

Déficit de los potenciales evocados cognitivos durante una tarea de memoria en pacientes con depresión mayor

T. Ortiz^a, J. M. Pérez-Serrano^a, C. Zaglul^b, R. Coullaut^b, J. Coullaut Jr.^b, J. Criado^b y A. Fernández^a

^a Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
^b Instituto R. Coullaut de Psiquiatría, Madrid

Deficit of cognitive event-related potentials during a working task in patients with major depression

Resumen

Introducción. Se estudia la memoria de trabajo en pacientes con depresión mayor mediante pruebas de identificación y memoria verbal con potenciales evocados.

Métodos. Comparamos el tiempo de reacción motor, así como los potenciales evocados durante el procesamiento de información visual mediante el paradigma de Sternberg en relación a la memoria verbal en 26 pacientes con depresión mayor y 64 pacientes sanos como grupo control.

Resultados. Los pacientes depresivos tuvieron más errores y tuvieron un aumento en el tiempo de reacción superior al de los sujetos del grupo control durante la prueba de memorización de cinco letras presentadas. Los pacientes depresivos mostraron un aumento de la latencia de los potenciales evocados entre los 300-700 mseg registrada en Pz. La latencia prolongada en el componente positivo (P300) de los potenciales evocados sugiere un déficit específico en la actividad cortical, mientras que la latencia prolongada en el componente negativo (N400) sugiere una activación anormal de conjuntos de neuronas cercanas a las que normalmente están implicadas en la tarea de memoria. Estos datos podrían reflejar mecanismos compensatorios o disfunciones en los sistemas inhibitorios.

Conclusiones. Estos estudios proveen una evidencia objetiva de cómo la depresión mayor puede afectar a los procesos de memoria de trabajo. Los cambios en los potenciales evocados en la depresión podrían venir determinados por la disfunción de la actividad cortical en el control del sistema ejecutivo central de la memoria de trabajo.

Palabras clave: Memoria. Depresión. P300. N400.

Summary

Introduction. To study working memory function in major depression using identification and memory tests with event-related potentials (ERP).

Methods. We compared behavioral performance and event-related potentials during the processing of the Sternberg working memory task in 26 patients with major depression and 64 healthy matched control subjects.

Results. Depressed patients had more errors and had an increase in reaction time that was superior to the control subjects during the memory test of 5 letters presented. The depressive patients showed increased event-related potentials (P300 and N400) between 300-700 milliseconds registered in Pz. The prolonged positive activity in the patients ERPs suggests specific deficit in cortical activity and the large prolonged negativity activity in the patients' ERPs suggests abnormal activation of additional neuronal assemblies than those normally participating in the memory task. These data could reflect either compensatory mechanisms of dysfunction of inhibitory systems.

Conclusions. This study provides objective evidence that major depression significantly affects working memory. The ERP changes in depression could be accounted for by cortical activity dysfunction of the central executive control of working memory.

Key words: Memory. Depression. P300. P400.

Correspondencia:

Tomás Ortiz Alonso
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: tortiz@rect.ucm.es

INTRODUCCIÓN

La depresión ha sido asociada con alteraciones importantes en los potenciales evocados cognitivos, así como con problemas de memoria y atención.

Los estudios con pacientes depresivos en tareas de memoria permiten comprobar la existencia de un grave deterioro de la misma, hecho que algunos autores han aso-

ciado con un déficit en el funcionamiento del córtex frontal¹⁵. Entre los diferentes tipos de memoria más gravemente afectados en la depresión se encuentra la memoria de trabajo, que es un sistema de almacenamiento temporal, de activación y de mantenimiento activo de la información, procesos necesarios para cualquier actividad cognitiva compleja. Este modelo incluye dos grandes componentes, uno para el mantenimiento y procesamiento del material verbal y no verbal u otro atencional, denominado «sistema ejecutivo central», encargado de controlar los procesos de estrategia, selección y distribución del procesamiento de la información⁶.

Sin embargo, a pesar del común acuerdo entre muchos investigadores de la existencia de déficit de memoria en pacientes depresivos los mecanismos neurofisiológicos permanecen todavía desconocidos. Algunos estudios consideran que dichos déficit estarían asociados con una alteración en el sistema ejecutivo central⁷; otros estudios comprueban un deterioro cognitivo asociado con un retraso en la latencia de la P300, considerándola como un índice de la capacidad cognitiva de pacientes depresivos⁸, y por otro lado otros autores han comprobado que un mayor deterioro cognitivo, así como una mayor severidad de la depresión se asocia con un mayor retraso de la latencia de la P300^{9,10}, mientras otros consideran que el déficit está directamente relacionado con una disminución de la actividad cortical y un enlentecimiento en los procesos de decisión perceptiva¹¹⁻¹³.

La aparente contradicción en estos resultados viene determinada por las diferentes metodologías aplicadas, heterogeneidad de los pacientes, edades, tiempo y gravedad de la enfermedad o tipo de tratamiento llevado a cabo. No obstante lo dicho, nosotros pensamos que existe un grave deterioro en la memoria de pacientes depresivos que les impide una buena estrategia, además de un mayor esfuerzo, para la realización de funciones complejas, hecho que vendría reflejado por un déficit específico en los mecanismos de las funciones ejecutivas y atencionales, asociado con una alteración en la actividad cortical cingular y prefrontal^{14,16}; estas regiones han sido identificadas como específicas de la actividad neuronal de la atención y la memoria¹⁷⁻²⁰. Recientemente diferentes autores encuentran una alteración importante en la memoria de trabajo, así como en los potenciales evocados cognitivos en pacientes con depresión mayor (Pelosi et al., 2000).

El objetivo primordial del presente trabajo de investigación es estudiar si los potenciales evocados corticales subyacentes a una prueba de memoria permiten proveer de un soporte neurofisiológico de pacientes con depresión mayor.

MÉTODOS

Sujetos

El grupo control estaba compuesto por 26 sujetos sin ningún tipo de diagnóstico neurológico o psiquiátrico. El grupo de depresión estaba compuesto por 64 pacientes libres de patologías neurológicas, retraso mental u otras patologías médicas asociadas; fueron diagnosticados

de depresión mayor según criterios del DMS-IV y la Escala de Hamilton. Con el fin de valorar el estado cognitivo se les aplicó el Mini-Mental State Examination (MMSE)²² (tabla 1). El nivel de visión fue normal en todos ellos.

Procedimiento

Se llevó a cabo un registro de los potenciales evocados de larga latencia durante una tarea visual de memoria (paradigma Sternberg, 1966)²³ consistente en la presentación de una secuencia pseudoaleatoria de 300 estímulos visuales de letras de 300 msec de duración en una pantalla con una ratio de 3 seg. La tarea consistió en la presentación durante 1 min. de cinco letras en el centro de la pantalla que el sujeto debía memorizar. Posteriormente el paciente tenía que responder a cada una de estas letras que aparecían en la pantalla entre otras letras que no habían sido presentadas anteriormente. Los sujetos se entrenaron para extender, lo más rápidamente posible, el dedo índice de la mano derecha al ver la letra que habían memorizado anteriormente.

Las respuestas cerebrales fueron registradas mediante electrodos colocados en un casco Medicap siguiendo el sistema internacional 10/20²⁴ con referencia al lóbulo de ambas orejas. Con el fin de evitar artefactos oculares se le puso un electrodo infraorbitario con la misma referencia. Las respuestas corticales fueron registradas en el electrodo situado en Pz y las respuestas electromiográficas fueron registradas mediante un electrodo activo emplazado sobre el músculo extensor común de los dedos de la mano derecha.

El análisis posterior de las latencias de las diferentes ondas se llevó a cabo de forma manual y mediante el cursor en la pantalla, identificando cada una de las ondas de forma visual atendiendo a las inflexiones tanto negativas como positivas que se suceden de forma secuencial a la estimulación ejercida. La ventana de análisis fue de 1.000 msec desde el inicio del estímulo visual.

Análisis estadísticos

El análisis estadístico de los resultados se ejecutó utilizando distintos diseños estadísticos, dependiendo de las

TABLA 1. Características de la muestra

	Media	DE
Edad		
Depresión	46,08	14,10
Control	44,08	10,70
Hamilton		
Depresión	44,48	9,47
Control	4,19	2,80
MMST		
Depresión	29,41	1,19
Control	30,00	0,00

MMSE: Mini Mental State Examination.

características de las variables se optó por un determinado tipo de estadístico dado que el motivo fundamental de este trabajo es comprobar las diferencias existentes entre un grupo de pacientes con depresión mayor y un grupo de controles para valorar una serie de variables.

Para las variables neurofisiológicas (latencia y amplitud de los componentes P3-N4 en la tarea de memoria) se analizó mediante un MANCOVA (análisis de varianza multivariante), con el factor entre grupos diagnóstico (depresión frente a control) como variable dependiente. De igual modo se analizaron los tiempos de reacción para las tareas auditiva, visual y de memoria. La edad se incluyó como variable dentro de estos análisis. A pesar de que la prueba de comparación de medias no arroja diferencias significativas entre los grupos, la alta variabilidad de las puntuaciones (tabla 1) y el conocido efecto que la edad ejerce sobre los factores medidos aconseja que sea el modelo corregido el que tomemos como referencia para los resultados.

El número de aciertos en la tarea de memoria se analizó mediante la *t* de Student.

Para las variables neuropsicológicas (prueba de memoria lógica incluida en la Escala Wechsler de Memoria) se analizó mediante un ANOVA 2x2 (diagnóstico x tipo de memoria lógica I-II). La interacción significativa se analiza mediante comparaciones *a posteriori* de pares de medias.

Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el SPSS para Windows versión 8.0.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el promedio de los potenciales evocados en respuesta a los estímulos visuales a letras. Los componentes de los potenciales evocados analizados se caracterizan principalmente por un componente positivo (P300) de gran amplitud que se localiza alrededor de los 350 milisegundos seguida de otro gran componente negativo (N400) localizado alrededor de los 450 mseg.

Las latencias de los potenciales evocados muestran el efecto significativo de la variable diagnóstico para los componentes P3 ($F_{2,87} = 2.504$; $p < 0,05$) y N4 ($F_{2,87} = 3.643$; $p < 0,05$). En todos los casos el efecto de diagnóstico demuestra que las latencias de estos componentes se encuentran significativamente retrasadas en el grupo de depresivos (tabla 2).

Las amplitudes de estos mismos componentes no arrojan ningún resultado significativo.

Los tiempos de reacción arrojan unos resultados muy similares; en este caso la variable diagnóstico influye de forma significativa en el tiempo de reacción en la tarea de memoria ($F_{2,87} = 5.187$; $p < 0,01$). De nuevo el grupo de depresivos (media de 357,72 y desviación estándar [DE] de 100,21) presenta respuestas mucho más lentas que el grupo de sujetos control (media de 287,42 y DE de 74,15).

Finalmente el número de aciertos en la tarea de memoria también muestra un efecto significativo de la variable diagnóstico ($t = -8,27$; $p < 0,001$). Los sujetos con-

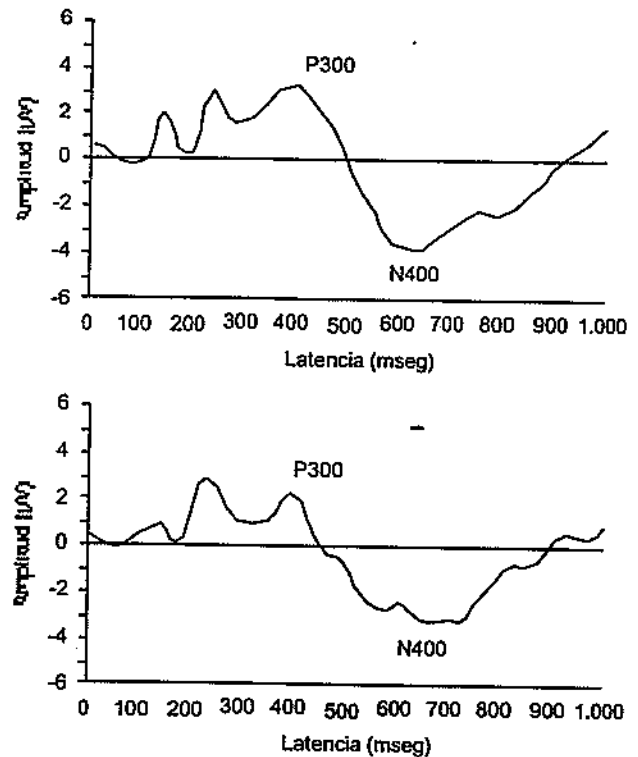


Figura 1. Representación gráfica de los potenciales evocados (ondas P3 y N4) durante la tarea de memoria de letras en el electrodo Pz.

rol presentan un número de aciertos muy superior al de los pacientes depresivos.

El análisis del efecto de los factores diagnóstico y tipo de memoria (lógica I-II) arroja resultados significativos para todos los efectos principales y de interacción. En primer lugar resulta significativo el efecto principal de diagnóstico ($F_{1,88} = 74.970$; $p < 0,001$), lo que indica que, independientemente de la condición I o II, los controles recuerdan mucha más información que los depresivos. A su vez es significativo el efecto principal de tipo de memoria ($F_{1,88} = 29.645$; $p < 0,01$), mostrando, como era de esperar, que el recuerdo a corto plazo (memoria lógica I) es superior al recuerdo demorado (memoria lógica II). Pero este efecto se ve modulado por el grupo al que pertenece el sujeto, como demuestra la interacción diagnóstico x tipo de memoria ($F_{1,88} = 8.024$; $p < 0,01$); mien-

TABLA 2. Latencia de las ondas P3 y N4 durante la tarea de memoria de letras

	Diagnóstico	Media	DE	N
LP3M	Depresión	435,44	89,92	64
	Control	392,81	56,04	26
	Total	423,12	83,57	90
LN4M	Depresión	506,94	102,11	64
	Control	448,35	64,24	26
	Total	490,01	96,19	90

TABLA 3. Efecto diagnóstico por tipo de memoria

Diagnóstico	Tipo de memoria	Media	DE
Depresión	I	13,687	0,546
	II	11,859	0,570
Control	I	21,846	0,857
	II	21,269	0,894

tras el grado de olvido es mínimo en el grupo de controles, este efecto es muy superior en el grupo de depresivos. Es decir, no sólo el nivel de recuerdo global distingue a pacientes y controles, sino también la tasa de olvido ($t=6.973$; $p < 0,001$) (tabla 3).

CONCLUSIONES

Nuestro primer análisis de los resultados nos permite afirmar que nuestros pacientes no difieren de los sujetos controles en cuanto al nivel cognitivo puesto que no sólo no existen diferencias significativas en el MMSE, sino que las puntuaciones prácticamente son las mismas. Estos resultados confirman que la depresión no afecta directamente a los procesos cognitivos globales o a la inteligencia general, sino específicamente a los procesos atencionales y de memoria tal y como se desprende de las diferencias encontradas en los procesos de memoria verbal tanto a corto como a largo plazo, lo que indica que los controles recuerdan mucha más información que los depresivos; a su vez la memoria a corto plazo (memoria lógica I) es superior a la memoria demorada (memoria lógica II); por otro lado también hemos comprobado que el grado de olvido es mínimo en el grupo de controles, hecho que no ocurre en el grupo de pacientes depresivos, lo que quiere decir que los pacientes depresivos no sólo manifiestan una disminución del nivel de recuerdo, sino también la tasa de olvido^{25,26}.

El aumento de la latencia de la P300 está directamente relacionado con un deterioro importante en el procesamiento de la información en este tipo de pacientes. En este sentido otros autores han encontrado una relación directa entre el aumento de la latencia de la P300 el progresivo deterioro cognitivo y la duración de la enfermedad^{10,27}. Desde esta perspectiva, efectivamente la P300 es considerada como un índice de categorización y evaluación de los procesos cognitivos en cuanto a la capacidad de memoria inmediata que necesitamos para realizar cualquier tarea. De hecho, la onda P300 podría considerarse como el subproducto de los procesos neurales necesarios para adaptar el esquema actual del sujeto a las nuevas exigencias ambientales²⁸. Durante este proceso es necesaria la participación de la memoria de trabajo como almacén temporal que permite el mantenimiento del esquema y su comparación con la nueva información²⁹.

En cambio, los resultados obtenidos con la onda N400 parecen reflejar alteraciones importantes de los pacien-

tes con depresión en los procesos de memoria dado que el incremento de las necesidades de memoria para poder memorizar y recordar cinco letras sugiere un gran incremento en los procesos de memoria, hecho que podría estar directamente relacionado con este componente negativo tardío de los potenciales evocados^{30,31}. En este sentido diferentes autores asumen que el incremento de la latencia de este componente negativo estaría más relacionado con el esfuerzo necesario para poder procesar estímulos complejos más que para la realización de procesos automáticos³².

Aunque las bases psicofisiológicas subyacentes a funciones cognitivas de los componentes P300 y N400 permanecen todavía poco clarificadas, las diferencias encontradas en el grupo depresivo frente al control podrían estar relacionadas con déficit específicos en diferentes componentes de la red neuronal del sistema central de control de la memoria de trabajo, probablemente en el área dorsolateral del lóbulo prefrontal, tal y como han comprobado otros trabajos con neuroimagen¹⁶, el área cortical juega un papel importante en los procesos de atención y la memoria de trabajo, tal y como han referido diferentes trabajos de investigación^{3,19,20}. Un resultado que nos parece de suma importancia es el número de errores tan alto que cometen los pacientes depresivos frente a los controles; este resultado podría, por un lado, identificar la alteración de los procesos atencionales cuando la tarea se complica y demanda una mayor capacidad atencional, hecho que justificaría los déficit encontrados en los potenciales evocados principalmente en la onda P300 en pacientes depresivos.

Por último, el tiempo de reacción tan prolongado del grupo depresivo frente al grupo de sujetos normales que ha sido encontrado por otros autores²¹ justifica las dificultades de los pacientes depresivos en el procesamiento de la información (reconocimiento del estímulo, toma de decisión, preparación para la respuesta y por último ejecución) procesos directamente relacionados con la atención y la memoria de trabajo.

Como conclusión podríamos decir que los resultados parecen confirmar una gran alteración en las redes neurales responsables de la atención y memoria de trabajo en pacientes con depresión mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory task measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 1996;6:600-11.
2. Cohen JD, Perlestein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997;386:604-8.
3. Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 1997;386:608-11.
4. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2000;30(5):1025-36.

5. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124(Pt 5):849-81.
6. Baddeley A. Working memory (review). *Science* 1992; 255:556-9.
7. Channon S, Baker JE, Robertson MM. Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychol Med* 1993;23:87-91.
8. Brown WS, Marsh JT, Wolcott D, Takuschi R, Carr CR, Higa J, et al. Cognitive function, mood and P3 latency: effects of the amelioration of anemia in dialysis patients. *Neuropsychologia* 1991;29(1):35-45.
9. Schelegel S, Niever D, Herman C, Bakauski E. Latencies of the P300 component of the auditory event-related potentials in depression are related to the Bechrefeelsen Melancholia Scale but no to the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83(6):438-40.
10. Gil R, Zal L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T, et al. Even-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88(3): 182-7.
11. Defrance JF, Ginsberg LD, Rosebberg BA, Sharma JC. Topographical analysis of adolescent affective disorders. *Int J Neurosci* 1996;86(1-2):119-41.
12. Ortiz T, Pérez-Serrano JM, Coullaut J Jr, Fudio S, Coullaut J, Criado J. Procesamiento cortical a estímulos visuales y auditivos en pacientes depresivos: estudio mediante potenciales evocados. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998;26(4):215-21.
13. Ortiz T, López-Ibor MI, Martínez E, Fernández A, Maestu F, López-Ibor J. Deficit in sensory motor processing in depression and Alzheimer's disease: a study with EMG and event related potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40:357-63.
14. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Franckowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 22:607-15.
15. Goodwin GM. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* 1997;11:115-22.
16. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998;49:341-61.
17. Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10:309-25.
18. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 1988; 240:1627-31.
19. D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 1995;378:279-81.
20. McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory task measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 1996;6:600-11.
21. Pelosi L, Slade T, Blumhardt LD. Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2000;111(9): 1531-43.
22. Lobo A, Ezquerro V. El mini-examen cognoscitivo: un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1974;3:189-202.
23. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966;153:652-4.
24. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371-5.
25. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord* 2002;68(2-3):261-71.
26. Ortiz T, Maestu F, Fernández A, Martínez E. Neural processing to visual stimuli in a three-choice reaction. Time-task. *Brain Cogn* 2001;47(3):383-96.
27. Rugg MD, Coles MGH. *Electrophysiology of mind: event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
28. Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating?. *Behav Brain Sci* 1987; 11:357-74.
29. Pelosi L, Holly M, Slade T, Hayward M, Barrett G, Blumhardt LD. Wave form variations in auditory event related potentials evoked by memory scanning task and their relationship with tests of intellectual function. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;84:344-52.
30. Pelosi L, Hayward M, Blumhardt LD. Which event-related potentials reflect memory processing in a digit-probe identification task?. *Brain Cogn* 1998;6:205-18.
31. Starr A, Dong CJ, Michalewski HJ. Brain potentials before and during memory scanning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:28-37.
32. El Massiou F, Lesevre N. Attention impairment and psychomotor retardation in depressed patients: an event-related potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:46-55.