

Memoria explícita en el trastorno depresivo mayor

Adriana Lucía Ruiz Rizzo¹, Francisco Lopera Restrepo²

Resumen

Introducción: el trastorno depresivo mayor es una alteración muy frecuente del estado de ánimo con gran impacto personal y social. Puede generar déficit notables en funciones psicológicas importantes como la ejecutiva, la atención o la memoria y evolucionar hasta un cuadro de pseudodemencia susceptible de mejorar con tratamiento antidepresivo. **Objetivo:** describir el funcionamiento de la memoria explícita en el trastorno depresivo mayor. **Materiales y métodos:** se hizo una búsqueda en la base de datos PUBMED con las palabras clave “*major depression*” (depresión mayor), “*explicit memory*” (memoria explícita) y “*recollection memory*” (memoria de recolección); se tomaron los artículos publicados después del año 2000; adicionalmente se incluyó bibliografía científica relevante para el cumplimiento del objetivo. **Desarrollo:** en la neuroanatomía del trastorno depresivo mayor se encuentran implicadas redes fronto-subcorticales (como las áreas prefrontales, tálamo, ganglios basales, hipocampo, entre otras). Estas estructuras pueden presentar atrofas que explicarían la persistencia o cronicidad de algunos de los síntomas cognitivos de la depresión. Las alteraciones en la memoria explícita, declarativa o de recolección, son de particular importancia por ser las más frecuentemente encontradas en sujetos con uno o más episodios depresivos mayores, y la estructura cerebral que se ha correlacionado más directamente con alteraciones en el almacenamiento de la memoria explícita es el hipocampo. Se ha observado actividad continua de neurogénesis en el hipocampo de animales adultos, la cual es especialmente susceptible cuando hay exposición prolongada a situaciones de estrés grave. Esto se evidencia en estudios que han encontrado reducido su volumen en sujetos con trastorno depresivo mayor, en comparación con individuos sanos. De todas maneras, aunque no se encuentre una reducción marcada del volumen, se sugiere que hay una alteración de su funcionamiento. **Conclusiones:** la memoria explícita es un proceso psicológico con base biológica precisa, cuya estructura y funcionamiento se alteran en presencia de una condición menos precisa como la depresión mayor.

¹ Estudiante de Psicología, Universidad de Antioquia

² Médico Neurólogo, Universidad de Antioquia

Institución: Grupo de Neurociencias de Antioquia – Departamento de Psicología Universidad de Antioquia

Créditos: SOSTENIBILIDAD 2007-2008 al Grupo de Neurociencias de Antioquia (CODI, Universidad de Antioquia)

Dirección para la correspondencia: adriana.ruiz@neurociencias.udea.edu.co

Recibido: julio 23 de 2007

Aceptado: abril 08 de 2008

Palabras clave

Hipocampo, Memoria explícita, Neurogénesis, Neuropsicología, Trastorno depresivo mayor, Volumen hipocampal

Summary

Major depression and explicit memory

Introduction: Major depression is a highly prevalent affective disorder with great personal and social impact. It can generate remarkable deficits in important psychological functions such as executive function, attention or memory and evolve into a profile of pseudodementia that can be ameliorated with antidepressive treatment. **Objective:** To describe explicit memory functioning in major depressive disorder. **Materials and methods:** Using the key words "major depression", "explicit memory", and "recollection memory", a search in PUBMED was carried out, selecting articles published after 2000. Additional relevant scientific bibliography was also included. **Results:** In the neuroanatomy of the major depressive disorder fronto-subcortical networks are involved, among them prefrontal areas, the thalamus, basal ganglia, and the hippocampus. Atrophy of these structures may explain the persistence or chronicity of some cognitive symptoms of depression. Alterations of explicit, declarative or recollection memory are particularly important because of their frequency in subjects with one or more depressive episodes. The hippocampus is the cerebral structure more directly related with alterations of the explicit memory. In the hippocampus of adult animals continuous neurogenesis activity has been observed, and it is especially vulnerable to prolonged severe stress. Hippocampal volume has been found to be reduced in individuals with major depressive disorder, as compared to healthy ones. Even in the absence of marked volume reduction, there may be alterations in hippocampal function. **Conclusion:** Explicit memory is a psychological process with a very clear biological basis whose structure and function may be altered in the presence of major depression.

Key words

Explicit memory, Hippocampal volume, Hippocampus, Major depression, Neurogenesis, Recollection memory

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una alteración del estado de ánimo con impacto personal y social significativo;¹ se estima su prevalencia en 5-10% en la población general² y 20-25% en quienes sufren enfermedades médicas como diabetes, carcinoma, infarto de miocardio, etc.³ Se cree que en 2020 el TDM será la segunda causa más importante de años de vida perdidos por discapacidad o mortalidad prematura (DALY, por su sigla en inglés *Disability-Adjusted Life Years*), tanto en hombres como en mujeres y tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo.⁴

El TDM puede propiciar un déficit notable de diferentes funciones cognitivas, tal como se ha mostrado en varios estudios clínicos y empíricos.⁵⁻⁷ Por ejemplo, los estados depresivos pueden dar origen a trastornos de la memoria que, aunque se diferencian de los de otros síndromes amnésicos por su inconstancia y variabilidad, pueden llegar a constituir una pseudodemencia susceptible de mejorar con tratamiento antidepressivo.⁸

Estos trastornos, en general, pueden ser medidos y evaluados y algunas veces pueden presentarse sin que haya una manifestación explícita de quejas subjetivas de alteración de la memoria. En efecto, la presencia de estas quejas no se correlaciona directamente con mal funcionamiento o daño estructural de la memoria. En algunos casos podría explicarse, por ejemplo, como mala comprensión de una tarea o negativismo, relacionados con la sintomatología depresiva.⁹

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El TDM se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores cuya característica esencial es un

período de al menos 2 semanas durante el cual hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades.³ El sujeto también debe experimentar al menos otros cuatro síntomas como perturbaciones psicomotoras (anormalidades en la expresión motora de la actividad mental o emocional: agitación o retardo psicomotor); cambios de peso (pérdida o ganancia) y de la alimentación; perturbaciones del sueño (insomnio o hipersomnia) y sentimientos de minusvalía, principalmente.¹⁰

Más del 90% de los pacientes con TDM se quejan de alteraciones en la calidad del sueño; particularmente el insomnio, aunque no sea exclusivo del trastorno, parece ser un factor de riesgo importante que predice el comienzo de un episodio depresivo mayor.¹¹

Por definición, un episodio depresivo mayor no se debe a los efectos fisiológicos directos o secundarios de los medicamentos ni a la exposición a tóxicos. Tampoco se debe a los efectos fisiológicos directos de alguna enfermedad de índole médica y es diferente de un proceso de duelo; si los síntomas empiezan antes de transcurrir 2 meses de la pérdida y no persisten más allá de ese tiempo, generalmente se consideran resultado de un duelo, a menos que estén asociados a un deterioro funcional importante o incluyan preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.³

SISTEMAS DE MEMORIA

Junto con las fuerzas selectivas de la evolución, el aprendizaje y la memoria son los principales medios de adaptación de los seres vivos a las modificaciones inciertas de su medio ambiente. Se llama aprendizaje al hecho de que la experiencia produce cambios en el sistema nervioso que pueden ser duraderos y manifestarse en el comportamiento de los organismos. La memoria, un fenómeno generalmente inferido a partir de esos cambios, da a nuestras vidas un sentido de continuidad¹² y se define como un proceso dinámico¹³ derivado de la capacidad para

saber usar el conocimiento adquirido como producto de la experiencia¹² en momentos diversos y situaciones distintas a las del aprendizaje, lo cual la convierte en un proceso complejo e interesante.

En términos de lo que se recuerda la memoria puede dividirse principalmente en dos sistemas: memoria explícita, declarativa o de recolección, y memoria implícita o de hábito; la primera se refiere a la representación consciente de eventos pasados, sujetos a un tiempo y espacio de aprendizaje determinados, que pueden tomar la forma de colecciones de experiencias personales (memoria episódica), o de conocimiento impersonal de hechos y conceptos (memoria semántica); y la segunda, a los aprendizajes no conscientes como las habilidades motrices, perceptuales y cognitivas, el condicionamiento clásico, la habituación y los procedimientos en general.¹⁴

La memoria explícita se expresa de manera consciente y puede aplicarse en diversas situaciones y de modos diferentes a la situación original de aprendizaje, característica que la convierte en una memoria flexible, promiscua y cambiante que resulta de una forma filogenéticamente nueva de aprendizaje complejo que consiste en analizar, comparar y contrastar diferentes tipos de información: el aprendizaje relacional.¹⁵

La memoria implícita, por su parte, se expresa en gran medida de manera automática, inconsciente y es difícil de verbalizar. Al contrario de la memoria explícita, es rígida, fiel y duradera, y se adquiere gradualmente. Se deriva de tipos de aprendizaje básico y filogenéticamente antiguos, por lo cual es altamente influenciado por predisposiciones biológicas como las que otorgan a determinados individuos aptitud para un determinado deporte, percepción del espacio o habilidades acústicas o lingüísticas.¹⁵

Por otro lado, de acuerdo con la capacidad y lo que dure la información, la memoria puede clasificarse en distintos tipos. El primero de ellos es la memoria sensorial, que abarca tanto la memoria ecoica (registros auditivos) como la memoria icónica (registros visuales) y tiene una duración del orden de milisegundos. El segundo es la memoria de corto plazo,

responsable en gran medida del adecuado procesamiento de la información; es del orden de algunos minutos, a menos que tenga lugar un proceso de consolidación de la información. Algunas de sus características son: duración y capacidad limitadas y susceptibilidad a la interferencia. Su volumen (*span*), en la mayoría de las personas, es de 7 ± 2 ítems o elementos (números, palabras, letras, imágenes, etc.). Además, se observan claramente dos fenómenos en la memoria a corto plazo: el efecto de recencia o interferencia retroactiva (se recuerdan los últimos elementos y se olvidan los primeros) y el efecto de primacía o interferencia proactiva (se recuerdan los primeros elementos y se olvidan los últimos).¹⁶

Si la duración de la información es del orden de meses a años –incluso de toda la vida–, se habla de memoria de largo plazo; si la información se conserva por un lapso situado entre la duración de la memoria a corto plazo y la de la memoria a largo plazo, se habla de memoria reciente o de duración intermedia.¹⁶

La formación de una memoria a largo plazo consta de varias fases, que incluyen la adquisición –durante la cual las entradas rozan con sinapsis específicas para iniciar los cambios moleculares– y la consolidación –cuando las alteraciones celulares se estabilizan de manera progresiva. El circuito neuronal modificado resultante subyace a la representación neural de la memoria en el cerebro.¹⁷

En cuanto a la memoria de trabajo (MT) o *working memory*, se la puede describir como un sistema multicomponente guiado por un componente ejecutivo, que consiste en un número de procesos que proveen control atencional sobre los otros componentes de la MT, así como sobre otras habilidades cognitivas.¹⁸

El modelo de la MT fue propuesto en 1974 por Alan Baddeley y Graham Hitch y comprendía ‘el ejecutivo central’, ayudado por dos sistemas subsidiarios esclavos, el ‘bucle fonológico’ y la ‘agenda visoespacial’. El ‘bucle’ sostiene información acústica y verbal mediante un almacén temporal y un sistema de lazo articulatorio, los cuales parecen estar principalmente asociados con las áreas 40 y 44 de

Brodmann, respectivamente, como lo sugieren estudios de pacientes con lesiones y estudios imaginológicos. La agenda, por su parte, sostiene información visoespacial fraccionada en componentes visuales, espaciales, y posiblemente quinestésicos, y está representada principalmente dentro del hemisferio derecho (áreas 6, 19, 40 y 47).¹⁹

El modelo de la MT propuesto por Baddeley y Hitch representó un desarrollo de modelos tempranos de memoria a corto plazo, como el de Endel Tulving, pero difería en dos aspectos: primero, abandonaba el concepto de un almacén unitario a favor de un sistema multicomponente y segundo, enfatizaba la función de tal sistema en la cognición en vez de la memoria *per se*.¹⁹

Más adelante (hacia el año 2000), principalmente debido a la evidencia de pacientes con déficit de memoria a corto plazo, se descubre la necesidad de asumir también un proceso o mecanismo para combinar información de varios subsistemas, de manera sinérgica, en forma de representación temporal. Este cuarto componente se denominaría ‘búfer episódico’ (o “memoria intermedia episódica”) y, básicamente, sería un sistema de almacenamiento temporal de capacidad limitada, capaz de integrar información de una variedad de fuentes a partir del control del ejecutivo central.¹⁹

Los procesos que intervienen en la memoria son el registro y la codificación (entrada y forma de organización de la información), la consolidación o mantenimiento (paso de la información de la memoria a corto plazo a la de largo plazo a través de una huella de memoria) y la recuperación (acceso a la información registrada, codificada y consolidada por medio de un índice o clave).¹⁶ La característica intrínseca de la memoria como proceso dinámico hace que estas fases no se den siempre en un orden lineal y estricto, sino que interactúen y se retroalimenten constantemente.

Por eso, para que la información pueda consolidarse y “almacenarse” como huella mnémica en el cerebro debe darse un proceso más elaborado, de tipo molecular, que requiere la participación del

hipocampo.⁸ Este proceso se conoce como la potenciación a largo plazo (PLP), considerada como un modelo celular de la memoria y el aprendizaje y que consiste en un incremento sostenido en la amplitud de potenciales excitatorios postsinápticos como resultado de estimulación de alta frecuencia (tetánica) de vías aferentes.¹⁷ Al finalizar este proceso, la huella queda almacenada en el sistema de memoria a largo plazo, disponible para ser evocada, aunque no necesariamente accesible.⁸

Finalmente, como ya se mencionó, la memoria es un proceso complejo que no se encuentra localizado sino que involucra numerosas áreas del cerebro: en el caso de la memoria explícita, su adquisición se relaciona con el sistema hipocampal y otras estructuras del lóbulo temporal medial del cerebro, pero su almacenamiento definitivo parece radicar en diferentes áreas de la corteza cerebral, dependiendo del tipo de información; en el caso de la implícita, sus principales lugares de almacenamiento son estructuras subcorticales, como el neocórtex (caudado y putamen).¹⁵

LA MEMORIA EXPLÍCITA EN LA DEPRESIÓN

Estructuras críticas para el funcionamiento emocional como la corteza frontal, el hipocampo, el tálamo, la amígdala y los ganglios basales, que tienen fuertes conexiones entre sí, se encuentran comprometidas en el TDM, principalmente en el de inicio temprano.²⁰ Estas regiones son, además, indispensables para funciones psicológicas tales como las ejecutivas, la memoria explícita o declarativa, la activación cortical, el procesamiento emocional o la velocidad psicomotora. Que dichas regiones se vean comprometidas en el TDM, teniendo en cuenta las funciones que cumplen, explicaría parte de la sintomatología del trastorno.

La estabilidad relativa en el deterioro, frecuentemente encontrado, de funciones psicológicas importantes tales como las ejecutivas, la atención, la memoria, o el aprendizaje, aun en períodos de remisión, podría explicarse por disminución en el volumen de cualquiera de estas estructuras como resultado

de la exposición prolongada a estrés grave, el cual propicia la elevación de glucocorticoides²¹ como el cortisol, de la corteza adrenal. Este mecanismo se explica por una activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), en respuesta al estrés físico o psicológico: en el núcleo paraventricular del hipotálamo se liberan la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (*CRH, corticotropin-releasing hormone*), lo cual estimula la síntesis de corticotropina (ACTH) en la glándula pituitaria anterior y su liberación hacia el torrente sanguíneo,²² con la consecuente liberación de glucocorticoides en la corteza adrenal.²³

Un estudio que comparó el desempeño de 40 pacientes con TDM actual o pasado con un número igual de personas sin ningún diagnóstico psiquiátrico, encontró que los pacientes tenían un deterioro selectivo en la memoria de recolección (explícita) con una ejecución intacta de la memoria de hábito (implícita). Este déficit fue independiente del estado de ánimo actual, pero dependiente del número de episodios depresivos mayores previos (por ejemplo, los pacientes con varios episodios pasados tuvieron mayor probabilidad de tener mayor deterioro en la memoria de recolección).²⁴

Por lo tanto, las alteraciones cognitivas en pacientes con TDM podrían tener un carácter de rasgo (independiente de la fase del trastorno) y no de estado (dependiente de la fase del trastorno); esta hipótesis es cada vez más firme porque se encuentra que pacientes con más de tres episodios en el curso de la enfermedad muestran un desempeño cognitivo inferior al de los que han tenido uno o dos.⁶

Sin embargo, un estudio longitudinal que correlacionó el mejoramiento de la sintomatología depresiva con el del desempeño en pruebas neurocognitivas, encontró que la remisión de la sintomatología depresiva estaba asociada con la mejoría de la memoria verbal. Este hallazgo apoya la hipótesis de "estado" con respecto a la función neurocognitiva en la depresión, aunque los autores recomiendan mirar estos resultados con cautela, porque no encontraron correlaciones entre el

mejoramiento en otras dimensiones neurocognitivas y el de la depresión y, además, por la persistencia de pequeños déficit neurocognitivos restantes en estas dimensiones aun en remisión.²⁵

Otro estudio de varios trastornos depresivos, derivado de un estudio poblacional en Escocia, encontró que dichos trastornos, en general, están asociados con déficit de recuerdo tanto libre como con clave, de información episódica (que también hace parte de la memoria explícita o dependiente del hipocampo) y ningún deterioro en la velocidad perceptiva o la fluidez verbal.²⁶

El mal desempeño cognitivo de sujetos con TDM podría ser atribuido a baja capacidad intelectual. Sin embargo, en una revisión de estudios que determinaban el perfil neuropsicológico del trastorno bipolar en relación con la esquizofrenia y el trastorno depresivo unipolar,²⁷ se encontró que en muchos de los estudios que evaluaban la memoria y la inteligencia, y en los que se hallaba mayor alteración en la memoria en un grupo psiquiátrico en relación con otro, no se encontraban diferencias significativas en cuanto a la inteligencia.

Se intuye que si se encuentran sistemáticamente alteraciones neuropsicológicas de la memoria explícita en sujetos con TDM, en mayor medida que en otras funciones, puedan encontrarse también alteraciones o daños neuroanatómicos o neurofisiológicos principalmente en el hipocampo.

EL HIPOCAMPO EN LA DEPRESIÓN

El hipocampo o complejo hipocámpico (CH), implicado en el aprendizaje y en la consolidación de información explícita, es una estructura cerebral de sustancia gris que forma el piso inferior de los cuernos temporales de los ventrículos laterales. Lo componen láminas que corresponden al giro dentado y al hipocampo propiamente dicho: el asta de Amón (o *cornus Ammonius*).²⁸

El CH es particularmente importante por ser una de las pocas regiones cerebrales a donde migran las nuevas neuronas fruto de las divisiones de células

progenitoras neuronales en animales adultos, y posiblemente en humanos; esto se da por la expresión e influencia de factores que también se encuentran presentes en el desarrollo y la maduración neuronal, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain derived neurotrophic factor, BDNF*), el factor de crecimiento neuronal (*neural growing factor, NGF*) y la neurotrofina-3, cuya expresión puede ser inhibida por estímulos como el estrés o sustancias psicotrópicas.²⁹

En el TDM el CH tendría una importancia aún mayor porque, como ya se dijo, asociado al trastorno se ha encontrado alto el nivel de cortisol debido a la inadecuada retroalimentación que el CH mismo ejerce y que impide que se reduzca la producción del factor liberador de corticotropina (*corticotropin releasing factor, CRF*) en el hipotálamo, dando lugar a un círculo vicioso autoperpetuante.³⁰ La exposición prolongada al cortisol puede tener consecuencias muy significativas en la memoria explícita, debido a la activación de proteínas proapoptóticas y a la inhibición de la neurogénesis hipocámpica, tan necesaria para el aprendizaje explícito.

Por otro lado, en estudios con resonancia magnética nuclear se ha encontrado, precisamente, un volumen reducido del CH en pacientes con episodios crónicos,⁹ y en sujetos con TDM que tuvieron bajo desempeño neuropsicológico en comparación con sujetos control.³¹

Precisamente la pérdida de volumen hipocámpico relacionada con la depresión parece ser acumulativa: en un estudio realizado en 38 mujeres con TDM en remisión (con episodios recurrentes de depresión mayor a lo largo de la vida) se encontró que la duración de la depresión no tratada (medida en días) precedía el volumen hipocámpico, más que la duración de la depresión tratada. Dicho hallazgo sugiere que el reconocimiento inmediato y el tratamiento de los episodios depresivos son importantes con el fin de prevenir el daño que ocurre con los episodios repetidos de depresión.³²

Así mismo, en un estudio en el que se compararon el desempeño neuropsicológico y el volumen

hipocampal de pacientes con un primer episodio depresivo con los de pacientes con múltiples episodios,³³ se encontró que, aunque los cambios morfológicos no fueran evidentes en los pacientes con un primer episodio y sí en los de múltiples episodios, de todas maneras se evidenciaba deterioro en la memoria de recolección, lo cual sugería una posible disfunción del CH.

No obstante, algunos autores³⁴ no atribuyen a una disfunción hipocampal el deterioro encontrado en el componente episódico y explícito de la memoria anterógrada verbal, sino a una disfunción ejecutiva sutil debida a la mayor dificultad que implican las tareas verbales al exigir más estrategias y esfuerzo al evocar.

CONCLUSIONES

El trastorno depresivo mayor es una alteración del estado de ánimo, que tiene gran impacto personal y social, y puede propiciar un déficit notable en diferentes funciones cognitivas. En el caso específico de la memoria, los estados depresivos producen alteraciones más variables e inconstantes que las observadas en los síndromes amnésicos, las cuales pueden llegar a constituir una pseudodemencia que mejora con tratamiento antidepressivo. La presencia de estas alteraciones es independiente de las quejas del sujeto.

La memoria es un proceso complejo y dinámico que permite usar el conocimiento adquirido como producto de la experiencia y que se subdivide en sistemas, según lo que sea recordado (memoria explícita que se subdivide en episódica y semántica, y memoria implícita que incluye la habituación, los procedimientos, etc.), y según la capacidad y duración de la información (memoria sensorial –ecoica e icónica–, memoria de corto plazo, memoria reciente y memoria a largo plazo). La memoria de trabajo es un sistema multicomponente, cuya función se enfatiza en la cognición más que en la memoria *per se* y que representa un desarrollo de los modelos tempranos de la memoria de corto plazo.

En la memoria intervienen tres procesos que no se dan siempre en un orden lineal estricto y que obedecen a la característica intrínseca de la memoria como un “proceso dinámico”: el registro y la codificación, la consolidación o mantenimiento y la recuperación. La potenciación a largo plazo es el proceso por el cual el cerebro consolida y almacena la información como huella mnémica. Esta huella no se almacena en una sola región, sino en diferentes áreas cerebrales, dependiendo del tipo de información.

La memoria explícita, el tipo de memoria que depende del hipocampo para su almacenamiento, es la que se ha encontrado más afectada en varios estudios de sujetos con TDM. Aunque no está del todo claro si dicho patrón depende o no de la fase del trastorno, se intuye que el hipocampo o complejo hipocámpico también está afectado.

La atrofia de las estructuras afectadas en el TDM, quizás como resultado de la exposición prolongada a estrés grave, y que son indispensables en funciones psicológicas superiores, explicaría la estabilidad relativa de su deterioro aun en períodos de remisión, otorgándoles un carácter independiente del trastorno y de una posible capacidad intelectual baja.

El complejo hipocámpico es particularmente importante en el TDM, debido a que el alto nivel de cortisol asociado al mismo activa proteínas proapoptóticas a la vez que inhibe la neurogénesis hipocampal, tan necesaria para el aprendizaje explícito; de hecho, el déficit en la memoria o el aprendizaje explícito es uno de los hallazgos neuropsicológicos más relevantes en estudios de pacientes con TDM, aunque hay quienes creen que el deterioro mnésico encontrado en la depresión se debe más a una disfunción ejecutiva (frontal), que a una disfunción hipocampal.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el Proyecto “Formación integral en desórdenes neurodegenerativos:

perspectiva clínica, básica y asistencial” contrato: AML/B7-311/97/0666/II-0322-FA-PCD-FI-FC de la Red Eurocaribeña de Neurociencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rose EJ, Ebmeier KP. Pattern of impaired working memory during major depression. *J Affect Disord* 2006; 90: 149-161.
2. Casanova-Aldave J, Velasco del Castillo JJ. Fármacos antidepressivos. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 1996; 4: 1-10.
3. American Psychological Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Trastornos del estado de ánimo. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2000.
4. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
5. Porter R, Gallaguer P, Thompson J, Young A. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 214-20.
6. Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leprow B. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord* 2005; 89: 125-135.
7. Song L, Che W, Min-Wei W, Murakami Y, Matsumoto K. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 83: 186-193.
8. Lopera F. Trastornos de la memoria. *Iatreia*, 1993; 6: 87-94.
9. Von GA, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 493-498.
10. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. En: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* vol. 1. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1339-40.
11. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 1765-1781.
12. Fernández-Ruiz J, Bermúdez-Rattoni F. Clasificación de la memoria. En: Bermúdez-Rattoni F, Prado-Alcalá RA, eds. *Memoria, dónde reside y cómo se forma*. México: Trillas; 2001, p.11.
13. Aguado AL. Aprendizaje y memoria. *Rev Neurol* 2001; 32: 373-381.
14. Rains D. Principios de Neuropsicología Humana. 1ª ed. México D.F.: McGraw Hill; 2004. p. 245-249.
15. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. *Rev Neurol* 2005; 40: 289-297.
16. Deschamps R, Moulignier A. La mémoire et ses troubles. *EMC-Neurologie* 2005; 2: 505-525.
17. Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nature Rev Neurosc* 2004; 5: 45-54.
18. Repovš G, Baddeley A. The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 2006; 139: 5-21.
19. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *T Cogn Sci* 2000; 4: 417-423.
20. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 338-352.
21. McEwen BS. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 721-731.
22. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *NEJM* 2008; 358: 55-68.
23. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, Kloiber S, Holsboer F, et al. Persistent cognitive impairment in depression: The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 400-406.
24. MacQueen GM, Galway TM, Hay J, Young LT, Joffe RT. Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychol Med* 2002; 32: 251-258.
25. Biringier E, Mykletun A, Sundet K, Kroken R, Stordal KI, Lund A. A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 1-13.
26. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med* 2004; 34: 83-91.
27. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209-226.
28. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417-426.

29. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (Suppl 3): 306-310.
30. Sadek N, Nemeroff CH. Actualización en neurobiología de la depresión. *Revista de Psiquiatría del Uruguay* 2000; 64: 462-485.
31. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2081-2090.
32. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-1518.
33. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1387-1392.
34. Gallassi R, Di Sarro R, Morreale A, Amore M. Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *J Affect Disord* 2006; 91: 243-250.

