitivos que existen durante la depresión (dependientes del estado), luego de la remisión o entre episodios (huella o secuela), los déficits que se acumulan con la sucesión de episodios (*burden*) y los preexistentes al primer episodio (rasgos). (*ver Figura 9*) (Peters et al., 2017).

Figura 9. Características de la alteración neurocognitiva en jóvenes con TDM: estado, rasgo o secuela



(Modificado de Peters AT, et al., 2017).

Alteraciones cognitivas dependientes del estado

Los cambios cognitivos están asociados con el conjunto de alteraciones emocionales y del comportamiento que caracterizan la patología del TDM. Así se ha comprobado que:

- Un 25-50 % de TDM presentan déficit en al menos un aspecto cognitivo con 1ds por debajo de la norma.
- La alteración cognitiva progresa con cada episodio depresivo mayor (EDM).
- La performance disminuye 2-3 % por cada EDM, en los primeros 4 episodios.

En un estudio con una muestra de 103 enfermos depresivos en fase aguda comparada con la misma cantidad de controles sanos, solo el 26 % no presentó disfunción cognitiva (Schwert et al., 2019). Se estima que la disfunción cognitiva ya está presente en el primer episodio de depresión, aunque queda por determinar el patrón neuropsicológico de los déficits. La evidencia empírica de las capacidades cognitivas deterioradas se encuentran, regularmente, en varios dominios, como función psicomotora, atención, memoria y aprendizaje, y funcionamiento ejecutivo (Listunova et al., 2018).

Por funcionamiento ejecutivo se entiende todo un set de funciones cognitivas que incluyen estrategias para manejarse ante las novedades, seleccionar estrategias ante ellas, frenar aquellas respuestas no conducentes y monitorear permanentemente el funcionamiento usando una retroalimentación para el ajuste constante de las futuras respuestas. Las personas con depresión unipolar suelen exhibir problemas en inhibir respuestas, resolver problemas y planificar, es decir, en varios componentes del nombrado set ejecutivo (Fossati et al., 2002).

El déficit en la inhibición de respuesta se relaciona con una reducción global de las reservas cognitivas y con el retardo psicomotor. El paciente, al no poder inhibir respuestas, es conducido obligadamente a procesar información que es irrelevante y que, a su vez, lo lleva a no poder controlar los estados de humor transitorios. Como ya se señaló, muchos estudios muestran las dificultades de las personas deprimidas para resolver los problemas diarios. Esto obedece a una falta de flexibilidad cognitiva que justamente se necesita para resolver los inconvenientes, falta agilidad y falta espontaneidad en las respuestas. Todo esto se asocia, hipotéticamente, con una disfunción prefrontal que les impide a los depresivos afrontar eventos de vida negativos, perpetuando el humor negativo como una retroalimentación viciosa (por más y más exposición a la adversidad y estrés sin solución). Los test de planificación como la Torre de Londres muestran, además, el fracaso en el componente motivacional que fomenta mejorar el rendimiento, como si no se esforzara en evitar recaer en el error.

La disfunción ejecutiva también predice un pobre pronóstico en depresión. *Scores* de velocidad de inicio de tarea y perseveración, que son medidas de la flexibilidad cognitiva, se asocian con recaídas y síntomas depresivos residuales.

Estudios de imágenes funcionales muestran, en condiciones de *scores* de funciones ejecutivas deficientes, reducción de flujo sanguíneo particularmente en corteza prefrontal medial y cingulada dorsal. No obstante, hay que interpretar cautamente porque estos estudios no analizan la interrelación humor-cognición. Al respecto, modelos recientes de depresión implican como falla sustancial la interacción coordinada de vías de distribución axónica cortico límbicas. Según este modelo, elementos neocorticales (prefrontal y parietal) y límbicos (cíngulo anterior) mediarían en el déficit atencional y ejecutivo mientras las áreas límbicas ventrales (cingulado ventral anterior y estructuras subcorticales), en los aspectos vegetativos y circadianos. Se necesitan más estudios para validar este modelo (conocido como Modelo de Mayberg) y la compleja interacción entre humor, reserva cognitiva y función ejecutiva.

En un exhaustivo metaanálisis, se halló que la mayoría de los pacientes con TDM presenta deterioro cognitivo también en la velocidad de procesamiento de la información y la memoria de trabajo (Schwert et al., 2019).

Durante el estado depresivo los sujetos durante un estudio exhibieron déficit en la evocación espontánea, dificultad que obedeció a problemas de planificación y recuperación de estrategias. No obstante, al suministrar a los pacientes claves y estrategias de reconocimiento, la evocación se mostró normal. Estos hallazgos sugieren que las fallas de memoria en la

depresión podrían reflejar el deterioro en los procesos de recaptura que dependen de las funciones ejecutivas controladas por estructuras subcorticales (Fossati et al., 1995).

Desde el punto de vista clínico se sabe que la atención voluntaria (y la concentración) es la función psíquica más energética de todas y la que más precozmente se resiente en la depresión. El depresivo con anergia no puede concentrarse voluntaria o selectivamente en ningún tema y cualquier experiencia psíquica no alimentada suficientemente por la atención es un producto no fijado por la memoria.

Durante la observación clínica, los pacientes informan dificultades para concentrarse, para tomar decisiones, la sensación de que su cerebro se desacelera o el hecho de que “se olvidan de todo” (tareas, reuniones, etc.). Estas quejas subjetivas se relacionan con una amplia gama de deficiencias cognitivas, desde funciones ejecutivas (atención, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva) hasta aprendizaje y memoria funcional y visual.

El deterioro cognitivo se puede encontrar en niños, adolescentes, adultos y ancianos (Thomas et al., 2009). Hay una prevalencia de distorsión cognitiva importante en adolescentes con depresión del 47,4 %, mientras que el resto son menos severas (Bakkour et al., 2014; Papakostas, 2015).

Los síntomas cognitivos evidenciables en adolescentes deprimidos representan un hallazgo alarmante, por cuanto ocurren en un momento crucial del neurodesarrollo.

Al respecto, se han estudiado adolescentes y adultos jóvenes y se ha encontrado que en un primer episodio ya presentaban fallas en la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información y en funciones ejecutivas. No obstante, estos hallazgos no deben ser tomados como concluyentes, pues es complicado discernir si existían previamente en los jóvenes como un rasgo cognitivo previo al inicio de la depresión.

Se han analizado las relaciones existentes entre los cambios cognitivos durante el estado depresivo y características clínicas, evolutivas y demográficas de los pacientes. Por ejemplo, en relación con la edad de inicio, se vio que en los cuadros de inicio tardío había déficits más pronunciados en la memoria verbal, en la velocidad de procesamiento de la información, en las funciones ejecutivas y, especialmente, en la flexibilidad cognitiva (Baune et al., 2014).

Se observa muchas veces una inusual obstinación o rigidez en relación con el influjo de los demás, como si el paciente se creyera dueño de la verdad absoluta, y esto conduce a conductas de desconfianza.

En relación con el nivel educativo se vio que las personas con mayor desarrollo académico presentaban menor grado de fallas en memoria reciente

y diferida, independientemente de la gravedad de la depresión, mientras que aquellas con bajo nivel de instrucción puntuaban mucho peor si los síntomas depresivos eran severos (Mc Laren et al., 2015).

En relación con las características clínicas del síndrome depresivo, presentaban más fallas cognitivas aquellos pacientes con tendencia a los pensamientos rumiantes e intrusivos (Brinker & Dozois, 2009).

También aquellos pacientes con depresión psicótica y melancólica exhibieron más problemas cognitivos que en los que tenían depresión no melancólica (Roca, 2014). Una mayor gravedad de los síntomas depresivos tiene más probabilidades de presentar deterioros cognitivos comparado con aquellas de gravedad leve (McIntyre, 2013).

Las formas depresivas mayores con ansiedad, al mismo tiempo, tienen más disfunción cognitiva: atencional, memoria de trabajo, planificación y toma de decisiones. Algo similar se puede observar en las formas atípicas del TDM. En la actualidad se considera que el diagnóstico precoz de la sintomatología de la ansiedad es crucial para garantizar tratamientos eficaces y personalizados, mejorando la salud mental a largo plazo y mitigar los problemas cognitivos, por los efectos que tienen en el hipocampo (Suárez Richards, 1998; Espinoza Oyarce et al., 2012).

Un síntoma que ha sido reconsiderado últimamente por su correlación con los procesos cognitivos es la *anhedonia*, que es la capacidad deteriorada de perseguir (desear), experimentar (gustar) y/o aprender sobre el placer que a menudo, pero no siempre, es accesible a la conciencia. Algunos autores han llamado la atención sobre la importancia que tiene el estudio más profundo de la anhedonia, con el fin de incrementar nuestros conocimientos sobre diversos trastornos psiquiátricos, y, particularmente, los trastornos afectivos (Snaith, 1992). Hasta la fecha, uno de los endofenotipos psicopatológicos más prometedores en el TDM es la anhedonia (Treadway & Buckholtz, 2009). Hay falta de resonancia emocional, las vivencias perceptivas están amortiguadas y vacías (Hubar, 1972). Se ha estimado que está compuesta por dos aspectos: 1) anhedonia consumatoria (una reducción del placer que surge de las actividades en curso) y 2) anhedonia anticipatoria (una anticipación reducida del placer futuro) (Chang et al., 2010). Una importante investigación en neurociencia cognitiva ha demostrado que la anticipación de la experiencia futura depende de los procesos neuronales vinculados a la memoria episódica (Jarratt-Barnham et al., 2020).

Una consideración especial también merece la vivencia subjetiva del paso del tiempo en los desórdenes depresivos.

Depresión y cognición

La percepción anormal de la velocidad del tiempo se explica como la experiencia subjetiva de la percepción de la velocidad del tiempo: el tiempo se percibe subjetivamente como lento o rápido, aun cuando la duración objetiva del tiempo puede estimarse con precisión (*ver Figura 10*).

Los pacientes depresivos con frecuencia transmiten que el tiempo pasa muy lentamente (Droit-Volet, 2019). Según las respuestas de los participantes deprimidos al Inventario de Perspectiva del Tiempo de Zimbardo (ZTPI), estos individuos estaban preocupados por el pasado, pero no por el futuro. De allí se puede inferir que los eventos que han tenido lugar en el pasado también podrían tener un efecto temporal y cognitivo adelantado sobre los síntomas depresivos que siguen (Kong, 2019). Con la ralentización percibida en el paso del tiempo esto, probablemente, crea una duración del tiempo prolongada en el espacio perceptivo subjetivo de la persona y ello puede interactuar con otras dimensiones del funcionamiento psicológico, como la motivación, la resolución de problemas y los objetivos orientados a la acción (Dickson & MacLeod, 2010).

Al experimentar el flujo del tiempo como desacelerado, la persona con depresión mayor sufre la crisis del impulso vital proyectado al futuro. Esta alteración en la vivencia del tiempo deja a la persona dominada por el pasado. Con respecto al paso del tiempo se ha informado que habría

Figura 10. Esquema: cómo la velocidad del tiempo interior sirve como referencia para determinar la velocidad del tiempo exterior



El tiempo interior es el predeterminado para el tiempo exterior. Si la velocidad del tiempo interior es demasiado rápida, el tiempo exterior se experimentará y percibirá como demasiado lento: la manía. Si la velocidad del tiempo interior es demasiado lenta, el tiempo exterior se percibirá como demasiado rápido: la depresión. Esto conduce a una relación opuesta entre la velocidad del tiempo interior y exterior, observar la dirección opuesta de las flechas respectivas (modificado de Northhoff, et al., 2018).

dos subgrupos psicopatológicos del TDM, uno que compara el tiempo externo con el tiempo interno (“todos son más rápidos que yo”), lo que hace que la velocidad del flujo de tiempo se describa como un aumento, y otro que compara el tiempo interno con el tiempo externo (“soy más lento que los demás”), que hace que la velocidad del flujo de tiempo se describa como disminuida (Vogel et al., 2018).

El ritmo existencial lentificado (los sucesos se vuelven eternos o interminables) y el descontrol de los ritmos o *ritmopatías*, genera en el paciente una desorganización de la trama temporal: se refugian en el pasado y hechos del presente tamizados por los temores se vuelven ya pasados, irreversibles, sin vuelta atrás. También la vivencia del espacio se distorsiona en la depresión. La percepción del espacio se suele presentar con una sensación de alejamiento psicofísico de los demás, por una ampliación del espacio exterior, lo cual contribuye a la discomunicación del depresivo, vivencia de soledad y aislamiento. Se reduce la percepción sensorial (hipoestesia), hay captación de mensajes distorsionados y sentimientos de desconfianza (Alonso-Fernández, 2009).

Siempre es necesario tener presente que las condiciones en las que se realiza la evaluación neurocognitiva son esenciales, tanto el entorno, la relación interpersonal con el paciente, como el estado expectante ansioso del mismo. Es necesario, además, tener en consideración que otros síntomas como la fatiga, la falta de sueño, los sentimientos de desesperanza y la falta de motivación pueden conducir a errores de valoración en las diversas pruebas (Allott et al., 2016).

Alteraciones cognitivas como huella o deterioro posterior a la remisión de la depresión

Los síntomas residuales de la depresión se van conformando como un deterioro progresivo y crónico. El concepto de restitución completa (*restitutio ad integrum*) en depresión carece ahora del carácter asertivo que durante tantos años se creyó en oposición a los trastornos psicóticos. Esto no implica que en todos los trastornos depresivos haya síntomas cognitivos residuales, pero cuando los hay se asocian con peor pronóstico y mayor riesgo de recaída (Buckman et al., 2028).

Uno de los problemas es la dificultad para la toma de decisiones, el cual es sustancial al evaluar el alta y el regreso a la actividad laboral de un paciente con depresión. Con frecuencia, en la clínica, hay personas que ya no cumplen con los criterios diagnósticos de depresión y, al considerarla recuperada, regresa al trabajo, pero puede suceder que no pueda tomar

decisiones o que tarde en hacerlo, y no pueda memorizar la información necesaria al nivel que podía antes del episodio. Algunas veces se da cuenta y otras veces no; en ambos casos, los problemas cognitivos pueden afectar lentamente la productividad laboral y eventualmente desencadenar una recaída en la depresión. Es muy importante este conocimiento para evitar el estigma hacia el enfermo, a quien se puede erróneamente atribuir una actitud de usufructo de su enfermedad o pereza a la hora de volver a trabajar

En un estudio chino se compararon pacientes con remisión clínica de un primer EDM, pacientes con remisión clínica en trastorno depresivo recurrente y controles sanos. Se evaluaron diversas funciones cognitivas: funciones ejecutivas, atención, velocidad del procesamiento cognitivo y memoria. Tanto el grupo de pacientes con primer episodio como el de episodios recurrentes puntuaron más bajo en todas las pruebas, pero solo fue significativo el deterioro observado en los dominios ejecutivos en todos los subcomponentes, en comparación con la población control. No obstante, la única diferencia significativa hallada entre los dos grupos de pacientes con remisión de depresión (única y recurrente) fue en la función denominada *shifting*, que se define como la capacidad para responder a cambios de estímulos en diferentes tareas, pruebas o situaciones y a la capacidad de adaptación flexible a las demandas cambiantes de la vida (Miyake et al., 2000).

Por otra parte, este déficit se halló en correlación directa con el número de episodios y cronicidad de la enfermedad (*burden*). Se entiende *burden* como la tendencia a acumular fallas ante la repetición de episodios. En relación con el número de episodios, tanto los pacientes con primer episodio como los que sufrieron episodios recurrentes tenían las mismas disfunciones cognitivas dependientes del estado depresivo, sobre todo en las funciones ejecutivas frontales. No obstante, se halló que cuánto más numerosos eran los episodios, más severa era la incapacidad para el cambio de patrón de pensamiento o acción. Es decir, esta deficiencia fue la única que no mejoró después del episodio y que se correlacionó negativamente con la duración de la enfermedad y la cantidad de los mismos.

En la clínica solemos observar cómo los pacientes depresivos crónicos van adquiriendo cada vez más un estilo cognitivo marcado por la perseverancia, la ideación iterativa y la rigidez para el cambio, haciéndose su contenido ideativo y también sus comportamientos más impermeables a las indicaciones, consejos y sugerencias.

En un metanálisis de 27 estudios se halló un rango leve a moderado de fallas cognitivas en adultos depresivos recurrentes en remisión, compa-

rados con controles sanos. Se observó que el deterioro era más acentuado cuanto más tardíamente había ocurrido el primer episodio depresivo, sugiriendo en estos pacientes factores etiopatogénicos vasculares y degenerativos en la depresión.

En un importante estudio de cohorte de cerca de un millón y medio de ciudadanos daneses seguidos durante 40 años, se halló que las personas con diagnóstico de depresión tenían el doble de riesgo de desarrollar demencia. Este riesgo fue mayor para hombres que para mujeres y persistió independientemente de que la depresión se diagnosticara a una edad temprana, media o avanzada (Elser et al., 2023).

Una posible explicación de este hallazgo, en relación con el mayor riesgo en hombres, puede ser porque estos tienen menos probabilidades de buscar atención médica que las mujeres. Los síntomas depresivos entre los hombres pueden, por lo tanto, reflejar una enfermedad más grave en el momento del diagnóstico, lo que aumenta el riesgo aparente de demencia asociada con la depresión en comparación con el riesgo relativo para mujeres.

En este análisis, los antecedentes de gravedad y hospitalizaciones recurrentes también se asociaron con un mayor riesgo de demencia.

Se ha estudiado, en los últimos años, el impacto de la depresión en los adolescentes y jóvenes como generadora de déficit persistentes en la adultez. Por ejemplo, un dato interesante es el que muestra un estudio realizado sobre una cohorte de 14.322 adolescentes convertidos en adultos jóvenes al cabo de 8 años. Se observó el impacto que tuvo en las habilidades para adquirir mayor léxico el antecedente de depresión sufrida en esa etapa crítica del neurodesarrollo, y que tales fallas guardaron relación directa con la intensidad de los síntomas depresivos sufridos.

Otro estudio mostró, sobre una población de 62 jóvenes entre 18 y 23 años, comparados con jóvenes controles, que los pobres resultados en las pruebas ejecutivas de control inhibitorio de respuesta en quienes habían sufrido depresión era un inequívoco marcador de huella dejada por la depresión y se mantenía estable e independiente de la intensidad de la depresión y del número de episodios sufridos (Peters et al., 2017).

No obstante, estos hallazgos sobre secuelas en jóvenes que han atravesado una depresión obligan a desarrollar análisis medulares que permitan discernir si las fallas observadas luego de la remisión no se corresponden con particularidades cognitivas premórbidas, rasgos o marcadores tempranos.

Más conocido históricamente ha sido el deterioro cognitivo presente en muchos pacientes con TBP a lo largo del curso de la enfermedad. El TBP se asocia generalmente con un desarrollo cognitivo típico hasta poco antes

del primer episodio, y a partir de entonces puede haber deterioro cognitivo después de cada episodio. Pero la gravedad del déficit cognitivo varía y el 60 % de las personas con TBP, sin psicosis, no tienen deterioro cognitivo (Bora, 2018). Se han identificado tres subgrupos neurocognitivos: un grupo intacto, un grupo que se deteriora selectivamente y un grupo con problemas globales por déficits graves en todos los ámbitos cognitivos comparables con los déficits de la esquizofrenia (Burdick et al., 2014).

En conjunto, la evidencia de la gran cantidad de estudios transversales y la investigación longitudinal disponible indica que aquellos enfermos con BP II muestran déficits menos severos que aquellos con BP I. Hasta ahora no se ha encontrado que BP I y II difirieran significativamente en atención, planificación, memoria de trabajo, cambios e inhibición, pero sí ocurre una diferencia más importante en la memoria verbal. El deterioro relativamente mayor de la memoria verbal entre las personas con BP I podría reflejar la gravedad de la vulnerabilidad de la enfermedad a los trastornos cognitivos, o también los efectos de los antipsicóticos, que se recetan con más frecuencia para BP I que para II, ya que se han observado efectos iatrogénicos de los antipsicóticos en la memoria verbal y en la velocidad de procesamiento (Mak et al., 2018).

Algunos estudios han intentado hallar un perfil anatomopatológico según las observaciones por neuroimágenes en personas con depresión y fallas cognitivas persistentes. Se observaron alteraciones, tanto estructurales como funcionales, especialmente en tálamo anterior, corteza cingulada, putamen y área cortical prefrontal en quienes detentaban fallas en el *shifting*, y, tal como era de esperar según lo arriba mencionado sobre la carga o acumulación de secuelas (*burden*), estos cambios anatómicos aumentaban en relación con el número de episodios presentados en el curso del trastorno (Belleau et al., 2019).

Los estudios de neuroimagen informan que el número de episodios y la duración de la enfermedad estarían asociados a atrofas estructurales en áreas como las del hipocampo y que el tamaño se correlaciona inversamente con la duración de la enfermedad, así es que los tamaños más pequeños del hipocampo se asocian con antecedentes depresivos más extensos (Gorwood et al., 2008). Desde el punto de vista fisiopatológico, se han adjudicado las causas a disfunción en los mecanismos de regulación de la inflamación, reparación oxidativa, apoptosis y neurogénesis, como así también una desregulación en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.

Alteraciones cognitivas como rasgos previos en depresión

En un estudio desarrollado en 103 personas deprimidas con criterios del DSM para depresión mayor unipolar, ambulatorios, el 26 % no presentó disfunción cognitiva. Entre quienes presentaban fallas se consideró que las objetivadas en atención y funciones ejecutivas podrían estar relacionadas con fallas preexistentes (Schwert et al., 2019). Pero esto es muy difícil de determinar. Resulta una cuestión de gran valor para seguir investigando, sobre todo en jóvenes que han sufrido depresión: ¿los déficits cognitivos representan rasgo previo o huella posterior? La importancia de esta pregunta radica en las implicancias que puede tener su eventual respuesta, a la hora de evaluar vulnerabilidad a la depresión en esta población o desarrollar estrategias de rehabilitación cognitiva precoz.

Solo estudios longitudinales que evalúen neurocognición previa al primer episodio podrían desenmarañar esta cuestión. Estas fallas previas podrían relacionarse con variables biológicas hereditarias o ambientales pre o post natales. Para ello se han estudiado los rendimientos cognitivos en familiares de primer grado de pacientes depresivos y no depresivos. Se analizó particularmente como marcador de interés el estilo cognitivo de rumiación. Así, un estudio sobre niños sanos y otro sobre adolescentes sanos, hijos todos de madres depresivas comparados con hijos de madres sin depresión, no arrojó resultados que muestren cambios cognitivos en los primeros dos grupos. En cambio, en otros dos trabajos más recientes se concluyó que tener un padre con depresión representaría un riesgo de disfunción ejecutiva en la descendencia asintomática (Hughes et al., 2013). Más significativos aún son los hallazgos observados en gemelos monocigóticos. Aquellos participantes sanos cuyo hermano gemelo tenía depresión mostraban déficit en atención, memoria de trabajo, función ejecutiva, procesamiento del lenguaje y memoria, en comparación con gemelos de personas sin depresión. Estos datos avalarían la posibilidad de una labilidad genética para la disfunción cognitiva en la depresión mayor (Christensen et al., 2006).

Otras investigaciones han intentado relacionar con alguna evidencia el bajo cociente intelectual premórbido y el riesgo levemente aumentado de padecer depresión severa. Los estudios en familiares han también sugerido que los déficits cognitivos pueden predecir la aparición de TBP entre las personas en riesgo. En un estudio de niños con alto riesgo de psicosis, los 16 niños que desarrollaron TBP durante el período de seguimiento de ocho años mostraron un rendimiento sustancialmente más bajo en comparación con aquellos que no desarrollaron TBP (Ratheesh, et

al., 2013). En conjunto, estos hallazgos sugieren que la cognición podría servir como un marcador de vulnerabilidad para el TBP, de allí la necesidad de tenerlos en cuenta.

También se ha estudiado la *alexitimia* (incapacidad para expresar verbalmente las emociones) como un factor psicológico asociado a la depresión y especialmente como un factor de riesgo. Desde una perspectiva neuropsicológica, la alexitimia se puede definir como una alteración en el procesamiento de la información afectiva y de la cognición social (Wingbermuehle et al., 2012). Varios estudios informan que la alexitimia es un rasgo relativamente estable más que un fenómeno dependiente del estado (Luminet et al., 2001) y se la ha relacionado con características neurobiológicas y neuropsicológicas como el funcionamiento del cerebro “visceral” o “límbico”. Además, se la ha asociado con somatizaciones, con síntomas psicósomáticos y, está considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión mayor (Honkalampi et al., 2010), esquizofrenia, otras psicosis y trastornos alimentarios. Las deficiencias en la identificación y el reconocimiento de los sentimientos emocionales debido a la alexitimia concurrente podrían llevar a una mala interpretación de los síntomas depresivos como si ellos fueran síntomas de un trastorno somático. También podría hacer que los síntomas depresivos no se detecten y, por lo tanto, posiblemente se conviertan en síntomas depresivos más graves o crónicos (Li et al., 2015). Este aumento de los síntomas depresivos que pueden deberse a la alexitimia comórbida subraya la necesidad de investigar los posibles factores que podrían influir en la fuerte relación entre los síntomas alexitímicos y la depresión. La evidencia acumulada también indica que puede coexistir una disfunción ejecutiva en los jóvenes alexitímicos. La asociación entre alexitimia y FE verbal puede deberse a circuitos prefrontales compartidos involucrados en la regulación de las emociones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso-Fernández, F. (1997). *Nuevas aportaciones sobre la depresión*. Edika-Med.
- Alonso-Fernández, F. (2009). Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo. *Salud Mental*, 6(32), 443-445.
- Allott, K., Fisher, C.A., et al. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav*, 6(10): e00527. <https://doi.org/10.1002/brb3.527>
- Angst, J., Sellaro, R., et al. (2005). Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord*, 84(2-3), 149-157. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00195-2)
- Angst, J., Ajdacic-Gross, V., et al. (2020). Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths. *Int J Bipolar disorders*, 8(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0165-9>
- Arboleda Florez, J., Suárez Richards, M., Pujol, S., et al. (2009). Primary Care Physicians Knowledge about Depression in Argentina. *Int Med Journal*, 16(4): 261-266.
- Badcock, P. B., Davey, C. G., Whittle, S., Allen, N. B., & Friston, K. J. (2017). The Depressed Brain: An Evolutionary Systems Theory. *Trends in cognitive sciences*, 21(3), 182-194. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.01.005>
- Bakkour, N., Samp, J., et al. (2014). Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 216(3), 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.014>
- Bauer, I.E., Pascoe, M.C., et al. (2014). Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psych Res*, 56: 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.017>
- Baune, B. T., Fuhr, M., Air, T., & Hering, C. (2014). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults with major depressive disorder--a review. *Psychiatry research*, 218(3), 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.052>
- Bell, E., Boyce, P., Porter, R. J., Bryant, R. A., & Malhi, G. S. (2020). Could irritability be the key to unlocking the enigma of mixed states?. *Bipolar disorders*, 22(8), 781-784. <https://doi.org/10.1111/bdi.13029>
- Belleau, E. L., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2019). The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological psychiatry*, 85(6), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031>
- Bollinger, T., & Schibler, U. (2014). Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss medical weekly*, 144, w13984. <https://doi.org/10.4414/smww.2014.13984>
- Bora E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 229, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>
- Borsboom, D. (2008). Psychometric perspectives on diagnostic systems. *Journal of clinical psychology*, 64(9), 1089-1108. <https://doi.org/10.1002/jclp.20503>
- Borsboom, D. (2017). Una teoría de redes de los trastornos mentales. *World Psychiatry (en español)*, 15(1): 5-14.
- Borsboom, D., Cramer, A. O. J., & Kalis, A. (2018). Brain disorders? Not really: Why network structures block reductionism in psychopathology research. *The Behavioral and brain sciences*, 42, e2. <https://doi.org/10.1017/S0140525X17002266>
- Brinker, J. K., & Dozois, D. J. (2009). Ruminative thought style and depressed mood. *Journal of clinical psychology*, 65(1), 1-19. <https://doi.org/10.1002/jclp.20542>

Depresión y cognición

- Buckman, J. E. J., Underwood, A., Clarke, K., Saunders, R., Hollon, S. D., Fearon, P., & Pilling, S. (2018). Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis. *Clinical psychology review, 64*, 13–38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.07.005>
- Burdick, K. E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R. J., Shanahan, M., & Malhotra, A. K. (2014). Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychological medicine, 44*(14), 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Cai, N., Choi, K. W., et al. (2020). Hum Mole Genet, 29, (R1): R10–R18.
- Cao, B., Park, C., Subramaniapillai, M., Lee, Y., Iacobucci, M., Mansur, R. B., Zuckerman, H., Phan, L., & McIntyre, R. S. (2019). The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry, 10*, 17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00017>
- Cramer, A. O., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: a network perspective. *The Behavioral and brain sciences, 33*(2-3), 137–193. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
- Chan, R. C., Wang, Y., Huang, J., Shi, Y., Wang, Y., Hong, X., Ma, Z., Li, Z., Lai, M. K., & Kring, A. M. (2010). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure in schizophrenia: cross-cultural validation and extension. *Psychiatry research, 175*(1-2), 181–183. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.020>
- Christensen, M. V., Kyvik, K. O., & Kessing, L. V. (2006). Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychological medicine, 36*(8), 1119–1129. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007896>
- Davey C. G. (2024). Understanding and explaining depression: From Karl Jaspers to Karl Friston. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 58*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1177/00048674231219178>
- Dickson, J., McLeod, A. (2010). A Brief report anxiety, depression and approach and avoidance goals. *Cognition Emotion, 18*(3): 423-430. <https://doi.org/10.1080/02699930341000013>
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación, *Estadísticas Vitales Información Básica - Año 2013. Serie 5 - Número 57*, 2014.
- Droit-Volet, S. (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of physiology, Paris, 107*(4), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.005>
- Ebmeier, K. P., Donaghey, C., & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet (London, England), 367*(9505), 153–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67964-6)
- Edgar, N., & McClung, C. A. (2013). Major depressive disorder: a loss of circadian synchrony?. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology, 35*(11), 940–944. <https://doi.org/10.1002/bies.201300086>
- Elser, H., Horváth-Puhó, E., Gradus, J. L., Smith, M. L., Lash, T. L., Glymour, M. M., Sørensen, H. T., & Henderson, V. W. (2023). Association of Early-, Middle-, and Late-Life Depression With Incident Dementia in a Danish Cohort. *JAMA neurology, 80*(9), 949–958. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.2309>
- Epskamp, S., & Fried, E. I. (2018). A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychological methods, 23*(4), 617–634. <https://doi.org/10.1037/met0000167>
- Espinoza Oyarce, D. A., Shaw, M. E., Alateeq, K., & Cherbuin, N. (2020). Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience, 45*(6), 406–429. <https://doi.org/10.1503/jpn.190156>
- Esquivias, A. Henri Bergson y el impulso vital (elan vital). Antropología emocional. La fundamentación filosófica y científica de la educación emocional. recuperado de antoniovillalobos.wordpress.com/2015/04/14/henri-bergson-y-el-impulso-vital-elan-vital/

- Fossati, P., Deweer, B., et al. (1995). Les troubles de la récupération mnésique: un argument en faveur d'un dysfonctionnement des structures sous-cortico-frontales dans la dépression [Deficits in memory retrieval: an argument in favor of frontal subcortical dysfunction in depression]. *Encephale*, 21(4): 295-305.
- Fossati, P., Ergis, A. M., et al. (2002). Neuropsychologie des troubles des fonctions exécutives dans la dépression: une revue de la littérature [Executive functioning in unipolar depression: a review]. *Encephale*, 28(2): 97-107.
- Gansler, D. A., Suvak, M., Arean, P., & Alexopoulos, G. S. (2015). Role of Executive Dysfunction and Dysexecutive Behavior in Late-Life Depression and Disability. *The American journal of geriatric psychiatry*, 23(10), 1038–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.05.003>
- Goldberg, D. (2015). Psychopathology and classification in psychiatry. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 50(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0924-y>
- 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(6), 731–739. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07040574>
- Hack, L. M., Tozzi, L., Zenteno, S., Olmsted, A. M., Hilton, R., Jubeir, J., Korgaonkar, M. S., Schatzberg, A. F., Yesavage, J. A., O'Hara, R., & Williams, L. M. (2023). A Cognitive Biotype of Depression and Symptoms, Behavior Measures, Neural Circuits, and Differential Treatment Outcomes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 6(6), e2318411. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18411>
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in cognitive sciences*, 10(4), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.011>
- Haroz, E. E., Ritchey, M., Bass, J. K., Kohrt, B. A., Augustinavicius, J., Michalopoulos, L., Burkey, M. D., & Bolton, P. (2017). How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Social science & medicine* (1982), 183, 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.12.030>
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 134(1-3), 20–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.011>
- Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., Kessler, R. C., Kohrt, B. A., Maj, M., McGorry, P., Reynolds, C. F., 3rd, Weissman, M. M., Chibanda, D., Dowrick, C., Howard, L. M., Hoven, C. W., Knapp, M., Mayberg, H. S., Penninx, B. W. J. H., ... Wolpert, M. (2022). Time for united action on depression: a *Lancet-World Psychiatric Association Commission*. *Lancet (London, England)*, 399(10328), 957–1022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02141-3)
- Honkalampi, K., Koivumaa-Honkanen, H., Lehto, S. M., Hintikka, J., Haatainen, K., Rissanen, T., & Viinamäki, H. (2010). Is alexithymia a risk factor for major depression, personality disorder, or alcohol use disorders? A prospective population-based study. *Journal of psychosomatic research*, 68(3), 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.010>
- Huber, G. (1972). *Esquizofrenia y Ciclotimia*. Morata.
- Hughes, C., Roman, G., Hart, M. J., & Ensor, R. (2013). Does maternal depression predict young children's executive function? - a 4-year longitudinal study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 54(2), 169–177. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12014>
- 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>
- Jarratt-Barnham, I., Saleh, Y., Husain, M., Kirkpatrick, B., & Fernandez-Egea, E. (2020). The influence of negative and affective symptoms on anhedonia self-report in schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, 98, 152165. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152165>

Depresión y cognición

- Kang, H. J., Park, Y., Yoo, K. H., Kim, K. T., Kim, E. S., Kim, J. W., Kim, S. W., Shin, I. S., Yoon, J. S., Kim, J. H., & Kim, J. M. (2020). Sex differences in the genetic architecture of depression. *Scientific reports*, 10(1), 9927. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66672-9>
- Kendler, K.S., Gardner, C.O., et. al. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: Similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med*, 31: 605-616.
- Kong, R. (2019). The Role of Time Perception in Depression. *J Depression and Anxiety*, 08(04). <https://doi.org/10.35248/2167-1044.19.8.348>
- Kontis, D., & Fountoulakis, K. N. (2019). Mixed Mood States definitions: Do they really matter?. *Bipolar disorders*, 21(7), 579–581. <https://doi.org/10.1111/bdi.12837>
- Lam Raymond, W. (2021). Depression. Oxford Psychiatry Library.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biological psychiatry*, 60(2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.024>
- Li, S., Zhang, B., Guo, Y., & Zhang, J. (2015). The association between alexithymia as assessed by the 20-item Toronto Alexithymia Scale and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 227(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.006>
- Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of psychiatric research*, 126, 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
- Listunova, L., Roth, C., Bartolovic, M., Kienzle, J., Bach, C., Weisbrod, M., & Roesch-Ely, D. (2018). Cognitive Impairment Along the Course of Depression: Non-Pharmacological Treatment Options. *Psychopathology*, 51(5), 295–305. <https://doi.org/10.1159/000492620>
- Luminet, O., Bagby, R. M., & Taylor, G. J. (2001). An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, 70(5), 254–260. <https://doi.org/10.1159/000056263>
- Lyall, D. M., Inskip, H. M., Mackay, D., Deary, I. J., McIntosh, A. M., Hotopf, M., Kendrick, T., Pell, J. P., & Smith, D. J. (2016). Low birth weight and features of neuroticism and mood disorder in 83 545 participants of the UK Biobank cohort. *BJPsych open*, 2(1), 38–44. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002154>
- Mak, A. D. P., Lau, D. T. Y., Chan, A. K. W., So, S. H. W., Leung, O., Wong, S. L. Y., Lam, L., Leung, C. M., & Lee, S. (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Scientific reports*, 8(1), 1905. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20295-3>
- Maccallum, F., Galatzer-Levy, I. R., & Bonanno, G. A. (2015). Trajectories of depression following spousal and child bereavement: A comparison of the heterogeneity in outcomes. *Journal of psychiatric research*, 69, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.017>
- McGrath, L. M., Cornelis, M. C., Lee, P. H., Robinson, E. B., Duncan, L. E., Barnett, J. H., Huang, J., Gerber, G., Sklar, P., Sullivan, P., Perlis, R. H., & Smoller, J. W. (2013). Genetic predictors of risk and resilience in psychiatric disorders: a cross-disorder genome-wide association study of functional impairment in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 162B(8), 779–788. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32190>
- McIntyre, R. S., Cha, D. S., Soczynska, J. K., Woldeyohannes, H. O., Gallagher, L. A., Kudlow, P., Alsuwaidan, M., & Baskaran, A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety*, 30(6), 515–527. <https://doi.org/10.1002/da.22063>
- Malhi, G. S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A. B., & Murray, G. (2021). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(1), 7–117. <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>

- McLaren, M. E., Szymkowitz, S. M., Kirton, J. W., & Dotson, V. M. (2015). Impact of Education on Memory Deficits in Subclinical Depression. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(5), 387–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv038>
- Maramis, M. M., Mahajudin, M. S., & Khotib, J. (2021). Impaired Cognitive Flexibility and Working Memory Precedes Depression: A Rat Model to Study Depression. *Neuropsychobiology*, 80(3), 225–233. <https://doi.org/10.1159/000508682>
- Mathers, S. E., Chambers, B. R., Merory, J. R., & Alexander, I. (1987). Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Clinical and experimental neurology*, 23, 67–70.
- Miskowiak, K. W., Ott, C. V., Petersen, J. Z., & Kessing, L. V. (2016). Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field. *European neuropsychopharmacology* 26(12), 1845–1867. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.09.641>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Murray, G., Nicholas, C. L., Kleiman, J., Dwyer, R., Carrington, M. J., Allen, N. B., & Trinder, J. (2009). Nature's clocks and human mood: the circadian system modulates reward motivation. *Emotion (Washington, D.C.)*, 9(5), 705–716. <https://doi.org/10.1037/a0017080>
- Nuijten, M. B., Deserno, M. K., et al. (2016). Mental disorders as complex networks: an introduction and overview of a network approach to psychopathology. *Clin Neuropsychiatry*, 13(4/5): 68-76.
- Olbert, C. M., Gala, G. J., & Tupler, L. A. (2014). Quantifying heterogeneity attributable to polythetic diagnostic criteria: theoretical framework and empirical application. *Journal of abnormal psychology*, 123(2), 452–462. <https://doi.org/10.1037/a0036068>
- Papakostas, G. I. (2015). Antidepressants and their effect on cognition in major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(8), e1046. <https://doi.org/10.4088/JCP.13086tx5c>
- Peters, A. T., Jacobs, R. H., Crane, N. A., Ryan, K. A., Weisenbach, S. L., Ajilore, O., Lamar, M., Kassel, M. T., Gabriel, L. B., West, A. E., Zubietta, J. K., & Langenecker, S. A. (2017). Domain-specific impairment in cognitive control among remitted youth with a history of major depression. *Early intervention in psychiatry*, 11(5), 383–392. <https://doi.org/10.1111/eip.12253>
- Petersen, J. Z., Porter, R. J., & Miskowiak, K. W. (2019). Clinical characteristics associated with the discrepancy between subjective and objective cognitive impairment in depression. *Journal of affective disorders*, 246, 763–774. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.105>
- Porter, R. J., & Douglas, K. M. (2019). Cognitive impairment in people remitted from major depression. *The lancet. Psychiatry*, 6(10), 799–800. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30278-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30278-0)
- Queissner, R., Pilz, R., Dalkner, N., Birner, A., Bengesser, S. A., Platzer, M., Fellendorf, F. T., Kainzbauer, N., Herzog-Eberhard, S., Hamm, C., Reininghaus, B., Zelzer, S., Mange, H., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., Kapfhammer, H. P., & Reininghaus, E. Z. (2018). The relationship between inflammatory state and quantity of affective episodes in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.024>
- Ratheesh, A., Lin, A., Nelson, B., Wood, S. J., Brewer, W., Betts, J., Berk, M., McGorry, P., Yung, A. R., & Bechdolf, A. (2013). Neurocognitive functioning in the prodrome of mania—an exploratory study. *Journal of affective disorders*, 147(1-3), 441–445. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.017>
- Roberts, A. L., Liu, J., Lawn, R. B., Jha, S. C., Sumner, J. A., Kang, J. H., Rimm, E. B., Grodstein, F., Kubzansky, L. D., Chibnik, L. B., & Koenen, K. C. (2022). Association of Posttraumatic Stress Disorder With Accelerated Cognitive Decline in Middle-aged Women. *JAMA network open*, 5(6), e2217698. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17698>

Depresión y cognición

- Roca, M., Monzón, S., Vives, M., López-Navarro, E., García-Toro, M., Vicens, C., García-Campayo, J., Harrison, J., & Gili, M. (2015). Cognitive function after clinical remission in patients with melancholic and non-melancholic depression: a 6 month follow-up study. *Journal of affective disorders*, 171, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.018>
- Roxer M. "Salud mental". Publicado en línea en OurWorld, In Data.org. 'ourworldindata.org/mental-health, 2018'.
- Schumacher, L., Klein, J. P., Elsaesser, M., Härter, M., Hautzinger, M., Schramm, E., & Kriston, L. (2023). Implications of the Network Theory for the Treatment of Mental Disorders: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 80(11), 1160–1168. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.2823>
- Schwert, C., Stohrer, M., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M., & Schröder, A. (2019). Neurocognitive profile of outpatients with unipolar depressive disorders. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 41(9), 913–924. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1634180>
- Semkowska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O'Connor, J., Knittle, H., Ahern, E., & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 6(10), 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)
- Shear, M. K. (2015). Clinical practice. Complicated grief. *The New England journal of medicine*, 372(2), 153–160. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1315618>
- Shear, M. K., Reynolds, C. F., 3rd, Simon, N. M., Zisook, S., Wang, Y., Mauro, C., Duan, N., Lebowitz, B., & Skritskaya, N. (2016). Optimizing Treatment of Complicated Grief: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 73(7), 685–694. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0892>
- Snaith, P. (1993). Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology. *Psychological medicine*, 23(4), 957–966. <https://doi.org/10.1017/s0033291700026428>
- Soreca, I. (2014). Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Current opinion in psychiatry*, 27(6), 467–471. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000108>
- Stagnaro, J. C., Cía, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, S., & Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex Rev Arg Psiquiatría*, XXIX(142), 275–299.
- Stringaris, A. (2017). Editorial: What is depression?. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 58(12), 1287–1289. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12844>
- Suárez Richards, M. (1998). Trastorno mixto ansiedad-depresión. *Encrucijada en Neurociencias*, 6(3), 25–29.
- Suárez Richards, M. (2004). Concordancia en el tratamiento de la depresión. *Revista Argentina Actualización en Psiquiatría*, 2: 12–18.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Taylor, W. D., Schultz, S. K., Panaite, V., & Steffens, D. C. (2018). Perspectives on the Management of Vascular Depression. *The American journal of psychiatry*, 175(12), 1169–1175. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18050568>
- Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological medicine*, 39(5), 725–733. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004042>
- Treadway, M. T., Buckholz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., & Zald, D. H. (2009). Worth the 'Effort'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS one*, 4(8), e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>

Depresión y cognición

Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Bauer, I. E., Kapczinski, F., Miskowiak, K., Burdick, K. E., & Balanzá-Martínez, V. (2020). Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. *Bipolar disorders*, 22(1), 13–27. <https://doi.org/10.1111/bdi.12821>

Vogel, D. H. V., Krämer, K., Schoofs, T., Kupke, C., & Vogeley, K. (2018). Disturbed Experience of Time in Depression-Evidence from Content Analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 66. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00066>

Wingbermhühle, E., Theunissen, H., et al. The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatr*, 2012, 24(2):67-80. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00613.x>

KENANTIS

QUETIAPINA 25 | 100 | 200

EL ANTIPSICOTICO ATIPICO
DE PROBADA EFICACIA



CON BIOEQUIVALENCIA FDA



EUROPEAN
MEDICINES
AGENCY



Health
Canada

CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS



SINCE 1868

VOLVER A LA REALIDAD CONECTARSE CON LA VIDA



ONOTRAN

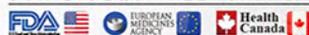
OLANZAPINA

Tratamiento de la esquizofrenia y mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.
Prevención del episodio maniaco de moderado a grave y de recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco.

5 mg x28 comp. y 10 mg x28 comp.

PAMI

CON BIOEQUIVALENCIA FDA



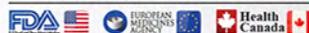
ONOTRAN RAPID

OLANZAPINA ODT

Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados.
Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos en el trastorno bipolar.

5 mg x28 comp. dispersables y 10 mg x28 comp. dispersables

CON BIOEQUIVALENCIA FDA



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

Lepetit
SINCE 1868