

# Efecto del bupropión sobre la cognición de personas con trastorno depresivo

*K. Montoya, E. Gudayol-Ferré, I. Herrera-Guzmán*

Facultad de Psicología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

## Resumen

El cuadro clínico característico de la depresión incluye con frecuencia alteraciones en la memoria. Algunos estudios sugieren una asociación importante entre la disfunción cognitiva y la respuesta al tratamiento con antidepresivos. El *bupropión* es un antidepresivo que podría mejorar funciones cognitivas. El objetivo general de la investigación fue explorar con la batería CANTAB, la existencia de efectos del tratamiento farmacológico con Bupropión en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Se encontró que el tratamiento con Bupropión en pacientes con TDM sí tuvo un efecto en los procesos cognitivos, especialmente en la memoria episódica.

**Palabras clave:** Bupropión, Cognición, Depresión

## Abstract

***Effect of Bupropion on the cognition of people with depressive disorder.***

Neurophysiological dysfunction in depression often includes memory dysfunction. Recent studies suggest an important association between the depressive disorder and the response to pharmacological treatment. Bupropion is an antidepressant that could improve mental functions. The objective was to explore the existence of effects of Bupropion in patients with depressive disorder. We conclude that pharmacological treatment with Bupropion had an effect in the cognition of people with depressive disorder, specially in episodic memory.

**Keywords:** Bupropion, Cognition, Depression.

Diversos estudios han mostrado que algunas funciones cognitivas, como la memoria están deterioradas en el trastorno depresivo (Elliott, 1998; Mojtabai y Olson, 2004; Newman y Sweet, 1992; Porter et al., 2003). Si bien no se conoce de manera clara el mecanismo del deterioro así como su relación con las otras esferas del padecimiento, la presencia de alteraciones neuropsicológicas es una evidencia importante de que algunas estructuras en el cerebro están implicadas en la etiología del trastorno depresivo (Austin, 2001).

El Trastorno Depresivo (TD) se define como un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores con una duración de por lo menos dos semanas de estado con tristeza o pérdida de interés o placer en casi todas las actividades, acompañados por al menos otros cuatro síntomas de depresión como: cambios de apetito o peso, alteraciones del sueño y de la actividad psicomotora; falta de energía; sentimientos de infravaloración o culpa; dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones y pensamientos recurrentes de muerte o ideación, planes o intentos suicidas (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000)

Dentro de la etiología se considera que existe un Episodio Depresivo Mayor (EDM), si los síntomas se presentan por primera vez o han empeorado claramente si se comparan con el estado del sujeto antes del episodio; además, los síntomas deberán mantenerse la mayor parte del día y durante varios días consecutivos (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000).

El grado de incapacidad asociado a un EDM es variable. Si la incapacidad es grave, el sujeto disminuye considerablemente la interacción con su entorno social y deja sus actividades cotidianas (como el trabajo). En casos extremos, la persona puede ser incapaz de cuidar de sí mismo o de mantener una mínima higiene personal (Asociación Americana de Psiquiatría, 2000; SERSAME, 2000).

En la actualidad, resulta difícil hablar de causas únicas o específicas responsables de la aparición del TDM; al igual que otros padecimientos. Al TDM se le reconoce un carácter multifactorial que involucra la revisión de diversos elementos que pueden estar relacionados, como factores psicosociales, de personalidad y/o componentes genéticos, anatómicos y neurobioquímicos (Manji et al., 2001; Thome et al., 2002).

Se han estudiado el deterioro cognitivo en pacientes con Trastorno Depresivo (TD) utilizando pruebas que evalúan aspectos de memoria (visual y verbal, a corto y largo plazo), los informes señalan que los pacientes muestran alteraciones prácticamente en todos los tipos de memoria (Austin et al., 1992; Elliott et al., 1996).

Existen diversos enfoques en neurociencias, tanto en la investigación básica como aplicada, en relación con la investigación actual sobre la memoria. Las distintas definiciones de la memoria se pueden reconocer a partir del enfoque utilizado y del nivel de organización referido. Por lo tanto, la memoria puede ser entendida como "las variaciones en la sensibilidad de transmisión sináptica de una neurona a la siguiente como resultado de la actividad neural previa"; o como "la capacidad que tiene el cerebro de almacenar las consecuencias de lo que experimenta" (Pinel, 2001). Desde un punto de vista más cognitivo, podría ser en-

tendida como “un atributo humano basado en el hecho de que las personas son capaces de almacenar información para utilizarla posteriormente” (Colom et al., 2001).

Si tomamos en cuenta el nivel de organización referido, se pueden mencionar otras categorizaciones de la memoria a partir de *lo que es recordado*: donde encontramos la memoria *episódica, semántica, explícita e implícita*; o a partir de la *capacidad y duración*, donde encontramos la memoria visual, la auditiva, la de corto plazo, la de trabajo, la de duración intermedia y la de largo plazo (Rains, 2004).

Desde las características conductuales y las estructuras cerebrales implicadas, se han establecido tres sistemas de memoria: la *implícita* (MI), la *explícita* (ME) y la de *trabajo* (MT), que aunque su consistencia ha sido cuestionada, es una clasificación de amplio consenso.

La MI es la información que permite ejercer hábitos cognitivos y motores; es la memoria de las cosas que suelen hacerse, las estructuras subcorticales como el neostriado (caudado y putamen), son su principal lugar de almacenamiento. Sin embargo, también otras estructuras como la amígdala y regiones del lóbulo temporal medial están asociadas (Morgado, 2005). La ME es el almacenamiento cerebral de hechos y eventos, se expresa conscientemente de manera verbal o por escrito, consiste en analizar, comparar y contrastar diferentes tipos de información; el sistema hipocampal y otras estructuras del lóbulo temporal medial del cerebro están relacionadas con su adquisición (transferencia desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo) (Stark y Squire, 2001; Morgado, 2005), así como con la memoria de reconocimiento (Stark y Squire, 2001; Squire et al., 2001). La MT consiste en la representación consciente y la manipulación temporal de la información necesaria para realizar operaciones cognitivas complejas, como la comprensión del lenguaje o el razonamiento; es un sistema general de control cognitivo y de procesamiento ejecutivo que guía el comportamiento y que implica interacciones entre los diversos procesos mentales (atención, percepción, motivación, emociones y memoria) (Colom et al., 2001; Morgado, 2005).

Algunos estudios más específicos en los que se ha realizado una evaluación más completa de las funciones cognitivas, han mostrado que los pacientes deprimidos muestran deficiencias en memoria viso-espacial y memoria de trabajo en relación a los grupos control (Elliott et al., 1996; Austin et al., 1992; Porter et al., 2003).

En la investigación sobre el tratamiento a los pacientes con TD se ha encontrado un efecto de los antidepresivos en diferentes funciones cognitivas (Constant et al., 2005; Koetsier et al., 2002; Nebes et al., 2002).

En la investigación básica se ha encontrado que uno de los efectos de algunos tratamientos farmacológicos es el incremento en la neurogénesis (Malberg y Schechter, 2005), particularmente en el hipocampo, dato reportado en roedores (Malberg et al., 2000) y en humanos (D'Sa y Duman, 2002). El hipocampo es una estructura que se le considera relacionada con el TD y las alteraciones cognitivas observadas en dicho trastorno (Frodl et al., 2002; Sadek y Nemeroff, 2000); más aún, hay reportes del cambio del volumen de esta estructura en pacientes con este padecimiento (Frodl et al., 2002; Sheline et al., 2004).

Uno de los antidepresivos que se utiliza actualmente es el bupropión (anfebutamona), que es un bloqueador de la recaptura de noradrenalina y dopamina. Fue introducido en los Estados Unidos de América en 1989 como “atípico” a razón de considerarse indefinidos sus efectos en los neurotransmisores; su perfil farmacológico es único, ya que ha mostrado incrementar la neurotransmisión dopaminérgica tanto en el núcleo *accumbens* como en la corteza prefrontal (Stahl et al, 2004).

En la presente investigación se estudia el efecto del tratamiento farmacológico con bupropión sobre las funciones cognitivas, específicamente sobre la memoria, en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor.

## Método

El objetivo principal de este trabajo fue conocer el efecto del bupropión sobre la cognición de pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor. Para tal fin, se aplicaron las subpruebas de memoria de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* CANTAB (Cambridge Cognition, 2006). La hipótesis subyacente a nuestro estudio es que el bupropión tiene un efecto sobre la memoria en pacientes con TDM.

En el estudio participaron tanto hombres como mujeres, con edades de entre 18 y 50 años que obtuvieron puntajes en la versión reducida de la Escala de Depresión de Hamilton mayores a 18 (Bobes et al., 2002), con escolaridad mínima oficial, y que leyeron y firmaron un consentimiento informado previamente aprobado por un Comité de Ética. No se incluyeron en el estudio personas con antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia, otros antecedentes patológicos distintos al trastorno depresivo, enfermedades degenerativas, abuso de sustancias o alcohol, y alteraciones perceptuales que dificultaran la administración de los instrumentos de medición. Se consideró como criterio de exclusión el abandono voluntario del estudio, y como criterio de eliminación el presentar una reacción adversa al medicamento. Es un estudio de tipo experimental con pretest-postest.

La sede del estudio fue el Centro de Salud Urbano “Dr. Juan Manuel González Urueña” en la Ciudad de Morelia. En un primer momento se realizaron entrevistas para la elaboración de una historia clínica; se indagó el estado actual del paciente por medio de la *Escala Hamilton para la Depresión*. Posteriormente, el diagnóstico de TDM fue confirmado por un médico con la especialidad en Psiquiatría; y, se les dio a conocer de manera escrita los pormenores de la investigación con un *consentimiento informado*. Se realizó la aplicación de pruebas neuropsicológicas con el CANTAB. A continuación, se inició un tratamiento farmacológico con bupropión, el cual estuvo supervisado vía telefónica y de manera directa cuando el paciente lo requirió; después de un periodo de dos meses, se efectuó por segunda vez la aplicación de la Escala Hamilton para la Depresión, así como CANTAB.

Para evaluar los cambios en la evolución del cuadro clínico se compararon los resultados pretest con los obtenidos en visitas posteriores. En los ensayos clínicos el criterio más

usualmente utilizado para definir la respuesta terapéutica es la reducción del 50% en la puntuación posttest en relación a la puntuación basal o inicial.

La batería CANTAB está conformada por distintas subescalas: discriminación visual; memoria de trabajo; mantenimiento, flexibilidad y cambio de atención; funciones perceptivas; velocidad de procesamiento de información; aprendizaje; memoria de reconocimiento; tiempo de reacción; planeación espacial; memoria espacial y volumen de memoria (Robbins et al., 1994).

La realización de este estudio se hizo con apego a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial acerca de los "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos". Además se tomó en cuenta el Código Ético del Psicólogo publicado (Sociedad Mexicana de Psicología, 2002).

Los sujetos fueron clasificados como respondedores y no respondedores. Los que respondieron obtuvieron una reducción del 50% o más en la HAM-D-17 (escala de depresión de Hamilton) después de 8 semanas de tratamiento. Se realizó una *prueba t para muestras independientes* comparando las variables clínicas basales. Después se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) usando las variables clínicas como covariables. Cuando el ANCOVA fue significativo se realizó un análisis multivariable (MANOVA). Para reducir el error tipo I se usó la corrección de Bonferroni. Se utilizó la prueba Wilcoxon para comparar los resultados antes y después del tratamiento farmacológico.

## Resultados

Se clasificaron a los pacientes después de 8 semanas del tratamiento; 12 (el 60%) como respondedores y 8 (el 40%) como no respondedores. En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre los respondedores y no respondedores en las diversas variables, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la Escala Hamilton para la Depresión ( $z = -3.703, p < 0.05$ ), y algunos subtest del CANTAB. Se realizó un análisis multivariado (MANOVA) usando la HAM-D-17 basal como factor fijo. Se refirió al grupo el efecto principal (entre los respondedores y los no respondedores), los resultados demostraron que el grupo de los respondedores tuvieron mejor ejecución en memoria ( $F(18) = 3.723, p < 0.05$ ), errores para el éxito ( $F(18) = 4.123, p < 0.05$ ), errores totales ( $F(18) = 5.142, p < 0.05$ ) y ensayos totales ( $F(18) = , p < 0.05$ ).

Dentro de los respondedores y su ejecución de los pares asociados (PAL), las variables que mostraron diferencias significativas son: errores hasta acertar ( $t(18) = 2.697, p < 0.05$ ); intentos hasta acertar ( $t(18) = 2.51, p < 0.05$ ); total de errores ( $t(18) = 3.515, p < 0.05$ ); y total de ensayos ( $t(18) = 3.562, p < 0.05$ ). Las variables con diferencias estadísticamente significativas en la MT, fueron: between errors -número de errores entre ensayos) ( $t(18) = -2.354, p < 0.05$ ); between errors 8 boxes -número de errores entre ensayos en 8 cajas ( $t(18) = -2.311, p < 0.05$ ); y total errors -número total de errores ( $t(18) = -2.216, p < 0.05$ ).

TABLA 1				
Resultados de las características de los respondedores y no respondedores.				
Variable	Respondedores Media (D.E.)	No respondedores Media (D.E.) N=8	t	p (2-tailed)
Edad	30.16(7.99)	22.62(2.92)	2.981	0.009*
WAIS III (vocabulario)	31.83(13.86)	26.88(9.12)	.888	0.386
Edad (en el primer episodio)	21.41(9.78)	13.62(7.04)	1.935	0.069
Número de episodios previos	4.75(5.72)	6.87(7.2)	-.734	0.473
HAM-D-17 basal	26.75(6.06)	21.75(3.28)	2.122	0.048*
HAM-D-17 final	8.08(4.85)	18.12(4.61)	-4.62	0.000*

Entre paréntesis se escribe la desviación estándar. El nivel de significación se tomó con una  $p < 0.05$ .

## Conclusiones

Este estudio tuvo como objetivo general conocer el efecto de 150 mg diarios de Bupropión SR por 8 semanas en la cognición de pacientes con Trastorno Depresivo. El análisis estadístico demostró que los pacientes tuvieron mejoría en memoria episódica.

Dentro de los subtest del CANTAB dirigidos a la evaluación de la memoria, una de las variables del DMS mostró diferencias significativas entre respondedores y no respondedores (mean correct latency), sin embargo, por tratarse de una medida que reporta el promedio de velocidad de respuesta, no se le considera asociada a un progreso de la función cognitiva.

En relación al Subtest PAL, diferentes variables arrojaron resultados significativos después del tratamiento farmacológico; dentro de las cuales están las relacionadas con el número de errores hasta acertar y el número de intentos para completar las etapas, en donde se apreció una mejora en la ejecución. A través de los resultados obtenidos en este subtest, se puede determinar que los pacientes mejoraron en la memoria episódica, hecho que ha sido reportado en el uso de Bupropión en el tratamiento del Trastorno por Déficit de atención con hiperactividad (Clay et al., 1988).

## Agradecimientos

Al Centro de Salud Urbano "Dr. Juan Manuel González Urueña" en la Ciudad de Morelia, al Centro Michoacano de Salud Mental (CEMISAM), a la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) y al Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología.

## Referencias

- Austin et al. (2001). Cognitive deficits in depression. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Austin et al (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 25 (1), 21-29.
- American Psychiatric Association (2000). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (texto revisado) DSM-IV-TR. España: MASSON.
- Bobes et al. (2002). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica* (2ª. ed.) España: Ars Médica.
- Cambridge Cognition (2006). CANTAB. Cambridge Cognition. Recuperado el 10 de enero del sitio web de Cambridge Cognition: <http://www.cantab.com/cantab/site/page.acds?instanceid=476151&context=474593>.
- Clay et al. (1988). Clinical and Neuropsychological effects of the novel antidepressant bupropion. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(1), 143-148.
- Colom y Flores-Mendoza (2001). Inteligencia y Memoria de Trabajo: La Relación Entre Factor G, Complejidad Cognitiva y Capacidad de Procesamiento. *Psicología: Teoría e Investigación*, 17:1, 37-47.
- Constant et al. (2005). Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression and Anxiety*, 21, 78-89.
- D'Sa y Duman (2002). Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disorders*, 4, 183-194.
- Elderkin-Thompson et al. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 529-549.
- Elliott (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(11), 447-454.
- Elliott et al. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the role of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26(5), 975-989.
- Frodl et al. (2002). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1112-1118.
- Hamilton (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Harvey et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38(6), 567-576.
- Koetsier et al. (2002). CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *Journal of Psychiatric Research*, 36, 391-97.
- Lockwood et al. (2002). Executive dysfunction in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1119-1126.

- Malberg et al. (2000). Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 20(24), 9104-9110.
- Malberg y Schechter (2005). Increasing Hippocampal Neurogenesis: A Novel Mechanism for Antidepressant Drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 11, 145-155.
- Manji et al. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7(5), 541-547.
- Morgado (2005). Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Revista de Neurología*, 40(5), 289-297.
- Mojtabai y Olson, M. (2004). Cognitive Deficits and the Course of Major Depression in a Cohort of Middle-Aged and Older Community-Dwelling Adults. *American Geriatrics Society*, 52(7), 1060-1069.
- Nebes et al. (2002). Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 99-108.
- Newman y Sweet (1992). Depressive Disorders. En A.E. Puente & R.J. McCaffrey, (eds.), *Handbook of Neuropsychological Assessment: A Biopsychosocial perspective* (pp. 263-302). USA: Plenum Press.
- Organización Mundial de la Salud (2004). *Invertir en Salud Mental*. Suiza: OMS. Recuperado el 3 de enero del 2006 del sitio web: [advocacy/en/spanish\\_final.pdf](http://advocacy/en/spanish_final.pdf).
- Pinel (2001). *Biopsicología*. Madrid: Prentice Hall.
- Porter et al. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214-220.
- Rains (2004). *Principios de Neuropsicología Humana*. México: Mc Graw Hill.
- Robbins et al. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 5, 266-281.
- Sadek y Nemeroff (2000). Actualización en neurobiología de la depresión. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 64(3), 462-485.
- SERSAME (2000). Programa de Acción Salud Mental: *Programa Específico de Depresión*. Recuperado el 21 de enero de 2006, del sitio web de la *Secretaría de Salud*: [http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/depre\\_index.htm](http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/depre_index.htm).
- Secretaría de Salud (2002). *Programa de Acción en Salud Mental*. México: SSA.
- Squire et al. (2001). Impaired Auditory Recognition Memory in Amnesic Patients with Medial Temporal Lobe Lesions. *Learning & Memory*, 8, 252-256.
- Sociedad Mexicana de Psicología (2002). *Código Ético del Psicólogo*. México: Trillas.
- Stahl et al. (2004). A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prime Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*, 6(4), 159-166.

- Stark y Squire (2001). Simple and Associative Recognition Memory in the Hippocampal Region. *Learning & Memory*, 8, 190-197.
- World Health Organization (2005). Depression. Recuperado el 28 de octubre de 2005, del sitio web World Health Organization: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)
- Thome et al. (2002). Cyclic AMP response element-binding protein and depression. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2(3), 347-354.