



El debate emoción y cognición en neurociencias. Avances en la comprensión de los dominios sintomáticos de la depresión unipolar

Cristóbal Gastó

Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Facultat de Medicina Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Dominios sintomáticos
RDoC
Procesos psicopatológicos
Depresión Mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por respuestas biológicas, cognitivas y conductuales desreguladas durante el procesamiento emocional. Las teorías cognitivas de vulnerabilidad del TDM postulan que los individuos con riesgo elevado se caracterizan por sesgos cognitivos negativos, incluyendo autoevaluaciones negativas y el sesgo atencional hacia los estímulos positivos. Más de 3 décadas de investigación sobre los factores cognitivos en la depresión han proporcionado un impresionante apoyo de las formulaciones cognitivas de la depresión. Los primeros estudios demostraron principalmente que las personas deprimidas y no deprimidas difieren en el contenido de sus pensamientos y en las maneras de manejarlos. Investigaciones recientes, sin embargo, han comenzado a explorar la naturaleza de los déficits cognitivos y sesgos en el procesamiento de información que caracterizan a la depresión. Mientras que los estudios iniciales utilizaron una variedad de medidas de autoinforme, los estudios sobre los sesgos cognitivos vienen utilizando una amplia variedad de tareas experimentales. Estas investigaciones han proporcionado un apoyo general a la formulación de que la depresión se caracteriza por pensamientos negativos automáticos y sesgos en la atención, la interpretación y la memoria.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

The cognition-emotion debate in neuroscience. Advances in the understanding of symptom domains in unipolar depression

ABSTRACT

Keywords:
Symptomatic Domains
RDoC
Psychopathological Processes
Major Depression

Major depressive disorder (MDD) is characterized by dysregulated biological, cognitive and behavioural responses during emotional processing. Cognitive theories of vulnerability to MDD postulate that individuals at high risk are characterized by negative cognitive biases, including negative self-assessments and attentional bias toward positive stimuli. More than 3 decades of research on cognitive factors in depression have provided impressive support for cognitive formulations of depression. Early studies mainly showed that depressed and non-depressed people differ in the content of their thoughts and in how they manage them. Recent research, however, has begun to explore the nature of cognitive deficits and biases in the information processing that characterize depression. While initial studies used a variety of self-report measures, studies on cognitive biases are used in a wide variety of experimental tasks. These studies have provided general support for the view that depression is characterized by automatic negative thoughts and biases in attention, interpretation and memory.

© 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Introducción

La comprensión de la naturaleza de las relaciones entre la depresión y la cognición puede dar pistas importantes con respecto a la patogénesis de la enfermedad y oportunidades para las intervenciones dirigidas más específicamente. La disfunción cognitiva, presumiblemente debido a una disfunción cerebral, puede contribuir a la aparición de la depresión, ya sea reflejando una patogénesis subyacente específica o por las consecuencias epigenéticas de la disminución del rendimiento cognitivo. Los síntomas depresivos pueden preceder al empeoramiento de los déficits cognitivos, lo que podría reflejar el papel de la depresión como un marcador precoz de la enfermedad cerebral o como un estado mental y fisiológico que agrava el rendimiento cognitivo global. Esto parece ser consistente con la idea clásica postulada de un "síndrome de disfunción ejecutiva de la depresión"¹. Sin embargo, la exploración de los fenómenos cognitivos en los pacientes depresivos requiere pruebas neuropsicológicas de relativa complejidad. Algunos de los déficits hallados en estas pruebas permanecen ocultos a las exploraciones clínicas rutinarias. Por otra parte, y no menos importante, la terminología de los modelos cognitivos actuales de depresión no suele coincidir con la psicopatología descriptiva tradicional. Se están realizando notables esfuerzos para aunar los fenómenos cognitivos subyacentes en los pacientes depresivos con la clínica observada y las nuevas propuestas terapéuticas.

Criterios de dominio de investigación de los trastornos mentales

En respuesta a las deficiencias y a la creciente brecha entre los criterios convencionales de diagnóstico (DSM, *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*) y las neurociencias contemporáneas, el National Institute of Mental Health desarrolló la iniciativa de los criterios de dominio de investigación (RDoC, Research Domain Criteria)² (fig. 1). Esta empresa promueve la investigación en las ciencias biológicas y psicológicas con la finalidad de reconstruir la nosología de los trastornos mentales con un énfasis explícito en componentes *transdiagnóstico* de la psicopatología. Estos componentes se conceptualizan principalmente como dimensiones y se supone que reflejan fenómenos que pueden ser cuantificados (p. ej., genes, neuroimagen, fenómenos cognitivos de elevado orden, etc.) tanto desde la perspectiva biológica como psicológica (p. ej., sistemas de valencia

negativos y positivos, sistemas cognitivos, procesos sociales y sistemas de regulación y *arousal*, entre otros). Tales procesos se pueden medir dimensionalmente a través de distintas medidas y diferenciarse de otros de forma relativamente fiable³. Distintas pruebas neurobiológicas sugieren que muchas de estas disfunciones pueden detectarse en sujetos sin patologías evidentes en contra de lo que sugieren criterios basados en categorías mutuamente excluyentes. En consecuencia, las construcciones *transdiagnósticas* no solo pueden determinar fenómenos difíciles de capturar mediante criterios categoriales sino también medir la gravedad de estas patologías. Este enfoque es especialmente relevante en poblaciones *subumbrales* (p. ej., grupos premórbidos, grupos por edad y sexo, etc.). La identificación y explicación de tales construcciones transdiagnósticas debería permitir construir una nosología que fomentara el uso clínico de mediciones dimensionales con objeto de optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento (fig. 2). Este enfoque es particularmente importante en el campo de los trastornos afectivos descritos en la quinta edición del DSM, en los que la comorbilidad es excepcionalmente elevada y los síntomas emocionales y cognitivos están muy poco desarrollados.

Los dominios afectivos/cognitivos en la depresión

Aunque el estado de ánimo y la emoción son términos que se usan con frecuencia de forma intercambiable y ambos se refieren a un estado afectivo y de motivación, para aclarar la distinción entre estos constructos es necesario considerar los mecanismos de la *disregulación* y de la *estabilización* del estado de ánimo. Según la clásica definición de Ekman⁴, por emoción se entiende un carácter de reactividad, generalmente breve, intenso y circunscrito, en relación con un suceso ambiental específico. Por otro lado, el ánimo se concibe como una característica más estable y constante, con una tendencia a ser más amplio y no vinculado a circunstancias específicas. En la práctica médica y psicológica, estos términos suelen utilizarse indistintamente para hacer referencia a los estados de ánimo o humor de las personas durante una entrevista clínica ordinaria. La disregulación del estado de ánimo, al margen de sus causas, es probable que conduzca a una condición psicológica duradera que eventualmente puede cumplir diversos criterios de diagnóstico. No obstante, los estados emocionales no suceden independientemente de los recursos atencionales, el estado

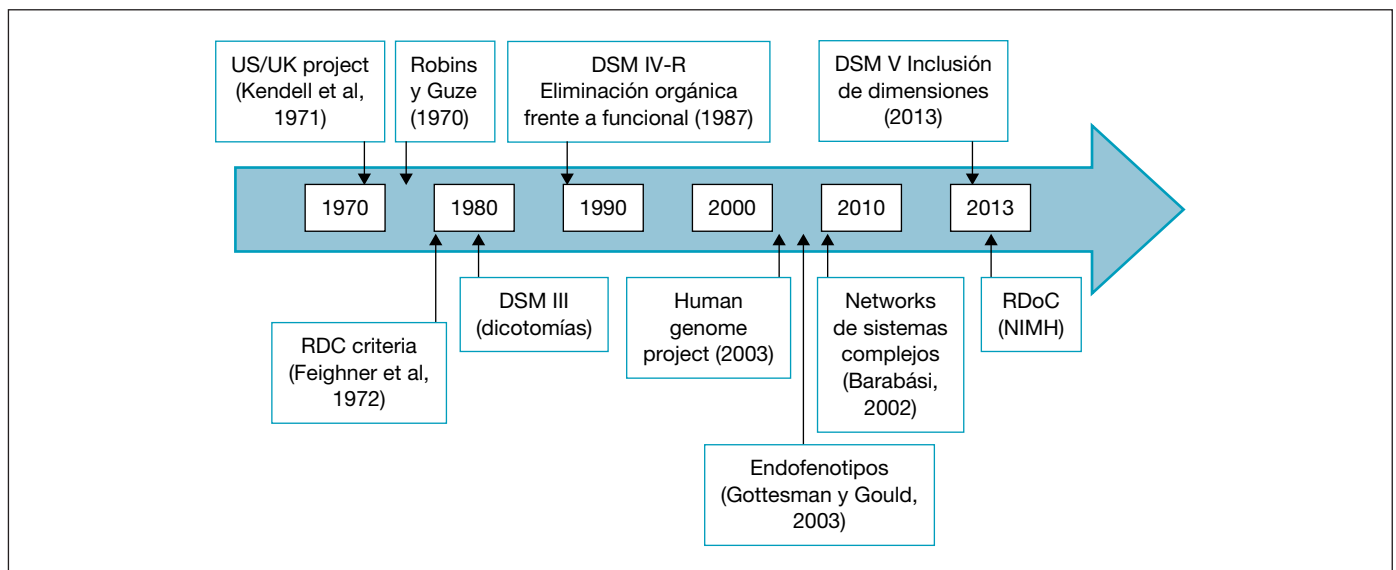


Figura 1. Desarrollo conceptual de los criterios de diagnóstico (Research Diagnostic Criteria [RDC] y *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* [DSM]) y de los nuevos sistemas de aproximación científica a los trastornos mentales. RDoC: Research Domain Criteria; NIMH: National Institute of Mental Health. Fuentes: Robins y Guze. *Am J Psychiatry*. 1970;126:983-7. Kendell et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;25:123-30. Feighner et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26:57-63. Gottesman y Gould. *Am J Psychiatry*. 2003;160:636-45. Barabási. *Linked: The New Science of Networks*. Cambridge: Perseus Books Group; 2002.

Unidades de Análisis							
Dominios	Genes	Moléculas	Células	Circuitos neuronales	Fisiología	Conducta	Autoinformes
Sistemas de valencia negativos							
Sistemas de valencia positivos							
Sistemas cognitivos							
Procesos sociales							
Sistemas modulatorios							

Figura 2. Matriz de los criterios de dominio para la investigación.

cognitivo, los objetivos estratégicos u otras funciones cerebrales complejas. La capacidad de modular las respuestas emocionales de los objetivos de atención o cognitivos se ha denominado “regulación emocional” y abarca diferentes tipos de procesos como las variables fisiológicas, las conductuales y los propios componentes de las respuestas afectivas.

De igual manera, en el contexto de una entrevista clínica, el término *cognición* usualmente se basa en los contenidos de pensamiento en primera persona (p. ej., *yo estoy triste, yo no puedo pensar*, etc.). Cualquier clínico experimentado es capaz de hallar diferencias categoriales (p. ej., variación diurna del humor, anhedonia, etc.) entre el estado afectivo de una persona que sufre una depresión grave y el de alguien exento de ella (tabla 1). Este método de conceptualizar (basado en la psicopatología descriptiva clásica) es de extrema utilidad en la práctica ordinaria, pero no ha permitido validar las categorías construidas a partir de él desde su inicio hace más de siglo y medio. El propósito de generar ontologías válidas de emoción/cognición *transdiagnósticas* se sustenta en la necesidad de identificar dominios básicos más allá de las descripciones ordinarias suscritas al marco clínico. En este sentido, la psicología cognitiva y las neurociencias cognitivas han desarrollado múltiples líneas de investigación tales como las teorías computacionales, las de atribución, las de evaluación (y autoevaluación) y las redes neuronales que sustentan los fenómenos mentales que analizamos los clínicos. Los RDoC han incorporado gran cantidad de terminología de estas líneas de investigación sin una exacta correspondencia con la terminología clínica de la psiquiatría clásica. Entre otros ejemplos, los RDoC incluyeron el término *valencia* de la psicología experimental como el estado intrínseco (aproximación/rechazo) del individuo frente a determinados estímulos. Esta concepción proviene del psicólogo polaco Kurt Lewin (1890-1947) que utilizó el tér-

mino “valenz” con la finalidad de otorgar un valor cuantificable a distintos estados emocionales (como en el caso de los estados físicos) independientemente del valor otorgado por el observador⁵. Algunos términos que incorporan los RDoC son importantes para la investigación básica, pero no menos para la evaluación clínica en determinados contextos y, particularmente, en los pacientes depresivos.

Procesos psicopatológicos

Humor depresivo

Durante décadas se ha producido también un debate teórico dentro de la psiquiatría sobre el diagnóstico de la depresión. En la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades y en la quinta edición del DSM el diagnóstico de la depresión se define a través de un complejo proceso que ha generado disputas conceptuales entre los psiquiatras. Los intentos de capturar los síntomas nucleares de la enfermedad depresiva llevaron a la psicopatología descriptiva a posturas enfrentadas. Los términos supuestamente patogénicos (endógeno frente a reactivo, primario frente a secundario, mayor frente a menor, etc.) derivaron de un sistema de exploración basado en categorías que emergían del énfasis sobre algún grupo de síntomas inferidos del sistema de preguntas/respuestas (incluidas las escalas convencionales). En general, los médicos tienden a infrutilizar los criterios de diagnóstico (p. ej., el DSM) y la recopilación de información no suele ser suficiente para establecer un diagnóstico correcto para la mayoría de los trastornos mentales. No obstante, la exactitud de las decisiones de diagnóstico para el trastorno depresivo mayor (TDM) parece mejorar cuando se presta especial atención al estado de ánimo deprimido y a la disminución del interés o placer. El problema de la falta de información acerca de los síntomas puede ser la base de la escasa fiabilidad del proceso de diagnóstico clínico. En efecto, Pilgrim y Bentall⁶ sostuvieron que no hay una definición realmente operativa de la depresión que ofrezca un diagnóstico absoluto y que la condición descrita en la mayoría de criterios se basa en una lista de síntomas. Algunos autores sostienen que la visita médica de sujetos con depresión no se corresponde necesariamente con la comprensión de todos los fenómenos subyacentes⁷. No obstante, síntomas como la angustia y la inquietud, la disminución de la reactividad emocional, la reducción de la atención, la disminución de la respuesta motora, los sentimientos de inutilidad y las características del estado de ánimo suelen considerarse específicos de la enfermedad y predicen una posible respuesta a los fármacos antidepresivos⁸.

Tabla 1
Síntomas de la depresión mayor según la quinta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*

Afectivos	Cognitivos	Motores	Somáticos
Ánimo deprimido	Disminución del interés o el placer	Inhibición motora (o agitación)	Pérdida de peso
Tristeza	Sentimiento de inutilidad		Insomnio (o hipersomnia)
Vacío	Culpa		Fatiga
Desesperanza	Disminución de la capacidad para pensar		
	Pensamientos de muerte		

Disregulación del sistema de motivación

La disfunción de la autoevaluación emocional, de la expresión y la modulación afectiva son características dominantes de muchos trastornos psiquiátricos, incluyendo los estados emocionales normales y transitorios. Históricamente, la *anhedonia* fue conceptualizada por Theodule-Armand Ribot (1839-1916) como una "pérdida de sentido del placer"⁹. Sin embargo, la neuropsicología y los estudios neurobiológicos han motivado una reconceptualización de este concepto. Se enfatizan diferentes facetas de la función hedónica incluyendo el deseo, el esfuerzo/motivación, la anticipación y la consumación del placer. La *anhedonia* forma parte de una disfunción psicopatológica más extensa que la reacción a experiencias placenteras o displacenteras (fig. 3). Rive et al¹⁰ han sugerido 2 procesos básicos neuronales de regulación emocional: los subprocesos de regulación emocional automáticos y los voluntarios. Los *subprocesos de regulación automática* involucran predominantemente a las estructuras corticales prefrontales mediales, el hipocampo y el parahipocampo; mientras que los *procesos de regulación voluntarios* involucran, además, a las regiones corticales prefrontales laterales. En un estudio de funciones emocionales con pacientes depresivos unipolares y bipolares en remisión, esta misma autora constató que en la remisión clínica solo los pacientes bipolares mostraban deterioro de la regulación de las emociones independientemente del tipo de emoción y que estaba asociado a una mayor actividad de la corteza prefrontal dorsolateral, en comparación con aquellos con TDM y con los controles sanos¹¹. No obstante, una disregulación emocional de la depresión se caracteriza también de forma significativa por la capacidad de respuesta mermada a las recompensas y no solo a la pérdida de la capacidad de placer. En pacientes depresivos graves, Guo et al¹² observaron que la red neuronal en modo automático o por defecto (*default neural network*) presentaba una reactividad disminuida a los estímulos externos en la melancolía que se correlacionaban con la *gravedad de la anhedonia*. Este estudio demostró una importante diferencia entre subtipos depresivos con un aumento de la conectividad en la red neuronal en modo automático en la depresión no melancólica y la disminución de la conectividad en la depresión melancólica. También se han desarrollado medidas clínicas para evaluar los procesos de recompensa más allá de la capacidad hedónica, tales como la *anticipación*, la *motivación* y el *aprendizaje por refuerzo*. Mientras que la *anhedonia* en poblaciones clínicas se define principalmente por las respuestas subjetivas a los cuestionarios de autoinforme. Estas medidas pretendidas de la *anhedonia* también pueden reflejar los déficits en otros procesos de recompensa, como la

motivación (p. ej., apatía), la valoración y la toma de decisiones que se evalúan implícitamente mediante otras escalas. Algunos estudios han examinado en el laboratorio las respuestas afectivas de *valencia positiva* de estímulos como un medio para explorar la naturaleza de los síntomas hedónicos. Estos estudios han sugerido que, en comparación con los sujetos control, los individuos con depresión califican habitualmente estímulos con valencia positiva como menos positivos, o menos capaces de afectar su estado de ánimo¹³.

A nivel psicopatológico cabe explorar aspectos más amplios de la experiencia hedónica en los pacientes depresivos, tales como los siguientes subprocesos: *a)* capacidad de detectar un estímulo agradable; *b)* calcular el valor de la recompensa y los costos asociados; *c)* determinar los requisitos de esfuerzo para obtener dicho estímulo; *d)* decidir solicitar el estímulo, y *e)* anticiparse y aumentar la motivación para obtener ese estímulo. Tales subprocesos dependen de funciones neuropsicológicas complejas en las que se incluyen la atención y otras funciones ejecutivas (FE).

Prosodia afectiva

Los pacientes deprimidos muestran déficits de percepción de la *prosodia afectiva* que está significativamente relacionada con la inhibición motora y con la memoria de trabajo¹⁴. La *prosodia*, al igual que la actividad motora, constituye elementos paralingüísticos de la expresión básica para la comunicación. Los hallazgos de Air et al¹⁵ sugieren una asociación significativa entre los déficits cognitivos y las alteraciones que afectan a la percepción del habla en la depresión que pueden ser de considerable relevancia clínica y que deberían tenerse en cuenta en los enfoques del tratamiento. Se ha sugerido que los pacientes deprimidos tienden a interpretar las emociones neutras como extrañas, sorprendentes o incluso negativas¹⁶. Teniendo en cuenta que este déficit se observó solo para los estímulos emotivos prosódicos, parecería que la claridad del estímulo influye en el reconocimiento de la emoción. Estos resultados proporcionan información valiosa sobre la enorme dificultad que presentan los pacientes deprimidos en situaciones emocionales y sociales complejas.

Disregulación motora

Además de un estado de ánimo depresivo, de la *anhedonia* y de la *aprosodia afectiva*, los síntomas psicomotores son característicos del TDM (tabla 2). Las manifestaciones de retraso psicomotor incluyen el habla más lenta, la disminución del movimiento y el deterioro de la función cognitiva. Estas características son comunes en los pacientes con depresión melancólica y en aquellos con características psicóticas. En el retraso psicomotor podrían estar involucrados más específicamente algunos de los subsistemas cognitivos (p. ej., atención y FE)¹⁷. A nivel clínico es importante resaltar que el retraso psicomotor también se puede evaluar con facilidad como un rasgo cognitivo mediante el uso de tareas de dibujo simples que tienen la ventaja de ser independientes de la evaluación clínica, siendo esta última frecuente-

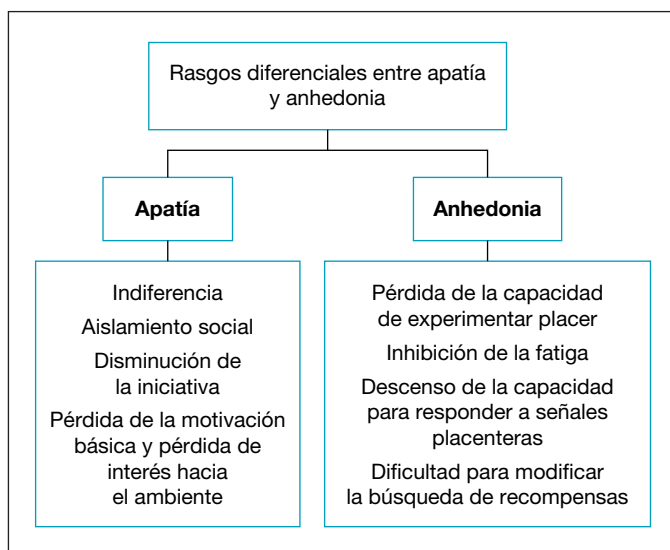


Figura 3. Rasgos diferenciales entre apatía y anhedonia.

Tabla 2
Síntomas psicomotores en la depresión unipolar

Subtipos	Descripción
Actividad motora global	Alteración en la postura, marcha y movimientos de los miembros. Segmentación de los movimientos
Actividad motora fina	Movimientos continuos de manos No observable clínicamente
Tareas gráficas	Instrumentos de medición motora Extrema lentitud Alteraciones visuoespaciales Desatención
Movimientos oculares	Velocidad sacádica lentificada
Movimientos faciales	"Masque de marbre" Actividad electromiográfica anormal

mente contaminada por la gravedad de los síntomas depresivos. El retraso psicomotor es único en cuanto a la sintomatología depresiva, ya que se evalúa a través de observaciones directas del comportamiento de la expresión verbal, la expresión facial, los movimientos oculares, la auto-tacto, la postura y la velocidad y el grado de movimientos¹⁸. El retraso psicomotor parece ser un síntoma particularmente predominante de la depresión de inicio tardío, un subtipo de depresión geriátrica orgánica con daño vascular de los circuitos frontales-subcorticales y un síndrome depresivo asociado a disfunción ejecutiva. En general, los estudios sobre el funcionamiento neuropsicológico en la depresión de inicio tardío mencionan la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva como los principales deterioros cognitivos en los ancianos depresivos. Una de las hipótesis neurobiológicas plausibles en estos pacientes es la disregulación dopaminérgica que afecta a la cognición y al funcionamiento motor con sus correlatos motivacionales, incluida la anhedonia. En realidad, el retraso psicomotor (a diferencia de la intensidad del episodio depresivo) parece correlacionarse con una disminución en el nivel de rendimiento en las tareas de *atención* que atestigua el posible valor específico del retraso psicomotor como un predictor de déficits cognitivos.

Percepción del tiempo

La depresión es un trastorno del humor que altera la experiencia subjetiva del tiempo. Aunque no se han identificado los mecanismos involucrados, el mecanismo en el procesamiento del tiempo podría estar afectado por el estado de ánimo depresivo. Algunos investigadores han relacionado la baja velocidad del *reloj interno* en la depresión con un retraso general en el comportamiento motor en cuanto a la planificación, la preparación y la ejecución del movimiento. Las personas deprimidas refieren a menudo que el tiempo parece pasar más lentamente de lo habitual o incluso se detiene. Para describir este sentimiento particular del tiempo, Minkowski (1885-1972) distinguió entre el *tiempo subjetivo* "Ich-Zeit" y el *ritmo del mundo* "Welt-Zeit"¹⁹. Los individuos con depresión perciben una especie de desincronización entre su propio tiempo y el tiempo externo. Probablemente, este sentimiento no tiene nada que ver con la percepción del tiempo en sí misma, sino que más bien se trata de una simple inferencia resultante de una conciencia del retraso psicomotor y de los déficits de atención. Asimismo, este sentimiento del lento paso del tiempo puede ser la expresión verbal de la *anhedonia*. Por lo tanto, la dificultad experimentada por los individuos deprimidos en el control de la atención puede deberse a su débil atención y a la disminución de la capacidad hedónica durante los largos períodos de enfermedad. Además, los déficits en el control de la atención son un factor de riesgo para la intrusión de cogniciones negativas (rumia) por la ineficaz inhibición del pensamiento negativo. En consecuencia, las personas deprimidas se encuentran a menudo instaladas en una *rumiación negativa* y parecen no ser capaces de detener el descontrol atencional. Se ha sugerido que los ganglios basales desempeñan un papel primordial en la percepción del tiempo. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen problemas en la percepción del tiempo. Por otra parte, tanto los pacientes depresivos como los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan los mismos síntomas depresivos y de retraso de la actividad motora. La disregulación de los sistemas neuronales que sustentan la atención, junto a la disregulación de la actividad de los ganglios basales, podría explicar tanto las alteraciones en primera persona de la vivencia del tiempo como los datos clínicos de lentitud motora objetiva y subjetiva²⁰.

Funciones ejecutivas

Aunque todavía no hay un consenso claro sobre la mejor manera de definir y conceptualizar las FE, una de las más claras es la de Rebecca Elliot: "la coordinación de diversos procesos cognitivos complejos para alcanzar un determinado fin"²¹. Al igual que ocurre en las

exploraciones mediante escalas tradicionales de depresión, dichos procesos cognitivos están ocultos en la exploración psicopatológica convencional. Se han propuesto 2 subtipos diferenciados de FE. Zelazo y Muller²² sugirieron que las funciones de atención y de memoria serían independientes de los aspectos emocionales asociados a la cognición y los denominaron funciones "cool" (algunos autores utilizan el término "cold"); mientras que a las funciones de toma de decisiones, la flexibilidad cognitiva y el control emocional (p. ej., inhibición de la conducta) las denominaron funciones "hot" (tabla 3). Según Roiser y Sahakian²³, ambos dominios de las FE son de suma utilidad a la hora de definir *endofenotipos* válidos y diseñar terapéuticas más específicas del TDM. Por su parte, Friedman et al²⁴ describieron 3 aspectos claves de las FE: a) la inhibición de la respuesta (la capacidad de inhibir respuestas dominantes, automáticas o prepotentes); b) la capacidad de actualizar representaciones de la memoria de trabajo (la capacidad de supervisar la información entrante de relevancia para la tarea en cuestión para después actualizarla debidamente), y c) la capacidad de modificar de forma flexible tareas mentales. La actividad atencional es uno de los procesos neuronales básicos para que los anteriores subprocesos cognitivos puedan desarrollarse adecuadamente. Los estudios experimentales sobre la capacidad atencional en los pacientes afectados de TDM enfatizan las enormes dificultades de estos para "desengancharse" de estímulos que estén asociados a emociones de tristeza o de pérdida (más que de estímulos amenazantes, como ocurriría en los pacientes afectados de trastornos de ansiedad o de estrés).

Atención

En efecto, la sensación subjetiva de un deterioro de la capacidad para pensar o concentrarse es prototípica de los pacientes depresivos²⁴. Los déficits en la atención se han identificado en pacientes con TDM y están asociados con un aumento de los síntomas depresivos y una mayor vulnerabilidad a las recaídas. El tiempo de reacción, la variabilidad del rendimiento y la omisión de errores son las variables clásicas en la exploración neuropsicológica de la atención en diversos tipos de pacientes. La atención selectiva se suele medir utilizando una tarea Stroop emocional. Tras 2 décadas de investigación, el aumento de la evidencia sugiere que los pacientes melancólicos muestran mayores disfunciones atencionales que los pacientes no melancólicos. Clasificadas por dominios cognitivos, algunas de las pruebas usadas invariablemente mostraron déficits en una o varias tareas asociadas en pacientes melancólicos en comparación con los pacientes no melancólicos. Las tareas complejas que requieren la configuración de cambio, los procesos de atención, la flexibilidad cognitiva, la planificación y la rapidez en las decisiones distinguen a los pacientes con TDM melancólicos de los no melancólicos. En concreto, los pacientes melancólicos se distinguen por presentar deficiencias específicas en la *velocidad de procesamiento de las emociones positivas*. En comparación con los controles sanos, los pacientes con TDM eutímicos se caracterizan por tener las funciones cognitivas significativamente más pobres²⁵. Los déficits cognitivos en general parecen ser más comunes entre los pacientes con depresión de inicio tardío. Como ya se ha comentado, este dato apoya las teorías que sugieren

Tabla 3
Dominios cognitivos en la depresión unipolar

Cognición asociada al estado afectivo (<i>hot</i>)	Cognición automática (<i>cold</i>)	Cognición social (<i>hot/cold</i>)
Procesamiento emocional Prosodia afectiva Memoria autobiográfica	Memoria de trabajo Procesos sensoriales Prosodia no afectiva (p. ej., fonológica)	Estilo atribucional Percepción emocional Teoría de la mente
Rumia	Inhibición de la respuesta Atención	Metacognición

que los posibles factores vasculares y neurodegenerativos tienen un papel importante en un número considerable de estos pacientes.

Memoria de trabajo y memoria autobiográfica

La memoria de trabajo (MT) es una estructura cognitiva latente que sirve para almacenar y manipular una cantidad limitada de información durante un intervalo corto de tiempo. Es crucial para una serie de procesos cognitivos avanzados, tales como el lenguaje (p. ej., encontrar las palabras adecuadas), el razonamiento y la toma de decisiones²⁶. La activación de la MT es disfuncional en pacientes depresivos cuando se exponen a estímulos que activan las regiones prefrontal lateral y la corteza cingulada, especialmente en un episodio agudo de la enfermedad. En comparación con los controles sanos, los pacientes funcionan mal en la tarea *n-back* (una tarea de memoria de trabajo) y su rendimiento en dicha tarea está inversamente relacionado con la gravedad de su depresión²⁶. Por otra parte, la memoria autobiográfica (MA) se basa en las interacciones complejas entre el contenido de la memoria episódica, las emociones y un sentido de autocontinuidad a lo largo del tiempo. La MA es un subsistema de la memoria episódica en la que los sucesos son específicos de las propias experiencias pasadas con su contexto temporal e histórico intacto. Este sistema de memoria es único porque se trata de una memoria episódica *autoreferencial* y porque depende del estado emocional prominente y asociado con el suceso recordado. También proporciona un enlace directo a la conciencia del curso temporal de la propia historia personal. A pesar de la remisión de los síntomas depresivos, la anomalía en la MA persiste y parece no estar relacionada con la gravedad de los síntomas. Una alteración en ambas memorias podría explicar la presencia de recuerdos autobiográficos dolorosos y sesgados en los pacientes depresivos.

Procesos metacognitivos

Según el modelo cognitivo genérico la depresión es el resultado de una visión negativa del yo, del mundo y del futuro que forman un triángulo cognitivo clásico²⁷. Se supone que, si estos esquemas negativos se vuelven activos, producirían sesgos cognitivos con la tendencia a procesar la información negativa; lo que conduce a un empeoramiento del estado de ánimo. De hecho, los trastornos psicológicos se mantienen cuando se da una mala adaptación de estrategias tales como el pensamiento recursivo (rumia) y la evitación del afrontamiento; lo que aumenta la disponibilidad de la información negativa hacia uno mismo. No obstante, el pensamiento repetido, prolongado y recurrente sobre uno mismo y las experiencias de uno mismo son procesos mentales comúnmente ejercidos por todas las personas. Además, la investigación clínica ha demostrado que estos subsistemas cognitivos tienen diversos resultados, de tal manera que el pensamiento repetitivo o recursivo puede tener tanto consecuencias constructivas como consecuencias no constructivas. La investigación de estos fenómenos ha sugerido que los pacientes con depresión presentan dificultades para la percepción, la respuesta y el almacenamiento de los estímulos emocionales. Uno de los fenómenos más llamativos que está centrando el interés de los investigadores clínicos y experimentales es la rumia (*ruminati*on) (fig. 4). La rumia se considera generalmente una mala adaptación estratégica en la regulación emocional y un factor etiológico importante que puede explicar el inicio de la depresión²⁸. Malmberg y Larsen²⁹ han propuesto que la combinación específica de rumia e insomnio se relacionan con la intensidad del estado depresivo. Aunque la rumia es un subtipo de *pensamiento recursivo* descrito en diversos estados psicológicos (p. ej., pérdidas, duelo, etc.), en el paciente depresivo adquiere un carácter psicopatológico particular. La rumiación depresiva sería un método de procesamiento de eventos negativos, centrándose de forma repetitiva en los sentimientos de angustia, así como en los antecedentes o en las potenciales repercusiones de estos sentimientos. La actividad neuronal durante la rumia, al contrario que la simple distracción o cavilación

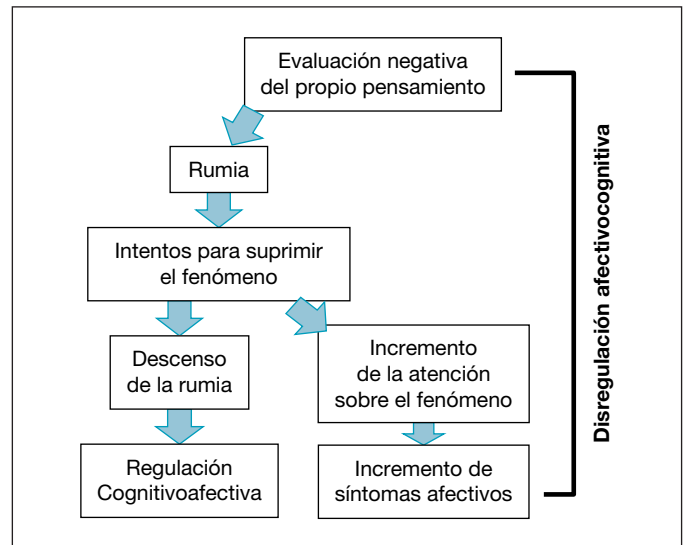


Figura 4. Esquema del fenómeno de rumia en la depresión mayor.

abstracta (p. ej., pensar en un árbol), está exacerbada en los depresivos en áreas de la amígdala, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo³⁰.

Un cuerpo sustancial de investigación ha demostrado consecuencias conductuales y emocionales negativas de la rumiación depresiva. Aunque por lo general la rumia se produce de forma automática en respuesta a estímulos internos, las personas que tienden a rumiar a menudo no consideran la rumia algo intrusivo o no deseado (a diferencia, por ejemplo, del pensamiento obsesivo). De hecho, a menudo creen que la rumia dará lugar a nuevos conocimientos y a la comprensión acerca de su estado de ánimo negativo. En consecuencia, los pacientes depresivos se involucran de forma pasiva (o incluso de forma activa) cada vez más en la rumia. Un pensamiento recursivo ponderando se considera una forma adaptativa de la rumia y refleja el grado en que los individuos participan en la solución de problemas cognitivos para mejorar su estado de ánimo. En el caso de los pacientes depresivos, se considera una forma más de mala adaptación y refleja el grado en que los individuos se centran pasivamente en los síntomas y en el significado de estos. Una vez que las personas depresivas comienzan a rumiar es probable que la rumiación se perpetúe a sí misma y puede fácilmente convertirse en incontrolable y continuar incluso cuando no se desea. Los pacientes depresivos con intentos de suicidio pueden ser vulnerables a la ideación recursiva debido a los niveles más altos de rumia y a la inseguridad en sus expectativas futuras pesimistas. La rumiación particularmente inquietante puede predecir la ideación suicida por varias razones. Recientemente, varios autores han propuesto que la alteración del control de la atención contribuye a la rumia. Mediante la prueba Wisconsin Card Sorting, los depresivos rumiadores se caracterizan por una inflexibilidad cognitiva y bajos niveles de atención³⁰. Estas alteraciones se supone que derivan de un fallo en los procesos de inhibición de estímulos de valencia emocional negativa y que inducen un sesgo en la emergencia de términos negativos de sobre sí mismo (p. ej., *yo no puedo, yo soy incapaz, yo soy culpable*, etc.).

Disfunción de la capacidad de inhibición cognitiva

En efecto, los procesos de pensamiento asociativo dependen de los componentes de producción y de inhibición de palabras y de imágenes que aparecen en nuestra mente. Las personas deprimidas demuestran impedimentos en una variedad de tareas que implican la inhibición de elementos de distracción, incluidas sus propias cavilaciones. La teoría de que la *disfunción inhibidora* sugiere que el grado

en que se activan *autoesquemata* y el grado en que se inhiben explican ciertos síntomas depresivos. La inhibición es un concepto que se utiliza aquí para describir un proceso activo voluntario que modula estímulos no deseados (externos o internos) que compiten por recursos de procesamiento en el contexto de un sistema de capacidad limitada^{31,32}. Por lo tanto, una deficiencia de la inhibición sería un fracaso para suprimir o atenuar actividades mentales en los depresivos y eliminar autoesquemata que conducen a un aumento de la frecuencia de pensamientos negativos. De hecho, todas las teorías cognitivas de la depresión son teorías sobre la atribución cognitiva y la dificultad de inhibir pensamientos recursivos de valencia negativa³³⁻³⁵.

Conclusiones

En ausencia de una hipótesis basada en un mecanismo último para los trastornos afectivos, los RDoC conceptualizan este grupo de disfunciones como un trastorno o trastornos de los circuitos cerebrales y materializa un marco en el que se examinan los dominios cognitivos y motivacionales (como el miedo/extinción, la recompensa y la función ejecutiva, entre otros) a través de las relaciones significativas entre variables biológicas, estados neurofuncionales y el comportamiento. Las posibles clasificaciones RDoC asumen que las disfunciones en estos dominios se asignan a los circuitos neuronales y que estos circuitos producirán “firmas biológicas” que incluirían los fenómenos en primera persona (autorreportes), variables neurofisiológicas, neuroquímicas, neuropsicológicas y los elementos genéticos de la enfermedad.

La principal conclusión que surge de la variedad de dominios cognitivos evaluados es que todos los estudios de los procesos de atención y demás FE se encuentran gravemente alterados en las distintas fases de la enfermedad depresiva. La valoración clínica de estos procesos subyacentes es de suma importancia a la hora de generar un marco de trabajo que permita diseñar nuevas propuestas terapéuticas. La enfermedad depresiva es poligénica y multifactorial y solo en contadas ocasiones se limita a responder a un único tratamiento. La posibilidad de comprender mejor agrupaciones complejas de síntomas escasamente representados en los criterios normalizados de diagnóstico nos permitirán obtener una visión clínica más realista de la enfermedad. En segundo lugar, la mayoría de investigaciones recientes sobre la cognición y áreas neuropsicológicas asociadas en el TDM sostienen la existencia de disfunciones (transitorias o permanentes) de la atención y la memoria. Dichas disfunciones derivan de alteraciones en la conectividad de circuitos neuronales específicos implicados en otras funciones igualmente relevantes como la actividad motora, la MA y la capacidad sostenida de inhibir rutinas cognitivas redundantes. Las investigaciones futuras deberán centrarse en la identificación precoz de alteraciones neurocognitivas en pacientes depresivos con síntomas ocultos o no evidentes durante la exploración clínica rutinaria que puedan condicionar la respuesta terapéutica y el funcionamiento psicosocial.

Conflicto de intereses

Cristóbal Gastó ha colaborado en conferencias docentes y publicaciones con las siguientes compañías: Lundbeck SA, Lilly, Servier, Rovi, Pfizer, Almirall y Esteve.

Bibliografía

- Alexopoulos GS, Kiess DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the “depression-executive dysfunction syndrome” on late life. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2002;10:98-106.
- Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatry diagnosis. The seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126.
- Woody ML, Gibb BE. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into Depression Research. *Current Opin Psychol*. 2015;4:6-12.
- Ekman P. Basic Emotions. En: Dalglish T, Power MJ, editors. *Handbook of Cognition and Emotion*. New York: John Wiley & Sons; 1999. p. 45-60.
- Lewin K. Defining the “Field at a Given Time”. *Psychological Review*. 1943;50:292-310.
- Pilgrim D, Bentall R. The medicalisation of misery: a critical realist analysis of the concept of depression. *J Mental Health*. 1999;3:261-74.
- Freid EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlück F, Borsboom D. What are ‘good’ depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016;189:314-20.
- Navarro V, González A, Guarch J, Penadés R, Torra M, Fañanás L, et al. Association between symptomatic profile and remission following antidepressant treatment in bipolar major depression. *J Affect Dis*. 2013;150:209-15.
- Ribot T. *Essai sur les passions*. Paris: Alcan; 1916.
- Rive MM, Mocking RJ, Koeter MW, Van Wingen G, De Wit SJ, Van den Heuvel OA, et al. State-dependent differences in emotion regulation between unmedicated bipolar disorder and major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:687-96.
- Rive MM, Van Rooijen G, Veltman DJ, Phillips ML, Schene AH, Ruhé HG. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:2529-53.
- Guo CC, Hyett MP, Nguyen VT, Parker GB, Breakspear MJ. Distinct neurobiological signatures of brain connectivity in depression subtypes during natural viewing of emotional salient films. *Psychol Med*. 2016;46:1535-45.
- Der-Avakiam A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012;35:68-77.
- Uekermann J, Abdel-Hamid M, Lehmkaemper C, Vollmoeller W, Daum I. Perception of affective prosody in major depression: a link to executive functions? *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14:552-61.
- Air T, Weightman MJ, Baune BT. Symptom severity of depressive symptoms impacts on social cognition performance in current but not remitted major depressive disorder. *Front Psychol*. 2015;4:1118.
- Calugi S, Cassano GB, Litta A, Rucci P, Benvenuti A, Miniati M, et al. Does psychomotor retardation define a clinically relevant phenotype of unipolar depression? *J Affect Disord*. 2011;129:296-300.
- Buyukdura JS, McClintock SM, Croarkin PE. Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement and treatment. *Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:395-409.
- Lemke MR, Koethe N, Schleidt M. Segmentation of behavior and time structure of movements in depressed patients. *Psychopathology*. 2000;33:131-6.
- Minkowski E. *Le temps vécu: études phénoménologiques et psychopathologiques*. Paris: D’Artrey; 1999.
- Droit-Volet S. Time perception, emotions and mood disorders. *J Physiol Paris*. 2013;107:255-64.
- Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends Cogn Sci*. 1998;2:447-54.
- Zelazo PD, Carter A, Reznick JS, Frye D. Early development of executive function: a problem-solving framework. *Rev Gen Psychol*. 1997;1:198-26.
- Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*. 2013;3:139-49.
- Friedman NP, Miyake A, Young SE, Defries JC, Corley RP, Hewitt JK. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen*. 2008;137:201-25.
- Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43:2017-26.
- Elliott R, Zahn R, William Deakin JF, Anderson JM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:153-82.
- Beck A, Haigh EA. *Advances in Cognitive Theory and therapy: The Generic Cognitive Model*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:1-24.
- Abela JR, Hamkin BL. Rumination as a vulnerability factor to depression during the transition from elderly to middle adolescence: a multiwave longitudinal study. *J Abnorm Psychol*. 2004;113:259-71.
- Malmberg M, Larsen JK. Depressive symptoms: the interaction between rumination and self-reported insomnia. *Depress Res Treat*. 2015;2015:150828.
- Cooney RE, Joorman J, Eugene F, Dennis EL, Gotlib IH. Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2010;10:470-8.
- Ellis AJ, Wells TT, Vanderlind WW, Beevers CG. The role of controlled attention on recall in major depression. *Cogn Emot*. 2014;28:520-9.
- Erk S, Mikschl A, Stier S, Ciaramidaro A, Gapp V, Weber B, et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci*. 2010;30:15726-34.
- Alderman BL, Olson RL, Bates ME, Selby EA, Buckman JF, Brush CJ, et al. Rumination in major depressive disorder is associated with impaired neural activation during conflict monitoring. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:269.
- Schimid M, Hammar A. Cognitive function in first episode major depressive disorder: poor inhibition and semantic fluency performance. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;16:515-30.
- Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14:29-37.