



ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON COGNITION

Isabel de la Montaña Santos Carrasco, Oscar Mantín Santiago, Joana Isabel Gonçalves Cerejeira, Carolina Alario Ruiz

isabelmsc@hotmail.es

cognición, trastorno depresivo mayor

cognition, major depressive disorder

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo; según las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifican el TDM como la principal causa de carga por enfermedad para el año 2030. El déficit cognitivo es un dominio central de la psicopatología depresiva y un mediador principal del funcionamiento psicosocial y laboral. Los hallazgos actuales respaldan la utilidad de los antidepresivos para ayudar a las personas con depresión, especialmente dado que los síntomas cognitivos de la depresión están asociados con una discapacidad considerable y una recuperación funcional limitada. La evidencia disponible indica que las mejoras en las medidas de la función cognitiva con el uso de antidepresivos convencionales se asocian con mejoras en la gravedad de los síntomas depresivos. El sistema de serotonina se cree que está involucrado en regular los circuitos prefrontales corticales implicados en procesos cognitivos. Parece que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tienen el efecto positivo más consistente sobre la cognición de las personas deprimidas y por tanto el perfil más seguro respecto al funcionamiento cognitivo.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Por otro lado, la vortioxetina ha demostrado efectos procognitivos directos e independientes en personas con TDM. Dada la alta prevalencia en el uso de antidepresivos, es esencial una comprensión profunda de las consecuencias cognitivas de estos medicamentos.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) affects approximately 350 million people worldwide. MDD would be the first cause of burden disease in 2030, according to the projections of the World Health Organization (WHO). Cognitive deficit is a central domain of depressive psychopathology and the primary mediator of psychosocial and occupational functioning. The current findings support the utility of antidepressants in helping people with depression. Moreover, the cognitive symptoms of depression are significantly associated with disability and limited functional recovery. The available evidence indicates that improvements in measures of cognitive function with the use of conventional antidepressants are associated with improvements in the severity of depressive symptoms. The serotonergic system is involved in prefrontal circuits regulation related to cognitive processes. It appears that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have the most consistent positive effect on cognition in depressed people and thus the safest profile concerning cognitive functioning. Furthermore, vortioxetine has shown direct and independent procognitive action in people with MDD. Given the high prevalence of antidepressant use, a thorough understanding of the cognitive consequences of these medications is essential.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo. De acuerdo con las proyecciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), identifican el TDM como la principal causa de carga por enfermedad para el año 2030. La asociación de TDM con discapacidad grave, riesgo de suicidio y pérdida de funciones cognitivas demuestra la importancia de reconocer y tratar adecuadamente el trastorno ¹.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por alteraciones cognitivas y psicosociales significativas, en comparación con sujetos sanos². Tanto es así que, casi el 40 % de los pacientes con TDM presentan deterioro de uno o más dominios cognitivos, incluida la función ejecutiva, la atención, la memoria, la velocidad psicomotora y la flexibilidad cognitiva^{3,4}. Menos de la mitad de los pacientes con TDM logran la remisión completa de los síntomas después de las opciones de tratamiento de primera línea, siendo los síntomas residuales más comunes, las dificultades cognitivas, los problemas de sueño y la falta de energía^{5,6}.

Si bien, sin duda, la creciente conciencia y desestigmatización de la depresión ha contribuido al aumento de las tasas de prescripción de antidepresivos en las últimas décadas, los medicamentos ahora también se prescriben para una serie de afecciones distintas de la depresión, como ansiedad, trastornos alimentarios, dolor, trastornos del sueño y adicción a la nicotina^{7,8}. Los antidepresivos también se prescriben "fuera de etiqueta" para afecciones como la fibromialgia, la migraña, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y los trastornos del sistema digestivo⁹. Dada la prevalencia del uso de antidepresivos, es esencial una comprensión profunda de las consecuencias cognitivas de estos medicamentos.

A pesar de que la depresión se considera generalmente un trastorno afectivo, una progresiva mayor importancia se atribuye a las disfunciones cognitivas que pueden acompañarlo¹⁰. Las disfunciones cognitivas, junto con la disminución de energía y los trastornos del sueño, son síntomas dominantes durante un episodio depresivo, manteniéndose en el 85-94% durante todo el episodio y en el 39-44% de las remisiones¹¹. Por lo tanto, se encuentran entre las dolencias más comúnmente referidas que tienen una influencia significativa en la calidad de vida de los pacientes¹⁰. En la práctica clínica, la atención de los psiquiatras y la farmacoterapia resultante de sus diagnósticos, ha tendido a centrarse predominantemente en el tratamiento de síntomas afectivos, de acuerdo con la consagrada convicción de que las disfunciones cognitivas resultan de trastornos del estado de ánimo y, por lo tanto, son de menor importancia en el estado de ánimo del paciente, mientras de hecho la disfunción cognitiva pertenece a los endofenotipos de la depresión que ayudan a identificar el fondo genético de la enfermedad¹⁰.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

La disfunción cognitiva asociada con el TDM es una característica clave que se relaciona con el deterioro funcional asociado con este trastorno¹². Varios dominios cognitivos, que incluyen la función ejecutiva, la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento y las habilidades psicomotoras, se ven afectados durante las fases sintomática y “de remisión” en trastorno depresivo mayor¹³. Muchos estudios han demostrado que la disfunción cognitiva, en particular, es un poderoso predictor de deterioro funcional social y ocupacional en adultos con TDM¹⁴.

Según Gonda et al¹⁵, la disfunción cognitiva en la depresión podría dividirse en dos ámbitos: aquella que depende de la afectividad y que daría lugar a las distorsiones cognitivas propias de la depresión y las que son independientes de esta del afecto y que constituyen los conocidos déficits cognitivos¹⁵. Las distorsiones cognitivas consisten en un procesamiento erróneo de la información. Pacientes con depresión presentan una mayor reactividad a la información negativa, lo que resulta en una actitud negativa hacia el mundo y una peor percepción de sí mismos y de los demás¹⁶. Una visión distorsionada de la realidad conduce a la formación de enfoques equivocados del mundo exterior. De esta manera, las distorsiones cognitivas potencian, perpetúan e intensifican los síntomas depresivos¹⁷. Por otro lado, los déficits cognitivos más comunes en la depresión incluyen trastornos de las funciones ejecutivas, atención, memoria a corto plazo y habilidades psicomotoras¹⁵. Se estima que un 20-30% de los pacientes con TDM sufren de déficit de funciones cognitivas entendidas como formación de nociones, comprensión de la información y su procesamiento efectivo, resolución de problemas y toma de decisiones¹⁸.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

La implementación de un tratamiento efectivo en la etapa más temprana del TDM es crucial porque cuanto mayor sea la duración de la enfermedad, mayor será la reducción del volumen de materia gris en las estructuras córtex-límbicas ¹⁹ y menor la receptividad a la farmacoterapia ²⁰.

Estudios en los que se analizó por separado el efecto de los antidepresivos según el estado de depresión de sus participantes (deprimidos versus no deprimidos), se encontró que los antidepresivos tenían un efecto positivo sobre la atención dividida, la función ejecutiva, la memoria inmediata, la velocidad de procesamiento, la memoria reciente y sostenida y la atención mantenida, solo para personas deprimidas ²¹. Los antidepresivos no tuvieron un efecto significativo sobre la función cognitiva de las personas no deprimidas en ninguno de los dominios cognitivos analizados ²¹. Los estudios sugieren que, para las personas con depresión, los antidepresivos tienden a producir un efecto modesto pero positivo en algunos dominios de la cognición^{22,23}. Algunos investigadores han argumentado que el efecto positivo de los antidepresivos sobre el rendimiento cognitivo de las personas deprimidas es secundario a la mejora de los síntomas del estado de ánimo, lo que posteriormente mejora la motivación, el autocontrol y la planificación ²⁴.

Otra posibilidad, propuesta por el grupo de Harmer et al ²⁵, es que, a nivel neuropsicológico, los antidepresivos remedian sesgos afectivos negativos en personas deprimidas. Estos autores sugieren que estos cambios en los sesgos afectivos no mejoran directamente el estado de ánimo, sino que permiten una reconsolidación cognitiva y psicológica posterior. Con el tiempo, este efecto podría dar lugar a una mayor reactividad y una mejoría del estado de ánimo, así como a una disminución del aislamiento social y laboral. Harmer et al ²⁵, sugieren que los cambios en los sesgos afectivos finalmente liberan recursos de procesamiento cognitivo que a su vez mejoran las habilidades de memoria, atención y funciones ejecutivas.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Alternativamente podría decirse que los cambios en el sistema monoaminérgico producidos por los antidepresivos causan los cambios en la función cognitiva en paralelo con los cambios en el estado de ánimo ²⁶. Esta hipótesis es defendida por McIntyre et al ²⁷, quienes encontraron que el efecto beneficioso de la vortioxetina en la cognición de pacientes con TDM era independiente de su efecto en mejorar los síntomas depresivos.

Los datos actuales indican que los antidepresivos no afectan significativamente el lenguaje expresivo, las habilidades perceptivo-motoras, las habilidades visuoespaciales o la memoria de trabajo de las personas deprimidas²¹. Con la excepción de la memoria de trabajo, estos dominios se encuentran menos frecuentemente afectados en la depresión ²⁸, lo que podría explicar este hallazgo. Sin embargo, algunos investigadores han informado que la memoria de trabajo se ve afectada en la depresión ^{29,30} y es sorprendente entonces que este aspecto de la cognición no se haya visto afectado positivamente por los antidepresivos. De acuerdo con esta interpretación, algunos estudios no han encontrado diferencias en las tareas de memoria de trabajo entre personas deprimidas y no deprimidas ^{31,32}.

Los efectos de los fármacos antidepresivos sobre las funciones cognitivas, el patrón de sueño, la impulsividad y la tendencia suicida pueden ser completamente diferentes en los primeros días de tratamiento y después de que se manifiesta la eficacia antidepresiva³³. En este sentido, se puede esperar que los cambios en estas áreas en relación con los síntomas de depresión difieran durante el curso del tratamiento con diferentes grupos de antidepresivos ³³.

Las catecolaminas, norepinefrina y dopamina, son importantes neuromoduladores de la memoria, la función ejecutiva y la atención ³⁴. Estas neurohormonas aumentan de forma periférica durante el ejercicio, pero no pueden cruzar la barrera hematoencefálica. Además, las catecolaminas tienen relaciones recíprocas con las neuronas glutamatérgicas, GABAérgicas y otras neuronas sinápticas para aumentar la excitación en áreas cerebrales relevantes ³⁵.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

El aumento de triptófano libre en la sangre puede cruzar la barrera hematoencefálica y convertirse en serotonina en el cerebro. El aumento de las concentraciones de serotonina en el hipocampo y en todo el cerebro, a partir de mecanismos de acción terapéuticos dispares, se ha relacionado con la neurogénesis, el crecimiento sináptico y una mayor conectividad entre el hipocampo, la corteza prefrontal y la circunvolución cingulada anterior^{36,37}.

La evidencia disponible indica que las mejoras en las medidas de la función cognitiva con el uso de antidepresivos convencionales se asocian con mejoras en la gravedad de los síntomas depresivos³⁴. Sin embargo, todavía no se ha confirmado, si la mayoría de los antidepresivos convencionales ejercen efectos directos y clínicamente significativos sobre las funciones cognitivas en personas con TDM³⁴. Actualmente hay una escasez de agentes farmacológicos aprobados por la FDA y/o intervenciones que sean eficaces, tolerables y que se dirijan específicamente a la disfunción cognitiva asociada con TDM³⁶.

Los análisis de subgrupos de clases de antidepresivos para cada dominio cognitivo revelaron que los ISRS tienen el efecto positivo más consistente sobre la cognición de las personas deprimidas y, por tanto, el perfil más seguro respecto al funcionamiento cognitivo²¹. Otros antidepresivos de nueva generación tendían a tener efectos modestos sobre el funcionamiento cognitivo²¹, aunque los medicamentos que afectan a más de un neurotransmisor parecen ser una mejor opción para los pacientes con funciones cognitivas alteradas^{10,38}.

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado efectos no significativos que tendieron a ser negativos en varios dominios cognitivos³⁹. Es posible que el perfil farmacológico de los ATC, que se sabe que produce algunos efectos secundarios indeseables, como la sedación y los efectos anticolinérgicos^{39,40}, pueda anular los efectos positivos sobre la cognición asociados con los antidepresivos más nuevos.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Entre los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), escitalopram^{41,42} paroxetina^{43,44} y fluoxetina^{45,46} conducen a una mejora general de los procesos cognitivos, mientras que la sertralina afecta positivamente las funciones ejecutivas, la atención y ayuda a contrarrestar el retraso psicomotor⁴⁷. La venlafaxina, del grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), también mejora la atención y la capacidad ejecutiva⁴⁵, mientras que la duloxetina mejora adicionalmente los procesos de memoria^{41,42,43}

Bupropion, como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina

(que apenas afecta la recaptación de serotonina), reveló su efecto procognitivo en la mejora del procesamiento de información y memoria verbal y audio-espacial^{48,49}. La mirtazapina, que pertenece al grupo de los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA), intensifica la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través de su influencia en el receptor 5-HT1A. En pacientes en tratamiento con este medicamento durante 6 meses se ha observado mejoría en la memoria operativa, el procesamiento de la información y las funciones ejecutivas⁵⁰. La reboxetina, es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, y se ha confirmado su efecto positivo en la restauración de las funciones cognitivas adecuadas y el mantenimiento de la atención, en comparación con paroxetina y placebo⁴³.

Varios estudios han demostrado que la duloxetina tiene efectos procognitivos en comparación con el placebo⁵¹. La duloxetina presenta un efecto inmunomodulador a través de la reducción de la activación de células de la microglia que responden al estrés oxidativo y resultó en una supresión de citoquinas proinflamatorias que participan en la patogenia del TDM⁵². Un aspecto significativo del tratamiento con duloxetina es que, cuando se administra a pacientes de edad avanzada en la dosis de 60mg por día, facilita la mejora de la memoria y el aprendizaje verbal, pero no difiere del placebo con respecto a la mejora de la atención y las funciones ejecutivas^{52,53}.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Parece que tanto la duloxetina como el antidepresivo multimodal, vortioxetina, mejoran el aprendizaje, la memoria y el recuerdo verbal según lo medido por las puntuaciones en la Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT)⁵⁴. Además, durante el tratamiento con vortioxetina, también se han evidenciado mejoras significativas en el tiempo de adquisición del retraso en el recuerdo ⁵⁵.

La investigación en animales ha demostrado que la vortioxetina tiene un mayor impacto en el aumento del nivel de serotonina en el hipocampo y la corteza prefrontal medial, es decir en las áreas responsables de los trastornos cognitivos en el TDM⁵⁶. Además, la vortioxetina parece mejorar una gama más amplia de funciones cognitivas (función ejecutiva, aprendizaje, memoria, velocidad de procesamiento, y concentración) que la duloxetina, que solo ha demostrado mejorar las medidas de aprendizaje y memoria⁵⁷. Actualmente, la vortioxetina es el único agente antidepresivo aprobado por la FDA que ha demostrado efectos procognitivos directos e independientes en personas con TDM⁵⁸. La vortioxetina tiene un perfil farmacológico distinto comprometiendo en varios niveles el sistema de serotonina: inhibidor del transportador de serotonina SERT, agonista 5-HT_{1A}, agonista parcial 5-HT_{1B} y antagonista 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}⁵⁹. El sistema de serotonina se cree que está involucrado en regular los circuitos prefrontales corticales implicados en procesos cognitivos⁵⁹.

La mejora de las funciones cognitivas después de la vortioxetina resulta del impacto que tiene sobre la neuroplasticidad del cerebro. Esto ocurre dentro del mecanismo que regula la expresión de genes que modulan los factores de crecimiento y proteínas involucradas en la neurogénesis y producción de nuevas conexiones sinápticas¹⁹. Estas incluyen, entre otros, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), quinasa II- dependiente de calcio/calmodulina, familia de proteínas Wnt y subunidades de receptores glutamérgicos, todos los cuales juegan papeles importantes en los procesos de aprendizaje y memoria a nivel del hipocampo^{19,60}. Un aspecto importante del efecto de la vortioxetina es su potencial antioxidante que ayuda a detener el estrés oxidativo en las células del sistema inmunológico⁶¹.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Además, su influencia en la respuesta del sistema inmunológico se ilustra por la reducción del proceso de diferenciación de monocitos en macrófagos que participan en la reacción inflamatoria. Este fármaco también detiene la expresión de un gen responsable del receptor activado por la proliferación de peroxisoma (PPAR γ), que está relacionado con la proliferación celular y el curso de la inflamación⁶¹.

El grupo de Gorwood et al ⁶² demostró mejoras en la velocidad cognitiva y las funciones psicomotoras en el tratamiento de la depresión con agomelatina⁶². Del mismo modo, las mejoras en la atención, la velocidad de procesamiento de la información, el cambio de entorno, la inhibición de la respuesta y el seguimiento secuencial fueron los resultados del tratamiento antidepresivo con ISRS o agomelatina en el estudio de Erdoğan et al ³³.

En cuanto a los psicoestimulantes, también se han usado para tratar los síntomas depresivos en personas con TDM⁶³; sin embargo, la evidencia disponible es mixta. La lisdexanfetamina ha demostrado mejorar los déficits en la función ejecutiva en personas con TDM, particularmente en individuos con trastornos depresivos leves que se acompañan de déficits en la función ejecutiva ⁶³.

Menos de la mitad de los pacientes con TDM alcanzan la remisión completa de los síntomas tras recibir tratamientos de primera línea ⁶⁴. La literatura existente ha demostrado que la ketamina, un anestésico disociativo que antagoniza los receptores glutamatérgicos NMDA, tiene efectos antidepresivos de inicio rápido en personas con TDM resistente al tratamiento ⁶⁵. La evidencia disponible indica que la función cognitiva inicial puede servir como predictor de la respuesta al tratamiento con ketamina ⁶⁵. Además, parece que los efectos antisuicidas de la ketamina están mediados por mejoras en la función ejecutiva, observándose también mejoras en la memoria de trabajo compleja y simple ⁶⁶. De manera similar, se han obtenido resultados beneficiosos en la velocidad de procesamiento y memoria verbal en pacientes con Trastorno ansioso - depresivo resistente después del tratamiento con ketamina ⁶⁷.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Es importante tener en cuenta que, aunque no se han encontrado hallazgos concluyentes con respecto a los efectos procognitivos de la ketamina en trastorno depresivo resistente, tampoco hay evidencia de efectos anticognitivos. Sin embargo, el grupo de Morgan et al⁶⁸ encontró que los déficits cognitivos encontrados tras el tratamiento con ketamina a largo plazo estaban presentes solo en usuarios frecuentes de esta sustancia (al menos 3 veces a la semana durante un año). Si bien, el uso recreativo de ketamina indica posibles efectos anticognitivos, los hallazgos actuales sugieren que la administración subanestésica de ketamina no conduce a un deterioro cognitivo significativo⁶⁸.

Los hallazgos existentes de los ensayos clínicos y preclínicos sugieren que la ketamina se dirige al glutamato y al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que están implicados en la neuroplasticidad⁶⁹. La modulación de los receptores glutamatérgicos (N-metil-D-aspartato [NMDA] y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico [AMPA]) tiene implicaciones importantes tanto para la regulación de las emociones como para el procesamiento cognitivo⁶⁹. Se plantea la hipótesis de que la ketamina antagoniza los receptores NMDA de las interneuronas GABAérgicas, lo que conduce a una desinhibición de las neuronas glutamatérgicas que modulan AMPA⁷⁰. La activación de estos receptores glutamatérgicos conduce a una mayor expresión de BDNF y sinaptogénesis en áreas que incluyen la corteza prefrontal y el hipocampo⁷¹. Como tal, se supone que la ketamina modula los sustratos neurales que favorecen los procesos cognitivos y esto puede ser un objetivo importante para las propiedades antidepresivas de la ketamina.

Por último, cabe destacar que la edad no ha revelado tener un papel importante en el efecto general de los antidepresivos en la cognición²¹. Los antidepresivos han demostrado tener un efecto positivo en la cognición para las personas deprimidas tanto en mayores como en menores de 60 años; sin embargo, no se ha encontrado ningún efecto en la cognición en grupos de personas no deprimidas²¹.

Las investigaciones indican que la depresión en los adultos mayores puede estar asociada con déficits cognitivos más persistentes e incluso con la demencia subsiguiente.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

También se ha encontrado que los déficits cognitivos persisten después del tratamiento y de la remisión de los síntomas afectivos en adultos mayores^{72,73}. Aunque algunos investigadores han cuestionado la seguridad de algunos medicamentos antidepresivos con respecto a la cognición en adultos mayores^{74,75}, gran parte de la evidencia disponible, sugiere que exceptuando los agentes antidepresivos con actividad anticolinérgica, el uso de antidepresivos en adultos mayores deprimidos se asocia con un rendimiento cognitivo mejorado en lugar de deteriorado.

CONCLUSIÓN

Cuando tratamos a pacientes con TDM, debemos prestar atención no solo a los síntomas afectivos, cuyo alivio es el objetivo principal de nuestras acciones terapéuticas en el día a día de nuestra práctica clínica, sino también a las alteraciones cognitivas que pueden persistir incluso después de que el paciente logre la remisión de los síntomas depresivos. El tratamiento de las afecciones cognitivas es crucial no solo porque comprometen la calidad de vida de nuestros pacientes, sino también porque indirectamente (como endofenotipos de la depresión) dan información sobre el proceso fisiopatológico en el sistema nervioso central, que se encuentra en el centro de la depresión. Las disfunciones cognitivas aumentan el riesgo de recaída de la depresión y reducen la receptividad de los pacientes a la farmacología¹⁰.

Los datos anteriores indican que la vortioxetina es una buena opción como fármaco de primera línea en depresión con deterioro cognitivo, y que se debe recomendar su uso en el tratamiento del TDM, donde las disfunciones cognitivas persisten a pesar de los antidepresivos. En el caso de la duloxetina, su efecto bidireccional y, al igual que en el caso de la vortioxetina, su efecto neuroprotector, son los responsables de la mejora de los déficits cognitivos en el TDM¹⁰.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

Los hallazgos actuales respaldan la utilidad de los antidepresivos para ayudar a las personas con depresión, especialmente dado que los síntomas cognitivos de la depresión están asociados con una discapacidad considerable y una recuperación funcional limitada. Sin embargo, cabe destacar que, si bien se ha identificado un efecto positivo de los antidepresivos en varios dominios cognitivos para las personas deprimidas, lo que no se revela es si este efecto representa un retorno a los niveles premórbidos o una "normalización" de la función cognitiva para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO (2017) Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY- NC-SA 3.0 IGO.
2. Association, A.P., American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
3. Bortolato, B., Carvalho, A., McIntyre, R., 2015. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 13 (10), 1804–1818
4. Gualtieri, C.T., Morgan, D.W., 2008. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J. Clin. Psychiatry* 69 (7), 1122–1130.
5. Baune, B.T., Air, T., 2016. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder – rationale, design, and characteristics of the cognitive function and mood study (CoFaM-Study). *Front. Psychiatry* 7.
6. Rush, A.J., 2007. STAR* D: what have we learned? *Am. J. Psychiatry* 164 (2), 201–204.
7. Ashare, R. L., & McKee, S. A. (2012). Effects of varenicline and bupropion on cognitive processes among nicotine-deprived smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20, 63– 70.
8. Elias, A., Laurencic, G., & Malone, D. (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73, 351– 361.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

9. Patten, S. B., Esposito, E., & Carter, B. (2007). Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, 746–752.
10. Czerwińska, A., & Pawłowski, T. (2020). Cognitive dysfunctions in depression-significance, description and treatment prospects. *Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji – znaczenie, charakterystyka oraz możliwości leczenia*. *Psychiatria polska*, 54(3), 453–466.
11. Conradi HJ, Ormel J, Jonge de P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychol. Med.* 41(6): 1165–1174.
12. Pan, Z., Grovu, R. C., Cha, D. S., Carmona, N. E., Subramaniapillai, M., Shekotikhina, M., Rong, C., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2017). Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 891–899.
13. Carvalho AF, Miskowiak KK, et al. Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13(10): 1819-35.
14. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118(6): 451-8.
15. 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.
16. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: Current status and future directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2010; 6(1): 285–312.
17. Hammer-Helmich L, Haro J.M, Jönsson B, Melac A.T NS. et al. Functional impairment in patients with major depressive disorder: The 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:239–49.
18. Burgess PS, Simons J. Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. *Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*. 2005. 211-231 p.
19. Pehrson AL, Leiser SC, Gulinello M, Dale E, Li Y, Waller JA et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – A review of the preclinical evidence for efficacy of

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 753: 19–31

20. Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Kessing LV. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J. Affect. Disord.* 2013; 145(1): 42–48.
21. Prado, C. E., Watt, S., & Crowe, S. F. (2018). A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychology review*, 28(1), 32–72.
22. Baune, B. T., & Renger, L. (2014). Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression-A systematic review. *Psychiatry Research*, 219, 25–50
23. Keefe, R., McClintock, S. M., Roth, R. M., Doraiswamy, P. M., Tiger, S. & Madhoo, M. (2014). Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75, 864–876
24. Austin, M.-P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 200–206.
25. Harmer, C. J., Goodwin, G. M., & Cowen, P. J. (2009). Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 102–108.
26. Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., et al. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301, 805–809.
27. McIntyre, R. S., Lophaven, S., & Olsen, C. K. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 1557–1567.
28. Liotti, M., & Mayberg, H. S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 121–136.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

29. Harvey, P., Le Bastard, G., Pochon, J., Levy, R., Allilaire, J., Dubois, B. e., et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 567–576
30. Rose, E., & Ebmeier, K. (2006). Pattern of impaired working memory during major depression. *Journal of Affective Disorders*, 90, 149– 161.
31. Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G., & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biological Psychiatry*, 53, 376–384.
32. Walsh, N. D., Williams, S. C., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Kim, J., Suckling, J., et al. (2007). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy. *Biological Psychiatry*, 62, 1236–1243.
33. Erdoğan, Ç., Özdemir Rezaki, H., Koçak, O. M., & Buturak, Ş. V. (2020). Comparison of the Effects of Antidepressants with Different Mechanisms of Action on Efficacy, Cognitive Functions and Side Effects. Farklı Etki Mekanizmasına Sahip Antidepresanların Etkinlik, Bilişsel İşlevler ve Yan Etki Açısından Karşılaştırılması. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 31(2), 90–98.
34. Pan, Z., Grovu, R. C., Cha, D. S., Carmona, N. E., Subramaniapillai, M., Shekotikhina, M., Rong, C., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2017). Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS & neurological disorders drug targets*, 16(8), 891–899.
35. McMorris T. Exercise and cognitive function: a neuroendocrinological explanation. *Ex Cogni Function* 2009; 41-68.
36. Cha DS, McIntyre RS. Cognitive impairment in major depressive disorder: clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities. Cambridge University Press, 2016.
37. Intlekofer KA, Berchtold NC, Malvaez M, et al. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(10): 2027-2034.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

38. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress. Anxiety*. 2013; 30(6): 515–527.
39. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. 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.
40. Horst, W. D., & Preskorn, S. H. (1998). Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal of Affective Disorders*, 51, 237–254.
41. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res*. 2009; 43(9): 855–863.
42. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Gómez-Carbajal L, Peña-Olvira M et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2010; 177(3): 323–329.
43. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: Effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2003; 18(1): 9–14.
44. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2003; 23(2): 155–168.
45. Chang HH, Lee IH, Gean PW, Lee SY, Chi MH, Yang YK et al. Treatment response and cognitive impairment in major depression: Association with C-reactive protein. *Brain Behav. Immun*. 2012; 26(1): 90–95.
46. Richardson JS, Keegan DL, Bowen RC, Blackshaw SL, Cebrian-Perez S, Dayal N et al. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1994; 9(1): 35–40.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

47. Constant EL, Adam S, Gillain B, Seron X, Bruyer R, Seghers A. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress. Anxiety.* 2005; 21(2): 78–89.
48. Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, McIntyre RS, Cyriac A, Manierka MS 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.
49. Gorlyn M, Keilp J, Burke A, Oquendo M, Mann JJ, Grunebaum M. Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: Paroxetine vs. bupropion. *Psychiatry Res.* 2015; 225(3): 407–412
50. Borkowska A, Drozd W, Ziólkowska-Kochan M, Rybakowski J. Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2007; 9(3): 131–136.
51. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, et al. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2015;29(7):577–89.
52. Park JA, Lee CH. Neuroprotective effect of duloxetine on chronic cerebral hypoperfusion-induced hippocampal neuronal damage. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2018; 26(2): 115–120.
53. Choi HS, Park JH, Ahn JH, Hong S, Cho JH, Won MH et al. The anti-inflammatory activity of duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, prevents kainic acid-induced hippocampal neuronal death in mice. *J. Neurol. Sci.* 2015; 358(1–2): 390–397.
54. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2016;30(3):242–52.
55. Frampton J. E. (2016). Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*, 76(17), 1675–1682.
56. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: A new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17(3): 421–431.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

57. Mahableshwarkar, A. R., Zajecka, J., Jacobson, W., Chen, Y., & Keefe, R. S. (2015). A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40, 2025–2037
58. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016
59. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1297–307.
60. 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.
61. Talmon M, Rossi S, Pastore A, Cattaneo CI, Brunelleschi S, Fresu LG. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages. *Br. J. Pharmacol*. 2018; 175(1): 113–124.
62. Gorwood P, Vaiva G, Corruble E et al (2015) The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11 2875–82.
63. Madhoo M, Keefe RSE, Roth RM, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(6): 1388-98.
64. Baune, B.T., Miller, R., McAfoose, J., Johnson, M., Quirk, F., Mitchell, D., 2010. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res*. 176 (2–3), 183–189.
65. Marazziti, D., Consoli, G., Picchetti, M., Carlini, M., & Faravelli, L. (2010). Cognitive impairment in major depression. *European journal of pharmacology*, 626(1), 83–86.

ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN

66. Shiroma, P.R., Albott, C.S., Johns, B., Thuras, P., Wels, J., Lim, K.O., 2014. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17 (11), 1805–1813.
67. Liu, W., Zhou, Y., Zheng, W., Wang, C., Zhan, Y., Lan, X., Zhang, B., Li, H., Chen, L., Ning, Y., 2019. Repeated intravenous infusions of ketamine: neurocognition in patients with anxious and nonanxious treatment-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 259, 1–6.
68. Morgan, C.J.A., Dodds, C.M., Furby, H., Pepper, F., Fam, J., Freeman, T.P., Hughes, E., Doeller, C., King, J., Howes, O., Stone, J.M., 2014. Long-term heavy ketamine use is associated with spatial memory impairment and altered hippocampal activation. *Front. Psychiatry/Front. Res. Found.* 5, 149.
69. Lee, Y., Syeda, K., Maruschak, N.A., Cha, D.S., Mansur, R.B., Wium-Andersen, I.K., Woldeyohannes, H.O., Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2016. A new perspective on the anti-suicide effects with ketamine treatment: a procognitive effect. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36 (1), 50–56.
70. Zanos, P., Gould, T.D., 2018. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol. Psychiatry* 23 (4), 801–811.
71. Duman, R.S., 2014. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16 (1), 11–27.
72. Murphy, C. F., & Alexopoulos, G. S. (2004). Longitudinal association of initiation/perseveration and severity of geriatric depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 50–56.
73. Paradiso, S., Lamberty, G. J., Garvey, M. J., & Robinson, R. G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *The Journal of Nervous and Mental disease*, 185, 748–754.
74. Knegtering, H., Eijck, M., & Huijsman, A. (1994). Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs & Aging*, 5, 192–199.
75. Sommer, B. R., Fenn, H., Pompei, P., DeBattista, C., Lembke, A., Wang, P., & Flores, B. (2003). Safety of antidepressants in the elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2, 367–383.