

COGNICIÓN Y DEPRESIÓN: UN VÍNCULO SUBESTIMADO

Hugo Pisa



Baliarda

Vorxetil

Vortioxetina 5 • 10 • 20 mg

Restablece la Vitalidad



- Antidepresivo multimodal de nueva generación con un novedoso perfil farmacodinámico.
- Acciones antidepresivas y ansiolíticas de utilidad en la depresión ansiosa.
- Presenta efectos clínicos procognitivos.
- Opción terapéutica en adultos mayores con depresión.
- Mejora las actividades cotidianas y funciones ejecutivas laborales.
- Bajo riesgo de aumento de peso y efectos adversos sexuales.
- Perfil farmacocinético predecible.
- Cómoda posología: una vez al día.



FÓRMULA: Vortioxetina 5 | 10 | 20 mg.

PRESENTACIONES: Vorxetil 5 | 10 | 20: 30 comprimidos recubiertos.



Información completa para prescribir
Material para uso exclusivo del Profesional Titulado
para prescribir o dispensar medicamentos.
Prohibida su entrega a pacientes, consumidores
y/o el público en general.

Vorxetil 5 | 10 | 20 mg se encuentra sujeto a un
Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por
la ANMAT.

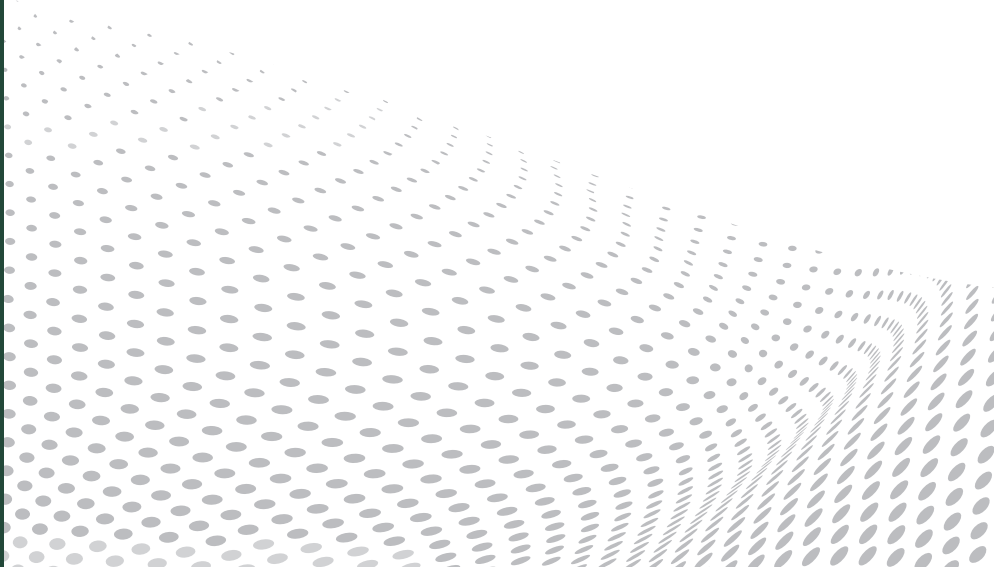


Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

COGNICIÓN Y DEPRESIÓN: UN VÍNCULO SUBESTIMADO

Hugo Pisa

Médico especialista en Psiquiatría.
Magíster en Psicofarmacología (Fundación Favaloro).
Magíster en Desarrollo humano (FLACSO).
Docente de la Carrera de Especialista en Psiquiatría (UMAI).



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
LA DEPRESIÓN COMO SÍNDROME NEUROCOGNITIVO	7
EL DOMINIO COGNITIVO EN LA DEPRESIÓN	7
PSEUDODEMENCIA. DEMENCIA Y DEPRESIÓN	9
BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA DEPRESIÓN	10
EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR	12
CONCLUSIONES	14
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

Coordinación de edición: Lic. Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar
Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

COGNICIÓN Y DEPRESIÓN: UN VÍNCULO SUBESTIMADO

Hugo Pisa

I.

La mujer entró al consultorio con decisión. Sus gestos y movimientos transmitían enojo. Si bien la temperatura era agradable, la queja se basaba en el calor que hacía y que tuvo que soportar para llegar a horario. “Disculpe, pero no veo la diferencia entre hacer la consulta online o presencial –dijo–; en fin cada uno con su tema”. La invité a que se explayara respecto de lo que le sucedía. Me respondió: “Tengo 54 años, soy abogada. Mi profesión me encanta, vengo de una familia de abogados. Sin embargo, en los últimos dos meses todo me cuesta, me angustio por cualquier cosa, como que estoy muy sensible. Me siento triste. Pero, sobre todo, me cuesta pensar, cosas que podía resolver en minutos ahora me puede llevar horas y aun así hay veces que no llego a terminar un escrito. No soy yo. Lo llamaría inseguridad o inutilidad, no sé”. Al consultarle sobre un posible motivo, le costó ubicar una situación puntual. Al contrario, enfatizó que en otras áreas como pareja, hijos, familia, amistades estaba todo bien. Utilizó para describirse la palabra “autoexigente”. Refirió que en otro momento le pasó algo similar: “Fue al poco tiempo de recibirme –agregó–, sentí que el mundo se me venía encima”.

Introducción

No se puede dejar de recordar que sentirse decaído no siempre es un síntoma de un trastorno depresivo: es un sentimiento que puede ser comprensible en ciertas circunstancias. Para profundizar en ese sentido se llevará a cabo una entrevista en profundidad sobre aquello que le sucede al consultante, así como los objetivos, expectativas y posibilidades del mismo; es lo que se llama un *enfoque centrado en la persona*. Sin embargo, cuando el paciente presenta episodios depresivos recurrentes que afectan su funcionalidad es necesario pensar desde un *enfoque centrado en la enfermedad* (sin detrimento del anterior), se traduce, en este caso, en el diagnóstico de un trastorno depresivo con la consecuente indicación de un tratamiento específico (1).

La depresión como enfermedad afecta el estado de ánimo y la salud física. Se caracteriza por un bajo estado de ánimo, falta de energía, tristeza, desinterés, alteración del sueño y/o apetito (2). Situación que impacta en el funcionamiento psicosocial y en la calidad de vida. La prevalencia del trastorno depresivo mayor varía entre países, pero en general es de aproximadamente el 6 % (3). En 2008, la OMS la clasificó como la tercera causa de carga de enfermedad a nivel mundial y proyectó que ocuparía el primer lugar en el 2030 (4). Se define carga de la enfermedad al impacto de un problema de salud en un área específica medida por la morbilidad.

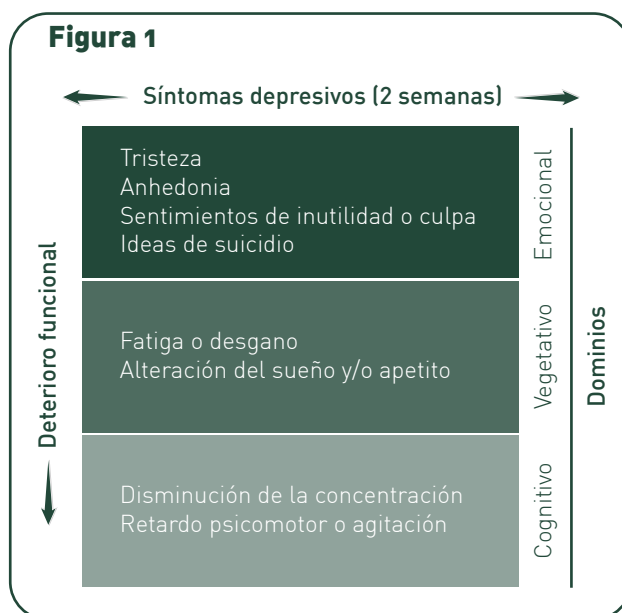
En su desarrollo se encuentran involucrados diferentes factores: socioculturales, económicos, psicológicos, genéticos y biológicos (5). A lo largo de la vida, la depresión es más frecuente en mujeres que en hombres (casi el doble); en ambos el pico de prevalencia ocurre en la segunda y terce-

ra década de la vida, con un pico posterior, más modesto, en la quinta y sexta década (6).

Para el diagnóstico, ambos manuales (DSM-5 y CIE-11) identifican síntomas clave –los más específicos son la tristeza y la anhedonia– que se deberían presentar durante al menos dos semanas junto con otros síntomas. Sin embargo, ninguno es patognomónico de la depresión: se pueden presentar en otras enfermedades psiquiátricas y médicas. Por lo tanto, la definición de depresión como un trastorno se basa en síntomas que configuren un síndrome y causen un deterioro funcional. Los síntomas los podemos agrupar en dominios: emocional (tristeza, anhedonia, sentimientos de inutilidad o culpa; ideas de suicidio), neurovegetativo (fatiga o desgano, alteración del sueño y/o apetito) y cognitivo (disminución de la concentración; retardo psicomotor o agitación). Desde un punto de vista clínico, se podría considerar a los mismos como *puertas de entrada* a la consulta y posterior tratamiento. Sin embargo, una limitación es la ausencia de una jerarquía entre los síntomas que se ubican en los diferentes dominios –las puertas de entrada– que se mencionaron; es decir, a cuáles darles una mayor prioridad (7). Por otro lado, la presencia de ansiedad es común en el contexto de la depresión: se presenta en dos tercios de las personas con trastorno depresivo mayor. Puede manifestarse tanto como comorbilidad como una característica predominante de dicho trastorno (8). La misma atravesaría a todos los dominios (ver Figura 1).

Llegados a este punto, es llamativa la falta de atención sobre los procesos de pensamiento en el contexto de los trastornos depresivos debido a que se considera a los mismos como parte del trastorno afectivo y desde esa perspectiva, cualquier deterioro del pensamiento es el resultado de una perturbación afectiva. Esta reflexión se publicó hace más de cincuenta años (10). No obstante, este vínculo que se mantuvo en el olvido o en un lugar menor a expensas de la tendencia a focalizar en el dominio emocional mantiene una importancia plena en la actualidad. En ese sentido, la puerta de entrada de las disfunciones cognitivas y emocionales no solo son correlatos de la depresión, sino que contribuyen a la aparición, mantenimiento y recurrencia de los

Figura 1



Adaptado de Malhi and Mann (9)

síntomas depresivos. Los síntomas emocionales y cognitivos de la depresión están interrelacionados de múltiples maneras y se refuerzan mutuamente (11). Se estima que entre el 20 y 30 % de los pacientes con un trastorno depresivo mayor presentan un compromiso de las funciones cognitivas; entendidas como aquellas que nos permiten la formación de nociones, la comprensión de la información y su procesamiento, así como la resolución de problemas y la toma de decisiones (12). Dicho de otro modo, existe una asociación, pero la naturaleza causal de la misma es poco clara. Esto es importante porque si el deterioro cognitivo impulsa el desarrollo de síntomas depresivos, mejorar la cognición puede ayudar a tratar o incluso prevenir la depresión (13). ¿Acaso no es el desafío que plantea el relato clínico? Este es el motivo por el cual el interés en los aspectos cognitivos de la depresión ganó centralidad tanto en la investigación como desde un punto de vista clínico; debido a que se asocian con una mala respuesta al tratamiento (14).

Con este trabajo de revisión, se procurará establecer de manera clara que la disfunción cognitiva es un síntoma cardinal de la depresión, con implicancias significativas en el pronóstico, la clínica, la funcionalidad y la respuesta al tratamiento.

La depresión como síndrome neurocognitivo

La mayor exigencia cognitiva que se requiere en la actualidad; el incremento de la expectativa de vida (o los años que se agregaron a la vejez) y el mayor conocimiento de la clínica son los factores a los que se les atribuye la mayor relevancia de los síntomas cognitivos de la depresión en la actualidad (15). En este contexto, ¿cuáles son justamente los síntomas cognitivos a los que nos referimos? Dificultad en la concentración, en la toma de decisiones, en la planificación; así como fallas de memoria y bradipsiquia. Los mismos pueden presentarse con mayor o menor frecuencia; tanto en el transcurso de la evolución, como en la remisión de un trastorno depresivo. Se podría concluir que su presencia configuraría un cuadro compatible con un síndrome neurocognitivo al que se debería ubicar como una entidad y prestarle la debida atención dado el impacto en la vida diaria, a nivel laboral, relaciones sociales y adherencia al tratamiento. En ese sentido, en su planteo sobre la disfunción cognitiva en los trastornos depresivos, Gonda et al. (16) sugirieron una clasificación que se basa en el vínculo que existe entre lo cognitivo y lo afectivo. Por un lado se encontrarían las funciones cognitivas “calientes” que dependen del afecto; y por otro, las “frías” que serían independientes del mismo. Contemplar esta división tiene una relevancia clínica. Las alteraciones cognitivas “calientes” podrían evidenciarse en la entrevista; en este punto se podría inferir que es lo que ocurrió a la paciente que se mencionó al comienzo. Esta situación conduce a distorsiones cognitivas. Por su parte, ante trastornos de las funciones cognitivas “frías”; es decir que no tienen una relación aparente con el ánimo y constituirían un cuadro de déficit cognitivo sería necesario profundizar desde un punto de vista neurológico; o dicho de otro modo, buscar organicidad, a partir de imágenes cerebrales y test neurocognitivo (17). A continuación, se resumen las características principales en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Clasificación de los trastornos cognitivos en la depresión

Calientes	Frías
Dependen del afecto	Independientes del afecto
Se evidencian en la entrevista	Profundizar con imágenes cerebrales y test neurocognitivo
Distorsiones cognitivas	Déficit cognitivo

Por otro lado, Hack et al. (2023) (18), proponen un subgrupo cognitivo específico (o biotipo) en el marco de un trastorno depresivo mayor que tendría una implicancia clínica y terapéutica: su correlato neuronal y perfil clínico funcional está vinculado a una mala respuesta a los antidepresivos y, podría beneficiarse, en cambio, de terapias o intervenciones específicas dirigidas a la disfunción cognitiva.

Los déficits cognitivos se pueden presentar desde el primer episodio; no obstante, se harían más manifiestos con cada episodio subsiguiente (19). La edad juega un papel importante en las limitaciones cognitivas de los pacientes con depresión. En ese sentido, las personas mayores presentan alteraciones más severas que los más jóvenes. Los más afectados son aquellos con un inicio tardío (50–65 años) (20). Por último, las limitaciones cognitivas son un síntoma habitual y potencialmente duradero (21), que se asociaría a un mayor riesgo suicida (22).

El dominio cognitivo en la depresión

¿A qué se llama *distorsiones cognitivas*? A un procesamiento erróneo de la información. En este contexto, los pacientes evidencian una reactividad aumentada a la información negativa; lo que se traduce en una actitud pesimista hacia el entorno y hacia sí mismos. De esta forma deja de percibirse cualquier aspecto positivo de uno y de los demás, lo que constituye a un procesamiento de información e interpretación defectuosa de las experiencias. En otras palabras, una visión distorsionada de la realidad que conduce

a la generación de enfoques erróneos. De esta manera, las distorsiones cognitivas aumentan y cronifican los síntomas depresivos (23).

Con relación a los *déficits cognitivos*, los que se encuentran con mayor frecuencia en las depresiones son: las alteraciones de las funciones ejecutivas, la atención, la memoria a corto plazo y las habilidades psicomotoras (17).

Las *funciones ejecutivas* cumplen dos funciones principales: en primer lugar, se encuentran involucradas en las actividades voluntarias; aquellas que tienen un propósito o intencionalidad específica, como por ejemplo al momento de realizar una tarea. En segundo lugar, constituyen un sistema de control que filtra las reacciones que resultan inapropiadas o inadecuadas para un contexto determinado (24). Los déficits en las funciones ejecutivas que se presentan en un trastorno depresivo mayor impedirían que los pacientes puedan focalizar en un objetivo y que en consecuencia lo lleven a cabo. Esto incluye desde una tarea simple a las más complejas, situación que puede manifestarse como una imposibilidad de asumir una responsabilidad habitual, así como dejar de asumir un rol social asignado; como le ocurrió, por ejemplo, a un jefe que no podía firmar.

La *atención*, como una función cognitiva, es la puerta a través de la cual la información sensorial ingresa y se transforma en una experiencia consciente. Está relacionada con la selección de información: por un lado, nos brinda la posibilidad de concentrarnos y focalizar en el punto que requiera una circunstancia determinada. Por otro, se vincula de manera estrecha con la memoria. A menudo, los pacientes con trastorno depresivo mayor se quejan de dificultades de concentración que afectan su vida diaria. A pesar de que las mismas constituyen un criterio diagnóstico del trastorno depresivo mayor y que la atención tiene influencia en muchos aspectos del funcionamiento cognitivo y emocional; el enfoque de la depresión se centra en general en las características del estado de ánimo (25). Los trastornos de la atención se revelan en el transcurso de un examen psiquiátrico y pueden ser objetivados a partir de pruebas neuropsicológicas.

La *memoria* está relacionada con la atención. La memoria a corto plazo incluye, entre otros, la memoria sensorial y la memoria de trabajo (26). Los pacientes con depresión exhiben alteraciones en el campo de la memoria sensorial; es decir, la memoria visuo-espacial y la memoria auditivo-verbal, aquella que permite recibir, procesar y almacenar experiencias visuales y auditivas. La memoria de trabajo es la responsable del almacenamiento temporal y del procesamiento de información; asimismo, modula la actividad cognitiva: el procesamiento del lenguaje (memoria verbal), el aprendizaje y el razonamiento (27).

La coordinación, la agilidad y la respuesta rápida definen a las *habilidades psicomotoras*. El retraso psicomotor incluye la lentitud en la marcha, la inclinación, el bajo tono de voz y la alteración de los procesos cognitivos. Como síntoma de un trastorno depresivo mayor, se manifiesta en un examen minucioso que implica la evaluación del habla del paciente, las expresiones faciales, los movimientos oculares; la velocidad y alcance motriz del paciente (28).

Estas disfunciones cognitivas no solo afectan el funcionamiento general del paciente durante un episodio depresivo, también pueden persistir luego de una mejoría; incluso una vez alcanzada la remisión (29).

II.

Ingresa con su hija a la consulta. Ella le dice que camine despacio, después le señala la silla donde debe sentarse y de nuevo agrega: despacio. Me aclara que lo hace porque le preocupa la situación. El paciente, 68 años, se presenta como ingeniero. Refiere que desea que su hija explique lo que le sucede. Ella dice: “Desde hace seis meses aproximadamente está con una gran dificultad para recordar eventos recientes, también le cuesta orientarse. Está como desconectado. Él siempre fue muy activo y organizado; ahora dejó de interesarle cosas que le gustaban: la jardinería y la lectura. Se enoja ante cualquier tarea que requiera algún esfuerzo mental. Responde ‘no sé’ o se niega, al menos, a intentarlo”.

Durante la entrevista, se muestra decaído, con la mirada perdida. Su lenguaje es lento y el tono de su voz, bajo. Las respuestas son monosilábicas, superficiales y evasivas por momentos. Refiere que siente que su memoria no es la misma. Al profundizar con relación a un probable motivo, su hija relata que se inició poco tiempo después de la muerte de su esposa, hace siete meses, “Sólo si le insistís hace las cosas y las hace bien. Parece que le faltara voluntad, no sé”.

Pseudodemencia. Demencia y depresión

Un término histórico: sus primeras referencias datan de mediados de los 70. Se utilizó para describir aquellos trastornos que se presentan con características similares a las demencias; pero que al profundizar respecto de su evolución se constata un origen diferente; el trastorno que subyace, sobre todo en las personas mayores, se debe con mayor frecuencia a un trastorno depresivo (30).

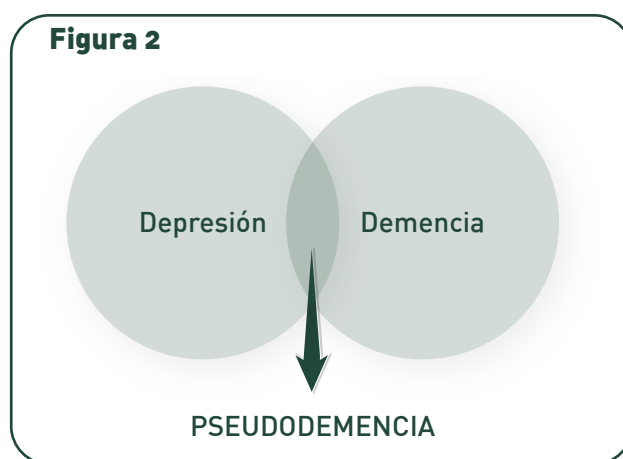
Todavía es un tema controvertido en neuropsiquiatría y, como tal, está sujeto a revisiones y debates continuos dentro de la comunidad científica. A primera vista, no tendría sentido llamar a un trastorno “pseudodemencia”: los diagnósticos presuntivos se puede parecer entre sí. Sin embargo, los intentos de abandonar el término fracasaron; en la práctica es habitual su uso, debido a que, tal vez, “pseudodemencia” satisface la necesidad de nombrar aquello que llama la atención en la clínica. Se trata de una manera particular de referirse a una sintomatología relacionada con la depresión y la cognición.

Las principales características clínicas que agruparía este término incluyen la presencia de síntomas cognitivos en pacientes diagnosticados como deprimidos, o viceversa, junto con la ausencia de signos claros de una enfermedad neurodegenerativa. Dado que la demencia puede evidenciar síntomas depresivos; que la depresión puede caracterizarse por un alteraciones cognitivas; y que puede haber una superposición clínica entre las dos condiciones hace que su distinción diagnóstica resulte difícil y repre-

sente un problema clínico, todavía, no resuelto (31). No obstante, este vínculo entre estas dos situaciones clínicas que se influyen de manera recíproca tendrían bases neurobiológicas compartidas (ver Figura 2).

En comparación con otros grupos de edad, las personas mayores con depresión muestran con mayor frecuencia síntomas somáticos, disminución del apetito, astenia e irritabilidad (32). Los síntomas cognitivos también son habituales; pueden mostrar alteraciones en las funciones ejecutivas (planificación y organización) (33). Asimismo, desde un punto de vista clínico, la presencia de síntomas depresivos en este grupo puede representar el pródromo de una demencia “vascular”, asociada a daño vascular, que se evidencian en la resonancia magnética como alteraciones en la sustancia blanca (34). En la misma línea, la depresión se considera un factor de riesgo para la demencia de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (35).

En la práctica el diagnóstico diferencial entre las dos condiciones no resulta fácil. Esta dificultad podría deberse al pensamiento a partir del cual –*viejismo* mediante– se asume la presencia de un deterioro cognitivo en las personas mayores o se confunde, por el mismo motivo, con el envejecimiento cerebral normal. Algunos datos de la historia clínica pueden ayudar a formular un diagnóstico correcto; entre los mismos se puede resaltar el antecedente familiar o personal de trastornos mentales; la respuesta a un tratamiento psicofarmacológico; la presencia de hiporexia; la alteración similar tanto de la memoria anteró-



grada como de la retrógrada, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con enfermedad de Alzheimer donde se afecta sobre todo la primera. Por otro lado, se pueden utilizar pruebas neuropsicológicas donde se observa que los pacientes con “pseudodemencia” muestran menos deterioro en la velocidad de procesamiento, la memoria y la atención que los pacientes con demencia. Además, las técnicas de neuroimágenes demuestran que los pacientes con un síndrome demencial pueden tener una reducción difusa en lugar de focal en el flujo sanguíneo (36).

Llegados a este punto, si se analiza la viñeta clínica inicial se puede señalar ciertas características a partir de las cuales cabe profundizar respecto del diagnóstico diferencial:

- El *inicio repentino* y la *rapidez* con la que progresó el deterioro. A diferencia de la demencia, que suele tener un curso gradual e insidioso, los síntomas del paciente aparecieron poco después de un evento específico, la muerte de su esposa.
- *Quejas explícitas sobre la memoria*. Los pacientes con pseudodemencia suelen ser conscientes y se quejan activamente de sus fallas de memoria, mientras que los pacientes con demencia a menudo niegan o no son conscientes del déficit.
- *Fluctuación de los síntomas*. Se observa que la capacidad cognitiva del paciente mejora levemente en situaciones en las que se siente apoyado o motivado, lo cual es inusual en la demencia.
- A esto se podría agregar los *resultados de las pruebas neuropsicológicas* que, llegado el caso, se hubieran solicitado.

Una revisión de estudios longitudinales mostró que el 62 % de los pacientes con “pseudodemencia” experimentaron una mejora o estabilidad en su cuadro psiquiátrico con el tiempo, mientras que el 38 % de los pacientes desarrollaron una demencia. Se concluyó entonces que la “pseudodemencia” podría conferir un cierto riesgo de progresión hacia la demencia, aunque esto no es inevitable ni determinante y requiere, eso sí, distinguir entre las dos condiciones. En ese sentido, un diagnóstico diferencial correcto es crucial: existen estrategias terapéuticas con

medicamentos antidepresivos que mostraron resultados favorables (37). En particular, se señalan los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duales) (38) y la vortioxetina (39).

III.

Bases neurobiológicas de la disfunción cognitiva en la depresión

En pacientes con depresión que presentan distorsiones cognitivas; es decir que evidencian una reactividad aumentada dirigida hacia a la información negativa, el procesamiento de la información requiere una actividad mayor y prolongada de la *amígdala*. Esta se produce junto a concentraciones mayores de noradrenalina y cortisol; responsables, a su vez, de la mejora de la memoria. Esto podría explicar la tendencia de los pacientes a focalizar de manera continua y excesiva en los recuerdos negativos. La actividad elevada de la amígdala podría mantenerse debido a trastornos de la corteza prefrontal dorsolateral, que es la que actúa en condiciones normales como un freno para la amígdala (17).

La *corteza cingulada anterior* (CCA), responsable del procesamiento emocional y la regulación afectiva, constituye un área determinante de la corteza cerebral que se encuentra involucrada en los déficits cognitivos (40). La CCA se divide en ventral y dorsal. El rol de la misma en la regulación de las funciones cognitivas se resume en la *Tabla 2* (41).

¿Qué sucede con los *neurotransmisores*? En el curso de la depresión se afecta la transmisión monoaminérgica; en particular serotonina, noradrenalina y dopamina. La serotonina, por su parte, también influye en la corteza prefrontal a través de la regulación de la transmisión glutamínérgica y GABAérgica. Los pacientes con depresión evidencian una actividad reducida de la corteza cingulada anterior ventral, lo que se traduce en una estimulación débil de la secreción de dopamina en el sistema límbico. Asimismo,

Tabla 2.

Corteza cingulada anterior	Funciones cognitivas implicadas
Dorsal	Funciones ejecutivas
	Procesamiento de estímulos
	Toma de decisiones
	Detección de errores
	Monitoreo de rendimiento
	Evaluación de riesgos
Ventral	Emociones
	Motivaciones
	Preguntas con alta carga emocional

Adaptado de Czerwinska

la serotonina y la noradrenalina desempeñan un papel importante en la regulación de funciones cognitivas como la atención, el aprendizaje, la memoria y el funcionamiento ejecutivo. En ese sentido, en los trastornos depresivos que se acompañen de déficits cognitivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, mejoran los síntomas cognitivos independientemente de su eficacia sobre los síntomas afectivos (42).

Si tenemos en cuenta que el 85 al 90 % de la actividad metabólica de la glucosa se destina a la *transmisión glutaminérgica*, las áreas del cerebro con un metabolismo de glucosa aumentado sufren de una sobreactivación de los *receptores NMDA* (N-metil-D-aspartato) y una secreción excesiva de *glutamina*. El ácido glutámico es un neurotransmisor que estimula la *corteza prefrontal* y el *hipocampo*. El trastorno depresivo mayor afecta la plasticidad de las sinapsis glutaminérgicas; daña así la estructura y la función de ambas. El aumento de la transmisión glutaminérgica en las neuronas piramidales en la corteza prefrontal conduce al deterioro de la memoria

operativa en pacientes con depresión. Las *células gliales*, especialmente los astrocitos, regulan la actividad del receptor NMDA y protegen a las neuronas de la apoptosis al supervisar el nivel de la glutamina. La microglía, por su parte, actúa como el sistema inmunológico en el sistema nervioso central: reconstruye sinapsis, produce conexiones sinápticas correctas y sintetiza factores neurotróficos (43).

El rol de las *interleuquinas* también debe considerarse. En respuesta al estrés crónico el sistema inmunológico activa mecanismos neurobiológicos que afectan los procesos de aprendizaje y memoria. Se produce un aumento de los mediadores inflamatorios como IL-1 β , IL-6, BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y TNF- α (factor de necrosis tumoral); en consecuencia se activa la microglía; esto constituye una respuesta a la caída de los niveles de la proteína CX3CL1 (también conocida como fractalquina); esta caída sucede cuando las neuronas son dañadas. CX3CL1 es una quimiocina que regula la neuroinmunización (debido a que es un elemento clave en la comunicación entre las neuronas y la microglía), participa en la plasticidad sináptica y en la regulación de las funciones cognitivas. Su función es crucial para mantener la homeostasis neuronal (44).

En la práctica significa que cualquier inflamación podría aumentar la reactividad de la amígdala ante estresores psicosociales. Dado que la inflamación es el resultado de enfermedades o lesiones, las mismas podrían generar una respuesta —una sensibilidad— mayor a la información negativa que, en términos biológicos, ayudaría a un organismo a evitar peligros ambientales a los que no podría hacer frente durante la inflamación. Dicho de otro modo, ante una enfermedad o lesión que causa inflamación, los seres humanos se volverían más susceptibles a percibir e interpretar información negativa del entorno. En este contexto, la amígdala más reactiva es propensa a considerar como una amenaza cosas que, en otras circunstancias, no lo serían.

Los *glucocorticoides* que participan en la reacción al estrés podrían provocar una sensibilidad permanente de las células microgliales relacionada con su activación prolongada al mismo

tiempo que extinguen la reacción al estrés. Es decir que, si los glucocorticoides que intentan “apagar” la reacción al estrés y reducir la inflamación, mantienen su exposición a largo plazo pueden cambiar la microglía de tal manera que, ante un mínimo estresor, el organismo reaccione de forma intensa y proinflamatoria exacerbando la neuroinflamación (45). Este fenómeno podría ser responsable de la persistencia del déficit en las funciones cognitivas después de haber alcanzado una remisión de los síntomas depresivos.

Para finalizar, se agregan dos procesos más. Por un lado, el *estrés crónico* en el contexto de un trastorno depresivo también incrementa la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que potencia, a su vez, la transmisión glutamérgica. Por otro, los cambios estructurales del *hipocampo* (la disminución de su volumen) afectan el curso clínico de la depresión: tienen un pronóstico más pobre, corren un mayor riesgo de recaída y un curso más crónico de la enfermedad. Asimismo, facilita la aparición de déficits en las funciones cognitivas (46) (ver Figura 3).

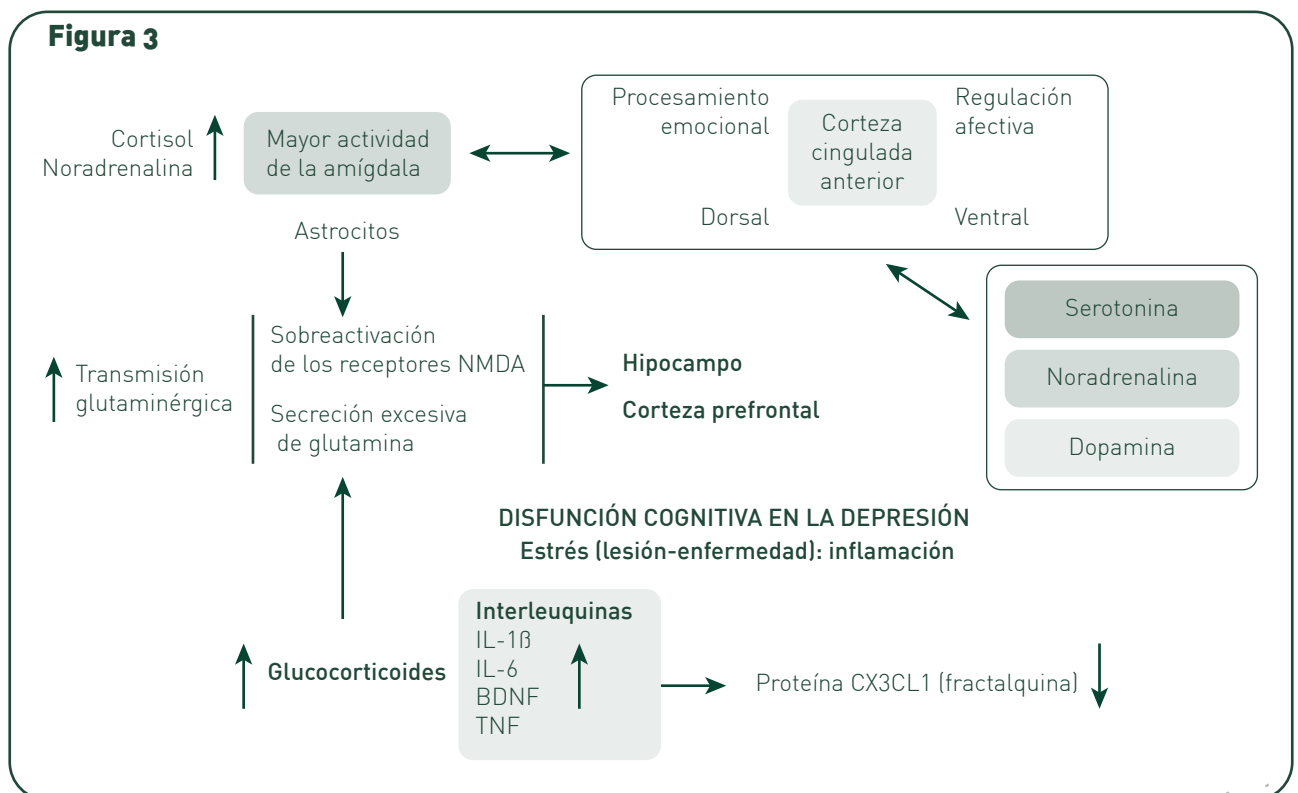
IV.

El tratamiento de los trastornos cognitivos en el trastorno depresivo mayor

Es importante remarcar que la asociación entre los déficits cognitivos, la depresión y el pobre funcionamiento psicosocial es significativa. Por este motivo, intervenir a tiempo puede traducirse en una mejora en ese sentido (24).

Llevar a cabo un diagnóstico correcto, así como el inicio de un tratamiento específico en una etapa temprana del trastorno depresivo mayor es crucial: cuanto mayor sea la duración de la enfermedad, mayor será la reducción del volumen de la sustancia gris en las estructuras cortico-límbicas y, en consecuencia, será menor la receptividad a la farmacoterapia (47).

Tanto los pacientes que tienen déficits cognitivos en el contexto de una depresión, como aquellos que han logrado remitir los síntomas depresivos, pero que aún tienen disfunciones cognitivas, podrían beneficiarse de la administración de medi-



camentos con un efecto “pro-cognitivo” (17). Por su parte, el deterioro cognitivo se ha asociado con una mala respuesta al tratamiento antidepresivo (24).

Con respecto a los antidepresivos; es importante remarcar lo siguiente: evitar los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y clomipramina) debido a que su efecto anticolinérgico podría generar y/o agravar la disfunción cognitiva en pacientes con depresión (48). Al contrario, se debe preferir alguno de los otros grupos: tanto los ISRS y duales; como bupropion y mirtazapina evidenciaron un efecto procognitivo (49).

- **ISRS**, paroxetina, fluoxetina (50) y el escitalopram (51) mostraron una mejoría general de los procesos cognitivos; mientras que sertralina impactó de manera positiva, sobre todo, en las funciones ejecutivas y la atención.
- **Duales**. Venlafaxina evidenció una mejora en la atención y las funciones ejecutivas; duloxetina, por su lado, mejoró además los procesos de memoria. Un aspecto significativo del tratamiento con duloxetina es que, cuando se administra a personas mayores en una dosis de 60 mg por día, facilita la mejora de la memoria y el aprendizaje verbal, pero no difiere del placebo en lo que respecta a la mejora de la atención y las funciones ejecutivas (50).
- **Bupropión** como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina reveló su efecto procognitivo en la mejora del procesamiento de información, de la memoria verbal y audio-espacial (53).
- **Mirtazapina** generó una mejoría en la memoria operacional, el procesamiento de información y las funciones ejecutivas (54).
- **Modafinilo**. Si bien no es un antidepresivo, merece una mención debido a que mostró mejoras cognitivas en pacientes con depresión (55).

Al momento de elegir un antidepresivo en un paciente con déficits cognitivos en el curso del trastorno depresivo mayor, se podría considerar el resultado de un metaanálisis (56) en el que se evaluó la acción procognitiva de los medicamentos con relación al placebo. Se compararon *vortioxetina*, duloxetina y sertralina, se observó una

diferencia estadísticamente significativa respecto del placebo contra vortioxetina. La vortioxetina se comporta como un modulador multimodal. Tiene un efecto antagonista sobre los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}; agonista del receptor 5-HT_{1A}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} e inhibidor del transportador 5-HT (57). La mejora de las funciones cognitivas después de la administración de vortioxetina resulta del impacto que tiene en la neuroplasticidad del cerebro. Esto ocurre dentro del mecanismo que regula la expresión de genes que modulan factores de crecimiento, receptores y proteínas de señalización involucradas en la neurogénesis y la producción de nuevas conexiones sinápticas. Estos incluyen, entre otros, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la quinasa dependiente de calcio/calmodulina II, la familia de proteínas Wnt y subunidades del receptor glutaminérgico, que desempeñan roles importantes en los procesos de aprendizaje y memoria a nivel del hipocampo. Otro aspecto importante para destacar es su potencial antioxidante, que ayudaría a detener el estrés oxidativo en las células del sistema inmunológico. Así, el efecto neuroprotector de la vortioxetina no solo provendría del bloqueo del receptor 5-HT₃, sino también de su influencia en los receptores nucleares a nivel de las células del sistema inmunológico (17). Lo expuesto ubica a *vortioxetina* como una opción de primera línea a considerar en la depresión con deterioro cognitivo (18).

Desde un punto de vista *no-farmacológico*, una alternativa para el tratamiento del trastorno depresivo mayor es la *estimulación magnética transcraneal*. La misma es tenida en cuenta frente a casos de depresión fármaco-resistente (58). También hay evidencia de beneficios con la *terapia cognitivo-conductual*, sobre todo en los adultos mayores con depresión y déficits cognitivos (59). La *estimulación cognitiva*, cuya evidencia sugiere que su aplicación prolongada retrasaría la evolución hacia un trastorno cognitivo mayor (60). Por último, es fundamental remarcar la importancia de los cambios en el *estilo de vida* (61). En ese sentido, estimular la inclusión de actividad física; la lectura; modificaciones en la dieta (por ejemplo, preferir la mediterránea); lograr una rutina de sueño y la práctica de meditación (62).

Para finalizar, se resumirá en la *Tabla 3* los recursos terapéuticos con los que contamos al momento de pensar un tratamiento frente a un paciente con depresión y alteraciones cognitivas.

Tabla 3.

Paciente con un trastorno depresivo y alteraciones cognitivas	
Psicofarmacológicas	ISRS
	Duales
	Bupropión
	Mirtazapina
	Vortioxetina
No farmacológicas	Estimulación magnética transcraneal
	Terapia cognitivo-conductual
	Estimulación cognitiva
	Cambios en el estilo de vida

Conclusiones

Al tratar a pacientes que presentan un trastorno depresivo mayor, no se debería prestar atención solo a los síntomas afectivos, cuyo alivio, sin dudas, constituye el objetivo principal de las intervenciones terapéuticas en la práctica clínica; sino también, si se tiene en cuenta lo desarrollado, a los trastornos cognitivos que pueden persistir, incluso, después de que el paciente alcance la remisión de los síntomas depresivos. Las alteraciones cognitivas como síntomas de este proceso, aumentan el riesgo de recaída de la depresión, reducen la respuesta de los pacientes al psicofármaco y comprometen la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, el tratamiento y abordaje temprano es crucial. En este punto hay evidencia que demuestra que los medicamentos antidepresivos podrían mejorar, también, las funciones cognitivas, más allá de su

influencia en los síntomas afectivos. Los datos resaltan el beneficio de vortioxetina y duloxetine. Con un mayor impacto en las funciones cognitivas por parte de vortioxetina. A esto se debe sumar, atentos a la singularidad del paciente, las intervenciones no-farmacológicas: estimulación cognitiva, abordaje terapéutico, actividad física y cambios del estilo de vida.

Referencias bibliográficas

1. Lucassen P, Spijker J. *Depressie [Depression]*. Ned Tijdschr Geneesk. 2025 Feb 18;169:D8425.
2. Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(4):480.
3. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34:119–38.
4. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization, 2008.
5. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 2012; 233: 102–11.
6. Hirschfeld R. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (suppl 1): 5–9.
7. Mitchell AJ, et al. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 374: 609–19.
8. Gaspersz R, Lamers F, Kent JM, et al. Longitudinal predictive validity of the DSM-5 anxious distress specifier for clinical outcomes in a large cohort of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 207–13.
9. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24; 392 (10161):2299-2312.
10. Beck AT. Thinking and depression. I. Idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiatry*. 1963 Oct;9:324-33.
11. Dehn LB, Beblo T. Verstimmt, verzerrt, vergesslich: Das Zusammenwirken emotionaler und kognitiver Dysfunktionen bei Depression [Depressed, biased, forgetful: The interaction of emotional and cognitive dysfunctions in depression]. *Neuropsychiatr*. 2019 Sep;33(3):123-130.
12. Burgess, Paul W., and Jon S. Simons. 'Theories of frontal lobe executive function: clinical applications'. En Peter W. Halligan, and Derick T. Wade (eds), *The Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits* (Oxford, 2005; online ed, Oxford Academic, 22 Mar. 2012). pág 211–232
13. Halahakoon DC, Lewis G, Roiser JP. Cognitive Impairment and Depression—Cause, Consequence, or Coincidence? *JAMA Psychiatry*. 2019 Mar 1;76(3):239-240.
14. Roiser JP, et al. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):117-36.

15. Bagnati P, et al. *50 preguntas en neuropsiquiatría clínica: respuestas desarrolladas, diagnósticos diferenciales y comentarios de los expertos*. Buenos Aires: Ed. Polemos, 2018. pag 67-71
16. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2015; 14(1): 1–7.
17. Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression - significance, description and treatment prospects. *Psychiatr Pol*. 2020 Jun 30;54(3):453-466.
18. Hack LM, et al. 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 Netw Open*. 2023 Jun 1;6(6):e2318411.
19. Varghese S, et al. Functional and cognitive impairment in the first episode of depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 Feb;145(2):156-185.
20. Herrmann LL, et al. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *J. Psychol Med*. 2007;37:1693–1702.
21. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74.
22. Richard-Devantoy S, et al. A meta-analysis of neuropsychological markers of vulnerability to suicidal behavior in mood disorders. *Psychol Med*. 2014 Jun;44(8):1663-73.
23. Hammer-Helmich L, et al. Functional impairment in patients with major depressive disorder: The 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:239–49.
24. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40.
25. Keller AS, et al. Paying attention to attention in depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Nov 7;9(1):279.
26. Songco A, et al. Affective working memory in depression. *Emotion*. 2023 Sep;23(6):1802-1807.
27. Zhang Y, et al. Distinct Effects of Anxiety and Depression on Updating Emotional Information in Working Memory. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 29;20(1):544.
28. Bennabi D, Vandel P, Papaxanthis C, Pozzo T, Haffen E. Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. *Biomed Res Int*. 2013;2013:158746.
29. Hasselbalch BJ, et al. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2011;134:20–31.
30. Arie T. Pseudodementia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Apr 23;286(6374):1301-2.
31. Šimić G, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2017 Apr;151:101-138.
32. Hegeman, J.M.; Kok, R.M.; van der Mast, R.C.; Giltay, E.J. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 2012, 200, 275–281.
33. Hashem, A.H.; et al. Late versus early-onset depression in elderly patients: Vascular risk and cognitive impairment. *Curr. Aging Sci*. 2017, 10, 211–216.
34. Barch, D.M.; et al. Cognitive improvement following treatment in late-life depression: Relationship to vascular risk and age of onset. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2012, 20, 682–690.
35. Butters, M.A.; et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2008, 10, 345–357.
36. Buccianelli B, et al. Depression and Pseudodementia: Decoding the Intricate Bonds in an Italian Outpatient Setting. *Brain Sci*. 2023 Aug 13;13(8):1200.
37. Connors, M.H.; et al. Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: A systematic review. *Psychol. Med*. 2019, 49, 727–737.
38. Alexopoulos, G.S. Pharmacotherapy for late-life depression. *J. Clin. Psychiatry* 2011, 72, e04.
39. Koesters, M.; et al. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017, 7, CD011520.
40. Stevens FL, et al. Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2011; 23(2): 121–125.
41. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011 Feb;15(2):85-93.
42. Castellano S, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors Improve Cognitive Function in Partial Responders Depressed Patients: Results from a Prospective Observational Cohort Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(10):1290-1298.
43. Wilczyńska K, Simonienko K, Konarzewska B, Szajda SD, Waszkiewicz N. Morphological changes of the brain in mood disorders. *Psychiatr Pol*. 2018 Oct 27;52(5):797-805.
44. Troubat R, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):151-171.
45. Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):62-80.
46. Drevets WC. Neuroplasticity in mood disorders. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2004; 6(2): 199–216.
47. Bukh JD, et al. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J. Affect. Disord*. 2013; 145(1): 42–48.
48. Rosenblat JD, et al. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2015; 19(2): 1–13.
49. McIntyre RS, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013 Jun;30(6):515-27.
50. Herrera-Guzmán I, et al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):341-50.

51. Soczynska JK, et al. The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: Results from a randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2014; 220(1–2): 245–250.
52. Constant EL, et al. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress. Anxiety.* 2005; 21(2): 78–89.
53. Gorlyn M, et al. Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: Paroxetine vs. bupropion. *Psychiatry Res.* 2015; 225(3): 407–412.
54. Borkowska A, et al. Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2007; 9(3): 131–136.
55. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *J Clin Psychiatry.* 2017 Nov/Dec;78(9):1383-1394.
56. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018; 21(2): 97–107.
57. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015 Jan;145:43-57.
58. Serafini G, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review. *Neuropsychobiology.* 2015; 71(3): 125–139.
59. Simon SS, et al. Cognitive Behavioral Therapies in older adults with depression and cognitive deficits: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Mar;30(3):223-33.
60. Justo-Henriques SI, et al. Effect of long-term individual cognitive stimulation intervention for people with mild neurocognitive disorder. *Rev Neurol.* 2021 Aug 15;73(4):121-129
61. Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 26;101(34):e30169.
62. Kim K, Hwang G, et al. Relationships of Physical Activity, Depression, and Sleep with Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 25;19(23):15655.



INSERTEC

SERTRALINA

Inserción a la vida

- | Eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad en Trastorno Depresivo Mayor.
- | Eficacia y seguridad en el Trastorno Disfórico Premenstrual.
- | Recupera la actividad social del paciente con Ataque de Pánico.
- | Extenso aval científico para su uso como terapia de 1^{ra} elección en la depresión y los trastornos de ansiedad.
- | Bajo riesgo de interacciones medicamentosas o acumulación.
- | Opción terapéutica de elección en mujeres en edad fértil y el tratamiento de la depresión posparto.



Fácil titulación • Mayor adherencia
TODAS LAS CONCENTRACIONES



25 mg

Comprimidos x 30



50 mg



100 mg

Comprimidos ranurados x 30 y 60



x 30 comp.



Para información del prospecto, ingrese a www.baliarda.com.ar/Producto



COBERTURAS SOCIALES

Conozca más sobre las coberturas de nuestros medicamentos escaneando el código QR o ingresando a www.baliarda.com.ar/inclusiones



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar





ANSIOLÍTICO / ANTIPÁNICO

CLONAGIN
CLONAZEPAM

Tensium
ALPRAZOLAM

Linprel
PREGABALINA

ANTIPSIKÓTICO / TRASTORNO BIPOLAR

Biatrìx
QUETIAPINA

Riatul
RISPERIDONA

LATRIGIN
LAMOTRIGINA

ANTICICLANTE

ATD ISRS

INSERTEC
SERTRALINA

Meplar
PAROXETINA

Optiser
ESCITALOPRAM

ATD MULTIMODAL

Vorxetil
VORTIOXETINA

ATD DUAL

Venlifax XR
VENLAFAXINA

Drosix
DESVENLAFAXINA

ANTIPSIKÓTICO / TRASTORNO BIPOLAR

LUSTONA
LURASIDONA

Caripral
CARIPRAZINA

HIPNÓTICO

DORMILAN
ZOLPIDEM

