

# Correlatos neurales del procesamiento emocional en la depresión: cambios con la Terapia Cognitivo Conductual y factores predictivos de la respuesta al tratamiento

Maureen Ritchey<sup>a,b,\*</sup>, Florin Dolcos<sup>c,\*\*</sup>, Kari M. Eddington<sup>d,\*\*\*</sup>,  
Timothy J. Strauman<sup>b</sup>, Roberto Cabeza<sup>a,b</sup>

<sup>1</sup>*<sup>a</sup>Center for Cognitive Neuroscience, Duke University, Box 90999, LSRC Bldg, Durham, NC 27708, USA*

<sup>b</sup>*Department of Psychology & Neuroscience, Duke University, Durham, NC, USA*

<sup>c</sup>*Department of Psychology and Beckman Institute for Advanced Science and Technology,  
University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA*

<sup>d</sup>*Department of Psychology, The University of North Carolina at Greensboro, Greensboro, NC, USA*

## Resumen

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por la presencia de alteraciones en el procesamiento emocional. Sin embargo, siguen sin estar claros los correlatos neurales de estas alteraciones, y cómo pueden verse afectados por las intervenciones terapéuticas. El presente estudio abordó estas cuestiones en una investigación preliminar utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) para examinar las respuestas neurales a imágenes positivas, negativas y neutras en pacientes con TDM no medicados ( $N = 22$ ) frente a los controles ( $N = 14$ ). Después de esta primera exploración, los pacientes con TDM fueron tratados con terapia cognitivo-conductual (TCC) y escaneados de nuevo después del tratamiento. En las regiones que mostraron diferencias pre-tratamiento entre pacientes y controles, testamos la asociación entre la actividad pre-tratamiento y la respuesta posterior al tratamiento, así como los cambios de actividad entre el pre y el post-tratamiento. Este estudio arrojó tres conclusiones principales. Primero, antes del tratamiento y en relación con los controles, los pacientes mostraron una actividad general reducida en el córtex prefrontal ventromedial (CPF), una discriminación disminuida entre los ítems emocionales y neutros en la amígdala, el caudado, y el hipocampo, y unas respuestas mejoradas a los estímulos negativos versus los positivos en el lóbulo temporal anterior izquierdo (LTA) y CPF dorsolateral derecho. En segundo lugar, la mejora de los síntomas relacionada con la TCC en pacientes con TDM fue predicha por una mayor actividad basal en el CPF ventromedial, así como los efectos valencia en el LTA y el CPF dorsolateral. En tercer lugar, desde el pre al post tratamiento, los pacientes con TDM exhibieron un aumento general de la activación del CPF ventromedial, respuestas mejoradas de excitación en la amígdala, el caudado, y el hipocampo y una inversión de los efectos valencia en el LTA. El estudio estaba limitado por la relativamente pequeña muestra que fue capaz de completar ambas sesiones de resonancia, así como por la incapacidad para determinar la influencia de los trastornos comórbidos dentro de la muestra actual. No obstante, los componentes de la redes neurales correspondientes a los trastornos del procesamiento de las emociones en el TDM parecen resolverse tras el tratamiento y son predictivos de la respuesta al tratamiento, lo que posiblemente refleja las mejoras en los procesos de regulación de la emoción en respuesta a la TCC.

## Introducción

Una característica clave del trastorno depresivo mayor (TDM) es la presencia de alteraciones en el procesamiento emocional, que generalmente son expresadas como un sesgo de negatividad en el procesamiento de la información emocional (por ejemplo, *Gotlib et al, 2005; Koster et al, 2005; Siegle et al, 2002a*). Específicamente, los pacientes con TDM tienden a experimentar un incremento del afecto negativo y una reducción del afecto positivo, y estas alteraciones del estado de ánimo van acompañadas de sesgos de negatividad afectivos durante la percepción e interpretación de la información emocional. Los pacientes con trastorno depresivo mayor muestran sesgos atencionales hacia las señales de tristeza o disforia (*Gotlib et al., 2004*) y tienden a interpretar negativamente la información neutral o positiva en comparación con los individuos no deprimidos (*Gollan et al., 2008; Gur et al, 1992*). Sin embargo, siguen sin respuesta una serie de cuestiones acerca de los mecanismos que subyacen a estas alteraciones en el modo en que los pacientes con TDM procesan la información emocional, y en cómo estos mecanismos pueden verse afectados por las intervenciones terapéuticas.

Una vía para la comprensión de los sustratos neurales del TDM ha sido explorar cómo define el cerebro los sesgos observados en el procesamiento emocional. Ha habido una amplia variedad de esfuerzos para caracterizar las diferencias neurales entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y los controles sanos, interrogando en estado de reposo o en las diferencias entre grupos relacionadas con la tarea con énfasis sobre las redes de procesamiento emocional establecidas. Estos enfoques han revelado trastornos funcionales en regiones específicas del cerebro, tales como el córtex prefrontal medial (*CPF; Price y Drevets, 2009*), en particular en el córtex cingulado anterior (*CCA*), así como en la amígdala (*AMI*) y otras regiones límbicas (para una revisión véase *Drevets 2001*).

El CPF medial parece servir al menos a dos propósitos distintos con respecto al procesamiento de la emoción (*Bush et al., 2000*). Se cree que el CPF

ventromedial (*CPFvm*) y el *CCA* ventral (*CCAv*), incluyendo el *CCA* subgenual y pregenual, son parte de una red sensible a la emoción que incluye la *AMI* y que incrementa la actividad tras una exposición a estímulos emocionalmente relevantes (*Bush et al, 2000; Phillips et al, 2003*). El CPF dorsomedial (*CPF dm*) y el *CCA* dorsal (*CCAd*), incluyendo el *CCA* supragenual, han sido asociados con procesos de control cognitivo que, en el contexto del procesamiento emocional, sirven para regular respuestas relacionadas con la emoción en la red ventral (*Phillips et al., 2003*). Además, se ha postulado al *CCA* pregenual como facilitador de la comunicación entre los sectores más ventrales y dorsales del CPF (*Mayberg, 1997*). En general, los pacientes con TDM tienden a mostrar una mayor actividad en el interior del *CPFvm/CCAv* y una reducción de la actividad en el interior del *CPFdm/CCAd* (*Fitzgerald et al, 2008; Matthews et al, 2008; Mayberg, 1997*). Sin embargo, este modelo no ha sido completamente consistente entre los estudios. Otra evidencia apunta a una disminución de la actividad en el *CCAv* en pacientes con TDM (*Drevets et al, 1997; Elliott et al, 2002; Lee et al, 2008*), posiblemente debido a una reducción del volumen cortical en esta área (*Drevets, 2001; Drevets et al, 1997*). La interpretación de estos resultados se complica aún más por la gran variabilidad en los métodos de imagen, los diseños de tareas y las características del paciente (por ejemplo, número episodios previos, historial de tratamiento), así como por la heterogeneidad funcional de las regiones frontales mediales.

Los hallazgos en la *AMI* han sido mixtos. Se ha demostrado que en los pacientes deprimidos el metabolismo de la *AMI* está elevado durante el estado de reposo (*Drevets et al., 1992*), en consonancia con un modelo de hiper reactividad de la *AMI* en pacientes con TDM. También, en tareas que implican la presentación de material negativo y neutral, los pacientes tienden a mostrar respuestas exageradas de la *AMI* a material negativo (en relación a neutral o positivo) (*Fales et al, 2008; Hamilton y Gotlib, 2008; Siegle et al., 2002b*), en consonancia con un sesgo de negatividad. Sin embargo, otros informes indican que las respuestas de la *AMI* están elevadas, tanto para material negativo como neutral (*Almeida et al, 2010; Sheline et al, 2001*), o no ele-

vadas en absoluto respecto a los controles sanos (*Davidson et al., 2003*). Sin embargo, parece haber cierto consenso en relación con las alteraciones en las funciones de la AMI asociadas con la depresión.

Investigaciones recientes también han tratado de delimitar la interacción de estas diferencias neurales con diversas formas de tratamiento. Una pregunta importante es si las diferencias neurales entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y los controles no deprimidos persisten después del tratamiento, o si el tratamiento exitoso elimina o reduce esas diferencias. La gran mayoría de los estudios que abordan esta cuestión han utilizado tratamientos antidepressivos farmacológicos, y por lo general informan de normalización de las diferencias de la actividad pre-tratamiento en ambas regiones corticales, incluyendo CPFdm/ CCA<sub>d</sub> y CPFvm/CCA<sub>v</sub> (*Fitzgerald et al, 2008; Mayberg et al, 1999*), así como en las estructuras subcorticales, incluyendo la AMI (*Anand et al, 2007; Fales et al, 2009; Fu et al, 2004; Sheline et al, 2001*).

No está claro, sin embargo, si estos cambios en los patrones de activación neural son específicos de los tratamientos farmacológicos, lo que puede sugerir un mecanismo de acción específico, o si se observan cambios similares para las intervenciones no farmacológicas. Diversos estudios han comparado grupos de pacientes tratados con antidepressivos con pacientes tratados con psicoterapias estructuradas breves. En comparaciones de medicación antidepressiva y psicoterapia interpersonal (TIP) (*Brody et al, 2001; Martin et al, 2001*), *Brody et al. (2001)* encontraron que ambas formas de tratamiento producían efectos similares sobre el cerebro: aumento en estado de reposo del metabolismo en la ínsula y las regiones temporales inferiores y disminución del metabolismo en el CPF lateral, el CCA<sub>v</sub> y el caudado, con los efectos moviéndose en la dirección de la normalización. De manera similar, *Martin et al. (2001)* encontraron sólo limitadas diferencias entre los pacientes tratados con medicación versus el TIP: el grupo tratado con antidepressivos exhibió un mayor metabolismo en estado de reposo en el córtex temporal postero-lateral derecho, mientras que el grupo en terapia tenía aumento del metabolismo en la corteza cingu-

lada posterior derecha. Ningún estudio informó de cambios en la AMI relacionados con el tratamiento (*Brody et al, 2001; Martin et al, 2001*).

Otros estudios han examinado los efectos del tratamiento con terapia cognitivo-conductual (TCC), un enfoque que enfatiza el desafío y la restructuración de las cogniciones negativas de los pacientes deprimidos (*Hollon et al., 2002*). En comparación con los antidepressivos farmacológicos, esta forma de terapia puede reflejar una aproximación más "de arriba abajo" para la resolución de los síntomas depresivos (*Goldapple et al, 2004; Simons et al, 1984*). En un estudio, los pacientes deprimidos tratados con TCC mostraron una mayor metabolismo en estado de reposo en el hipocampo y en el cíngulo dorsal medio, pero un metabolismo reducido en las regiones del CPF dorsolateral, ventrolateral, y medial (*Goldapple et al., 2004*). Sin embargo, este patrón no se encontró en los pacientes tratados con antidepressivos, lo que sugiere distintos mecanismos de cambio asociados con la TCC (*Goldapple et al., 2004*). A diferencia de los estudios citados sobre los efectos de la terapia sobre la actividad neural, que empleaba diseños en estado de reposo en lugar de tareas relacionadas con las emociones, un estudio reciente examinó la influencia de la TCC sobre las respuestas neurales durante una tarea de procesamiento de afecto facial implícito. Las comparaciones de la actividad pre tratamiento versus post tratamiento reveló que las elevaciones relacionadas con la tarea en la actividad en la AMI se redujeron después de la TCC y, en contraste con los resultados de *Goldapple et al.*, la actividad en el CCA medio/dorsal se incrementaba tras el tratamiento (*Fu et al., 2008*). Finalmente, hay evidencia adicional de que la TCC modula la actividad cerebral en pacientes con trastornos de ansiedad, los cuales son frecuentemente comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por ejemplo, después de la TCC, los pacientes fóbicos muestran reducciones en la hiperactivación del CPF dorsolateral (*Paquette et al., 2003*) y el CCA dorsal (*Straube et al., 2006*) en respuesta a estímulos relevantes al miedo.

A pesar del progreso en el esclarecimiento de los cambios en la actividad cerebral relacionados con el tratamiento, siguen sin respuesta una serie de preguntas

importantes sobre el efecto del tratamiento sobre los correlatos neurales del procesamiento de la emoción en el TDM. Por ejemplo, sigue en gran parte sin especificarse la influencia de la TCC sobre la actividad neural asociada con la recuperación de la depresión, debido principalmente a la poca investigación sobre este tema y a la falta de consistencia de los resultados disponibles. Además, estas investigaciones rara vez han incorporado una valoración de las diferencias neurales entre los depresivos y los controles no depresivos asociados con el procesamiento de la emoción, que podría ayudar a dilucidar algunas de las características fundamentales del TDM. Otra cuestión sin resolver es si la capacidad de respuesta neuronal basal, en particular a los estímulos emocionalmente relevantes, pueden predecir el resultado del tratamiento posterior. Mejorar la predicción de la respuesta al tratamiento posterior es un objetivo importante de la investigación en TDM (*Kemp et al., 2008*), y los datos de neuroimagen pueden proporcionar medidas útiles para estas evaluaciones. En la medida en que los “marcadores” neurales se puedan utilizar para predecir la respuesta diferencial a la medicación o la psicoterapia, estos análisis prospectivos pueden contribuir al desarrollo de tratamientos adecuados a las estrategias. Se ha demostrado que la mejoría de los síntomas relacionada con los antidepresivos se correlaciona con la actividad pre-tratamiento en el CCA, extendiéndose desde el CCA<sub>d</sub> (*Chen et al., 2007; Davidson et al., 2003*) al CCA<sub>preg</sub> (*Mayberg et al., 1997*) y subgenual (*Chen et al., 2007*), de tal manera que a mayores activaciones basales pre tratamiento predecían mayor mejoría de los síntomas. Un pequeño número de estudios han identificado factores predictivos de respuesta a la TCC, implicando asimismo regiones del CCA, aunque la localización y la direccionalidad de estos resultados no han sido consistentes (*Fu et al., 2008; Siegle et al., 2006*). Por Ejemplo, *Fu et al. (2008)* demostraron que antes del tratamiento, la modulación de la valencia en el CCA dorsal estaba reducida en los respondedores al tratamiento posterior en comparación con los no respondedores, dando lugar a patrones de activación que eran comparables entre los respondedores y los controles sanos. Por otra parte, los resultados de *Siegle et al. (2006)*, mostraron una relación entre la mejora relacionada con el tratamiento y la

reducción de la actividad pre tratamiento en el CCA subgenual. En adición a la diferencia en la localización, en este caso, los participantes que mostraban las mayores mejoras diferían más de los controles sanos. Los estudios también diferían con respecto a si la actividad de la amígdala predecía la respuesta a la TCC, con un estudio que vinculaba una actividad de la AMI aumentada en el pre-tratamiento a la posterior mejora (*Siegle et al., 2006*) y otro que no mostraba relación (*Fu et al., 2008*). Teniendo en cuenta estos resultados diversos, la identificación de factores predictivos de respuesta a la TCC merecen mayor investigación.

En resumen, aunque existe evidencia de que los correlatos neurales de la depresión son sensibles al tratamiento con TCC y predicen el resultado del tratamiento, el patrón de estas interacciones aún no ha sido consistentemente caracterizado. El presente estudio une estas cuestiones experimentales en el contexto de una tarea de procesamiento de las emociones y un diseño experimental de pre y post tratamiento, permitiéndonos de este modo realizar un seguimiento patrones de activación específicos de la emoción asociadas con la depresión, así como su relación con la TCC en el marco de un único estudio. Los pacientes no medicados con trastorno depresivo mayor fueron explorados utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) mientras visualizaban imágenes negativas, positivas y neutrales durante dos sesiones de análisis, antes y después del tratamiento con TCC y se compararon con un grupo de no deprimidos explorados durante la misma tarea. Debido a la novedad de esta estrategia, consideramos este estudio como una investigación preliminar de estos temas. Se evaluaron tres importantes indicadores del procesamiento de las emociones: la actividad general (negativa, positiva y neutral, conjuntamente), la actividad relacionada con la excitación (negativa y positiva > neutral), y actividad relacionada con la valencia (negativa versus positiva). Para cada uno de estos contrastes ortogonales, se emplearon múltiples estrategias de análisis para favorecer tres objetivos principales. En primer lugar, nos propusimos caracterizar diferencias neurales entre los pacientes con TDM y controles antes del tratamiento. En segundo lugar, hemos tratado de identificar cual de estas diferencias antes del tratamien-

to son predictivas del resultado del tratamiento. En tercer lugar, se evaluó cual de estas diferencias antes del tratamiento se atenúan después de la TCC.

## Métodos

### *Participantes*

Los participantes en la primera sesión de resonancia incluían pacientes con TDM actual (N =22; 59,1% mujeres) y controles sin antecedentes personales o historia familiar de trastorno afectivo (N = 14; 64,3% mujeres), que fueron emparejados por edad y sexo a los 14 primeros pacientes enrolados. Los pacientes depresivos variaron en edad de 21 a 56 (M = 36,1; SD = 10,1) y la de los controles iba de 24 a 44 (M =34,6; SD = 6,9). De los pacientes inicialmente escaneados, 15 (60% mujeres) completaron el tratamiento y regresaron para la segunda sesión de resonancia; los datos funcionales de la segunda exploración se perdieron debido a un error técnico para 4 de estos participantes, quedando 11 participantes con TDM (72,7% mujeres) con datos funcionales intactos de ambos resonancias. De los participantes control escaneados inicialmente, 7 (71,4% mujeres) regresaron para la segunda resonancia. La baja tasa de retorno entre los controles se debió a las mejoras en las instalaciones del equipo de RN que impidieron la finalización de la segunda sesión para los participantes control restantes. Por lo tanto, los datos de la segunda sesión del grupo control fueron excluidos del análisis de resonancia magnética funcional.

Los pacientes deprimidos cumplían los criterios del DSM-IV para el actual trastorno depresivo mayor (TDM) de gravedad al menos moderada. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de TDM recurrente (77%), mientras que el restante 23% cumplían los criterios para un episodio único. De los pacientes con TDM recurrente, 10 reportaron tener entre 1 y 5 episodios previos y 7 reportaron 6 o más. Los criterios de exclusión incluyeron historia de síntomas de manía o psicosis, personalidad borderline o trastorno antisocial de la personalidad, y la dependencia actual de drogas. Se aceptaron Diagnósticos Comórbidos del Eje I, incluyendo los trastornos de ansiedad, siempre y cuando el episodio depresivo actual fuera primario. Ocho pacien-

tes cumplían los criterios para trastorno de ansiedad comórbido (1 fobia social, 4 trastorno generalizado de ansiedad, 1 trastorno de pánico, 1 trastorno obsesivo-compulsivo, 1 trastorno por estrés post-traumático) y 1 cumplía los criterios de consumo comórbido de cannabis. De media la gravedad de la depresión era moderada, con una puntuación media del Inventario de Depresión de Beck (IDB) de 25,1 (SD = 8,8) y una media de la Escala de Hamilton para la depresión (HRSD) de 17 elementos de 26,7 (SD = 6,7).

Los criterios de exclusión para los dos grupos fueron los siguientes: ser zurdo o ambidiestro, historial de trastorno neurológico o traumatismo craneal, evidencia de deterioro cognitivo, embarazo, y cualquier metal implantado u otro dispositivo médico / condiciones que fueran contraindicación para la RM. Un prerrequisito para la inclusión fue que los participantes en el grupo de deprimidos tenían que estar libres de cualquier medicación antidepresiva (incluyendo remedios a base de hierbas o antidepresivos utilizados para otras indicaciones) durante al menos 2 meses antes de la entrada en el estudio. Fueron excluidos participantes potenciales del grupo control que informaron de un historial personal o familiar de algún trastorno afectivo o que cumplían los en la actualidad criterios de cualquier psicopatología del Eje I (excepto para fobia simple). Previo a la participación en el estudio todos los participantes dieron su consentimiento informado

### *Procedimientos*

Los participantes deprimidos y los controles fueron escaneados mientras realizaban una tarea de evaluación de la emoción durante dos sesiones separadas. La primera sesión de RM se realizó entre 1 y 2 semanas después de la evaluación inicial. Después de la primera exploración, los pacientes recibieron un curso estándar de TCC individual. Una vez que se completó este curso de tratamiento, los pacientes regresaron para otra resonancia funcional, durante el cual realizaron la misma tarea de evaluación de la emoción con un nuevo conjunto de estímulos. El IDB se administró tanto antes de la exploración inicial como después del tratamiento. Este diseño de estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional del Centro Médico de

la Universidad de Duke.

#### *Evaluaciones previas a la resonancia*

Los participantes en el grupo de depresión fueron entrevistados por un clínico utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (*SCID, First et al., 1995*) y la Escala de Hamilton para la Depresión (*HRSD; Hamilton, 1960*). Luego, los participantes completaron el Inventario de Depresión de Beck (*IDB; Beck et al., 1961*), una medida de auto-informe muy usada de la gravedad de los síntomas depresivos. Ambos escalas han demostrado tener una buena consistencia interna y fiabilidad. Para ser incluidos en el estudio los participantes en el grupo de deprimidos debían tener una puntuación mínimo de 17 en el IDB. Los participantes en el grupo control fueron entrevistados utilizando la versión para no pacientes de la *SCID (First et al., 1995)*. Un historial familiar conocida (en la familia inmediata, incluyendo a los padres, hermanos biológicos, y descendencia) de cualquier trastorno afectivo se evaluó también en este grupo de participantes a través de auto-informe.

#### *Tratamiento*

Los pacientes recibieron un curso naturalista de TCC individual, siguiendo el manual de terapia cognitiva de Beck (1995) y usando de hojas de cálculo del libro *Mind Over Mood (Greenberger y Padesky, 1995)*. Las sesiones fueron de 50 minutos de duración y se programaron una vez por semana. Los tres terapeutas (incluyendo uno de los autores, KME) eran psicólogos clínicos con grado de doctorado y tenían un mínimo de cinco años de experiencia con TCC.

La duración del tratamiento se basó en dos factores, la finalización de la componentes clave de la TCC y el cambio de síntomas. Todos los pacientes recibieron un curso completo de TCC antes de la terminación, incluyendo la identificación y el desafío de los pensamientos automáticos negativos, la realización de experimentos conductuales y la identificación y desafío de creencias negativas fundamentales. Al término de los componentes clave de la TCC, el tratamiento finalizó para los pacientes que mantuvieron puntuaciones IDB en el rango no clínico (0 a 13) durante al menos cuatro

sesiones consecutivas. Los pacientes que completaron los principales componentes de la TCC, pero que aún no habían conseguido una mejora clínicamente significativa se mantuvieron en tratamiento hasta que se cumplía ese criterio o hasta que las ganancias habían alcanzado una meseta, lo que fue el caso de un participante<sup>1</sup>. La media de duración del tratamiento fue de 20,7 sesiones (SD = 7,6; rango 10 - 35) y 30,3 semanas (SD = 12,5, rango 10 - 49) entre los participantes que volvieron para la sesión de resonancia post-tratamiento. La TCC dio como resultado una mejoría significativa en los síntomas depresivos de los pacientes desde el pre al post-tratamiento. Para aquellos participantes que completaron las dos sesiones de resonancia, las puntuaciones IDB post tratamiento ( $M = 4,4$ ,  $SD = 5,7$ ) fueron significativamente menores que las puntuaciones antes del tratamiento ( $M = 23,0$ ,  $SD = 8,7$ ;  $t(14) = 6,20$ ,  $p < 0,001$ ). El cambio clínicamente significativo se definió de acuerdo con normas IDB establecidas previamente (*Seggar et al., 2002*), requiriendo que las puntuaciones IDB cambiaran por lo menos 8 puntos además de tener una puntuación de 14 o menos. Doce de los 15 pacientes con TDM (80%) que regresaron para la segunda sesión de resonancia mostraron mejoría clínicamente significativa bajo estos criterios.

#### *Los estímulos*

Cada participante recibió 90 imágenes positivas, 90 imágenes negativas, y 90 imágenes neutras seleccionadas de la base de imágenes del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS) (*Lang et al., 2001*), en base de su excitación normativa y las puntuaciones valencia. Las puntuaciones de excitación medias de IAPS (1 = calmado, 9 = excitado) fueron 6,03 para las imágenes positivas (SD = 2,18), 6,06 para las negativas (SD = 2,2), y 3,06 para las neutras (SD = 1,95). Por lo tanto, las imágenes positivas y negativas tenía puntuaciones similares de excitación, mientras que las imágenes neutras tenían bajas puntuaciones de excitación. Las puntuaciones medias de valencia

<sup>1</sup> Únicamente los pacientes que completaron satisfactoriamente el tratamiento fueron invitados a participar en la segunda sesión de resonancia. Este criterio restrictivo puede justificar lo que parece ser una alta tasa de abandono entre las sesiones 1 y 2 entre el grupo de pacientes. De hecho, 5 de los 7 pacientes "abandono" completaron 6-8 semanas de TCC, lo que bajo otro criterio podría calificarlos como completadores del tratamiento.

(1 = negativa, 5 = neutral, 9 = positiva) fueron 7,14 para la positiva (SD = 1,61), 2,39 para la negativa (SD = 1,51), y 5,03 para la neutra (SD = 1,29). Hombres y mujeres vieron conjuntos de estímulos ligeramente diferentes debido a esperadas diferencias de sexo en respuesta a imágenes específicas; estas diferencias reflejaban principalmente cambios en el sexo de los personajes representados en la imágenes positivas con contenido sexual. Las puntuaciones anteriores reflejan la media de estos conjuntos. Para equiparar las categorías de complejidad visual y de contenido (por ejemplo, presencia humana), las imágenes IAPS se complementaron con imágenes neutras de otras fuentes (*Yamasaki et al., 2002*).

### *Tarea de evaluación de la emoción*

El conjunto de 270 imágenes se dividió en 9 grupos de 30 imágenes (10 positivas, negativas 10 y 10 neutras), que fueron aleatoriamente asignadas a 9 bloques. Tres de estos bloques fueron presentados durante la primera sesión (pre-tratamiento), y los otros 6 se presentaron durante la segunda sesión (post-tratamiento). Así, los diferentes grupos de imágenes fueron asignados a cada sesión, sin repetición. Para equilibrar el número de estímulos entre la primera y la segunda sesión, en el presente análisis sólo se incluyeron los 3 primeros bloques de la segunda sesión. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a uno de los seis bloques diferentes. Para evitar la inducción de estados de ánimo de larga duración se pseudo aleatorizaron las imágenes dentro de cada bloque de manera que no se presentaran consecutivamente más de dos imágenes de la misma valencia. Las imágenes de RM funcionales fueron registradas mientras los sujetos veían imágenes emocionales y neutras. Las imágenes fueron presentadas utilizando un proyector LCD, en una pantalla situada detrás de la cabeza de los sujetos que estos podían ver a través de un espejo en ángulo. Cada imagen fue presentada durante 3s., seguida de una cruz de fijación de 12s. Los participantes fueron instruidos para experimentar cualquier sentimiento o pensamiento que las imágenes pudieran provocar en ellos, y luego puntuar cada imagen en una escala de agrado de 3 puntos (1 = desagradable, 2 = neutral, 3 = agradable) usando un pulsador de la resonancia (*Dolcos et al., 2004a, b*). No

se pidió velocidad en las respuestas, aunque se pidió a los participantes que, si era posible, respondieran mientras las imágenes estaban en la pantalla. Así, las respuestas se pueden producir en cualquier momento y los tiempos de respuesta reflejan el tiempo desde la aparición de la imagen.

### *El análisis de los datos conductuales*

Se obtuvieron puntuaciones de afecto de 18 pacientes con TDM y 9 participantes control durante la primera sesión de resonancia, y de 6 pacientes con TDM durante la segunda sesión de resonancia. Las puntuaciones de los otros participantes se perdieron debido a un error técnico o del investigador. Las puntuaciones medias y los tiempos de respuesta de la sesión de pre-tratamiento se sometieron a una ANOVA mixta 2 (Grupo: TDM, control) x 3 (tipo de Emoción: negativa, neutral, positiva). Además, las puntuaciones medias de ambas sesiones fueron sometidas a medidas repetidas de ANOVA 2 (Sesión: pre-tratamiento, post-tratamiento) x 3 (tipo de Emoción: negativa, neutral, positiva), para el subgrupo de pacientes con datos conductuales intactos de ambas sesiones de resonancia.

### *Adquisición de datos de la RMf y análisis*

Para ambas sesiones de resonancia, las imágenes fueron adquiridas con un equipo GE Signa 1.5-T (Waukesha, Wisconsin). Se obtuvieron contrastes funcionales en T2\* de imágenes ponderadas sensibles al nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) mediante una secuencia en ecogradiante espiral (TR = 2000 ms, TE = 40 ms, ángulo de giro de = 90, matriz = 64 x 64, resolución en plano = 3,9 mm<sup>2</sup>). El volumen de imagen funcional consistió en 28 cortes contiguos de 4 mm adquiridos en una forma intercalada paralela a la línea que conecta las comisuras anterior y posterior. Antes de la adquisición funcional, se obtuvo para co-registro un conjunto estructural ponderado en T1 incluyendo una imagen coplanar de 28-cortes con el funcional.

La primera y la segunda sesión de análisis para cada participante fueron procesadas y modeladas de forma independiente. Los datos funcionales fueron pre-procesados y analizados en SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), implementado en

Matlab. Los datos fueron corregidos para el movimiento de la cabeza, cortados de nuevo a una resolución de 3,75 x 3,75 x 5 mm, normalizados a la plantilla de RN y alisados con un kernel de 8 mm. Se incluyeron regresores del movimiento como covariables distorsionadores en el análisis; sin embargo, se excluyeron del análisis las series de movimientos excesivos de la cabeza (mayores de 3 mm), con un máximo de 1 serie excluida por participante. Se incluyeron regresores para tipos de pruebas neutrales, negativos y positivos por separado para los datos de RMf de pre-tratamiento y de post-tratamiento. Se evaluaron tres contrastes ortogonales a nivel de sujeto, indexando efectos generales relacionados con el evento, efectos (todo lo tipos de prueba se desmontaron versus la basal implícita), efectos de excitación (negativos y positivos versus neutrales) y efectos valencia (negativos versus positivos).

Para cada uno de estos contrastes, se emplearon múltiples estrategias de análisis para favorecer los tres objetivos principales de nuestra investigación. En primer lugar, para caracterizar las diferencias neurales antes del tratamiento entre los pacientes con trastorno depresivo mayor (N = 22) y los controles (N = 14), se emplearon test *t* de dos muestras para cada uno de los tres tipos de contraste anteriores, a una  $p < 0,005$  y un umbral de extensión de 5 vóxeles contiguos. Dado la naturaleza preliminar del estudio y la probabilidad de sustancial variabilidad individual y de la prueba fue apropiado un umbral estadístico ligeramente más liberal. (Lieberman y Cunningham, 2009). En segundo lugar, para identificar cuál de estas diferencias pretratamiento eran predictivas del resultado del tratamiento se calcularon correlaciones entre sujetos y voxel-wise entre los contrastes antes del tratamiento de la actividad cerebral en pacientes con TDM (N = 15) y las medidas

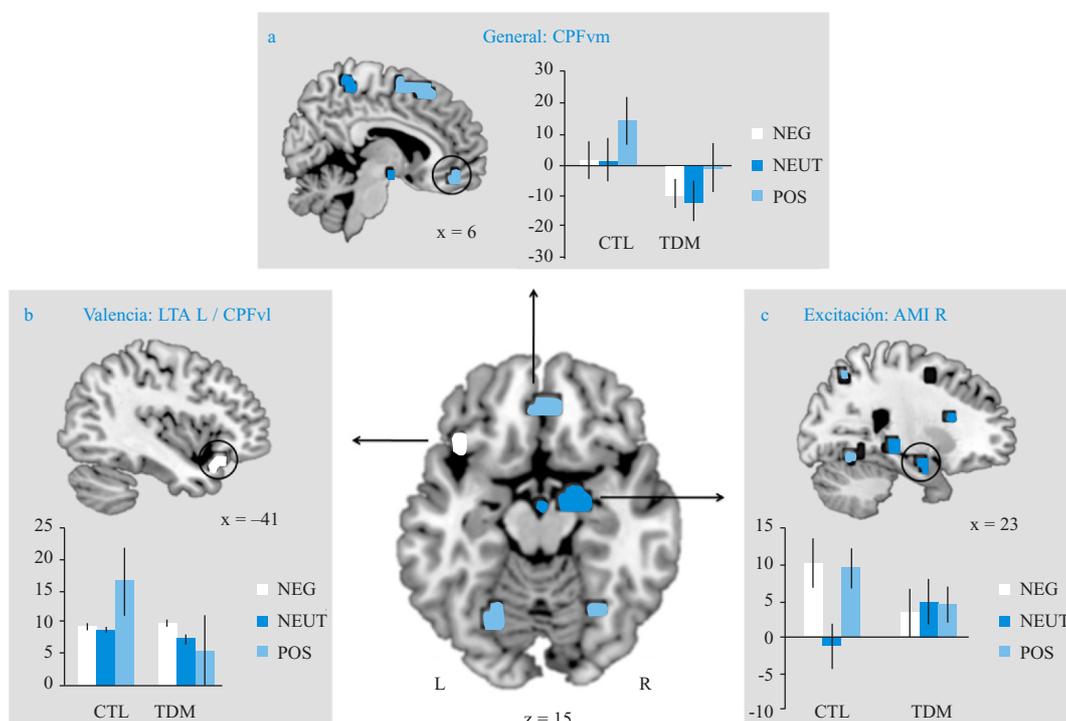
individuales de mejora (es decir, el porcentaje de mejora en las puntuaciones IDB pre y post-tratamiento). En tercer lugar, para una mayor valoración sobre qué diferencias antes del tratamiento entre depresivos y controles se mitigaban en el grupo con depresión después de la TCC, se realizaron test *t* de muestras pareadas voxel-wise comparando los contrastes pre-tratamiento con los contrastes post tratamiento (N = 11). Los dos últimos análisis fueron restringidos a los vóxeles que caen dentro de las regiones de interés (ROIs) definidas funcionalmente que se generaron en base a las comparaciones pre-tratamiento entre los grupos TDM y control favoreciendo sirviendo al primer objetivo. Estos ROIs funcionales se definieron como esferas de 10 mm alrededor de los vóxeles pico identificados en un conjunto limitado de regiones por las comparaciones de grupos pre tratamiento. Los test voxel-wise favoreciendo al segundo y tercer objetivos llevados a cabo dentro de estas regiones de interés funcional usaron un umbral de intensidad de  $p = 0,05$  y un umbral de extensión de 5 vóxeles. Por lo tanto, los vóxeles identificados por este procedimiento no sólo mostraron el efecto de interés, sino que también residían en regiones que mostraban diferencias de grupo pre tratamiento. Aunque el pequeño número de controles que completaron dos sesiones obstaculiza nuestra capacidad para llevar a cabo un grupo completo para la interacción del tiempo, como en Davidson *et al.* (2003), las comparaciones pre versus post tratamiento en el grupo de pacientes estuvieron exclusivamente enmascarados (en  $p = 0,05$ , un umbral conservador para enmascaramiento exclusivo) con las correspondientes comparaciones de sesiones en el grupo control, para mitigar las preocupaciones de que estos efectos pudieran ser impulsados por pruebas repetidas o por el paso del tiempo.

**Tabla 1.** Datos conductuales

	Puntuaciones			Tiempos de respuesta (ms)		
	Negativa	Neutral	Positiva	Negativa	Neutral	Positiva
Control	1.12 (0.11)	2.08 (0.13)	2.60 (0.24)	1794 (332)	1858 (298)	2045 (382)
TDM pre-tratamiento	1.21 (0.16)	2.04 (0.14)	2.58 (0.33)	1803 (352)	2007 (436)	1951 (388)
TDM post-tratamiento	1.21 (0.17)	2.07 (0.20)	2.65 (0.20)	1926 (646)	2189 (665)	1853 (335)

Nota; las puntuaciones se recogieron con una escala de 3 puntos con 1 = desagradable, 2 = neutral, 3 = agradable. Datos reportados como media (DE).

Figura 1. Diferencias de grupo en la actividad global (azul claro), la actividad relacionada con la excitación (azul), y la actividad relacionada con la valencia (blanco). Estimaciones de los parámetros (unidades arbitrarias) para cada tipo de prueba durante la primera sesión se trazan para los controles (CTL) y los pacientes deprimidos (TDM). Las barras de error indican el error estándar de la media. L = Izquierda, R = derecha. (Para interpretación de las referencias a color de esta leyenda de la figura, se remite al lector a la versión web de este artículo)



## Resultados

### Resultados conductuales

Las puntuaciones medias y los tiempos de respuesta se presentan en la Tabla 1. Hubo un efecto principal del tipo de emoción en las puntuaciones desde la primera sesión,  $F(2, 50) = 329,05, p < 0,001$ , en que los ítems negativos fueron puntuados como elementos más desagradables y los ítems positivos como más agradables, pero no hubo efecto principal de grupo,  $F(1, 25) = 0,04, p = 0,84$ , o de interacción entre tipo de emoción y grupo,  $F(2, 50) = 0,86, p = 0,43$ . Este patrón confirma que, para ambos grupos, había concordancia entre las etiquetas de emoción y sus percepciones de las imágenes. Las puntuaciones de los pacientes con TDM se examinaron adicionalmente para el efecto de la sesión. Hubo un efecto principal del tipo de emoción,  $F(2, 10) = 52,48, p < 0,001$ , pero no un efecto principal de sesión,  $F(1, 5) = 1,24, p = 0,32$ . También hubo una

interacción marginal entre el tipo de emoción y la sesión,  $F(2, 10) = 3,33, p = 0,08$ , lo que refleja un modesto cambio hacia puntuaciones más altas para las imágenes positivas después del tratamiento.

También hubo un efecto principal del tipo de emoción sobre los tiempos de respuesta desde la primera sesión,  $F(2, 50) = 5,14, p = 0,01$ , en que el tiempo de respuesta se incrementaba a la vez que incrementaba el ítem valencia, pero no detectamos efecto principal de grupo,  $F(1, 25) = 0,03, p = 0,88$ , o interacción de tipo de emoción y grupo,  $F(2, 50) = 1,86, p = 0,17$ . Los tiempos de respuesta de los pacientes con TDM se examinaron adicionalmente para el efecto de la sesión. No se observaron efectos principales del tipo de emoción,  $F(2, 10) = 2,25, p = 0,16$ , o sesión,  $F(1, 5) = 0,20, p = 0,67$ . Hubo una interacción marginal entre el tipo de emoción y la sesión,  $F(2, 10) = 4,04, p = 0,052$ , lo que refleja un cambio modesto hacia tiempos de respuesta

más lentos para las imágenes negativas y neutral y tiempos de respuesta más rápidos para las imágenes positivas después del tratamiento.

*Resultados de la Resonancia*

*Magnética funcional*

*Diferencias del pretratamiento* Las diferencias de grupo antes del tratamiento se evaluaron comparando pacientes con TDM con los controles en tres contrastes

principales: actividad general, la actividad relacionada con la excitación, y la actividad relacionada con la valencia (Fig. 1 y Tabla 2). Para la actividad global (todas las pruebas > basal implícita), las diferencias de grupo se identificaron en la CPFvm y regiones en el córtex parietal y visual, con los controles mostrando mayor actividad en estas regiones que los pacientes. La reducción de la actividad en el CPFvm en pacientes con TDM (ver Fig. 1a) es consistente con hallazgos anterior-

**Tabla 2.** Diferencias pre-tratamiento

Región	Coordenadas Tailarach						
	BA	Hem	x	y	z	t	voxels
<i>Actividad general (Negativa, Neutral, Positiva): Control &gt; TDM, p &lt;0,005</i>							
CPFvm	11		4	43	-15	3,55	10
Circunvolución frontal superior	6	R	4	6	55	3,5	36
Circunvolución fusiforme	19	R	26	-59	-5	3,73	11
Lóbulo parietal superior	7	R	26	-63	49	3,72	5
Circunvolución lingual	19	L	-22	-62	-9	3,64	15
Cuña	17	L	-7	-80	4	3,66	17
<i>Actividad relacionada con la excitación (Negativa, Neutral, Positiva): Control &gt; TDM, p &lt;0,005</i>							
Amígdala		R	19	-4	-12	5,55	13
Núcleo caudado		R	19	12	18	3,84	9
Hipocampo		L	-26	-26	-3	3,72	8
Hipocampo		R	26	-29	-3	3,65	17
CPFdl	6	R	30	6	50	3,17	7
CPFdl	6	L	-33	3	55	4,07	12
Circunvolución cingulada medida	24	L	-4	-5	37	3	5
Circunvolución temporal superior	39	L	-52	-58	12	3,49	9
Lóbulo paracentral	4	R	7	-37	57	3,82	6
Lóbulo parietal superior	7	R	15	-62	63	3,31	5
<i>Actividad relacionada con la valencia (Negativa, Neutral, Positiva): Control &gt; TDM, p &lt;0,005</i>							
Lóbulo temporal anterior / CPF ventrolateral*	38	L	-45	17	-18	3,91	14
CPFdl*	6	R	63	-9	33	3,61	14
Ínsula*		R	41	-17	24	3,6	9
CCA dorsal	32	L	-4	34	31	3,72	25
CPFvl	45	R	48	25	-5	3,44	15
Surco frontal superior	9	L	-30	23	31	3,43	5
Circunvolución frontal medial	6	L	-4	-1	55	3,34	9
CPFvl	6	L	-45	-2	42	3,92	13
Ínsula		L	-33	8	4	3,27	6
Circunvolución precentral	4	L	-22	-19	61	4,2	13
Circunvolución precentral	4	L	-7	-29	66	3,76	5
Hipocampo		L	-19	-26	-7	3,44	7
Circunvolución temporal superior	22	L	-48	-26	-3	3,92	11
Circunvolución temporal inferior	37	L	-45	-51	-6	3,62	5
Circunvolución temporal superior	39	L	-52	-58	12	4,06	11
Lóbulo parietal inferior	40	R	59	-34	43	3,32	5
Precuña	7	R	11	-45	44	3,52	8
Circunvolución occipital media	19	L	-41	-73	4	4,41	28
Circunvolución fusiforme	19	L	-30	-80	-4	4	5

\*Denota regiones de la comparación de valencia que permanecieron tras restringir la comparación únicamente a aquellas regiones que mostraban negativo > positivo en el grupo TDM. BA = área de Brodmann, Hem = hemisferio, L = Izquierdo, R = Derecho

res de procesamiento interrumpido en esta región asociada con TDM (*Drevets et al, 1997; Elliott et al, 2002; Lee et al, 2008*). Ninguna región de materia gris mostró el patrón inverso, aunque surgió una porción de materia blanca cerca de la circunvolución del hipocampo posterior (Talairach: - 37,- 43, 2).

Para la actividad relacionada con la excitación (negativo y positivo > neutral), las diferencias entre grupos se identificaron en la AMI derecha, el caudado derecho, y el hipocampo bilateral, entre otras regiones (Tabla 2). Estas diferencias reflejaron una mayor diferencia entre los estímulos emocionales y neutrales en el grupo control que en el grupo de pacientes. Es decir, mientras que la activación en la AMI derecha discriminaba ítems emocionales y neutrales en los controles, tal activación no discriminó los tipos de ítems en los pacientes (ver Fig. 1C).

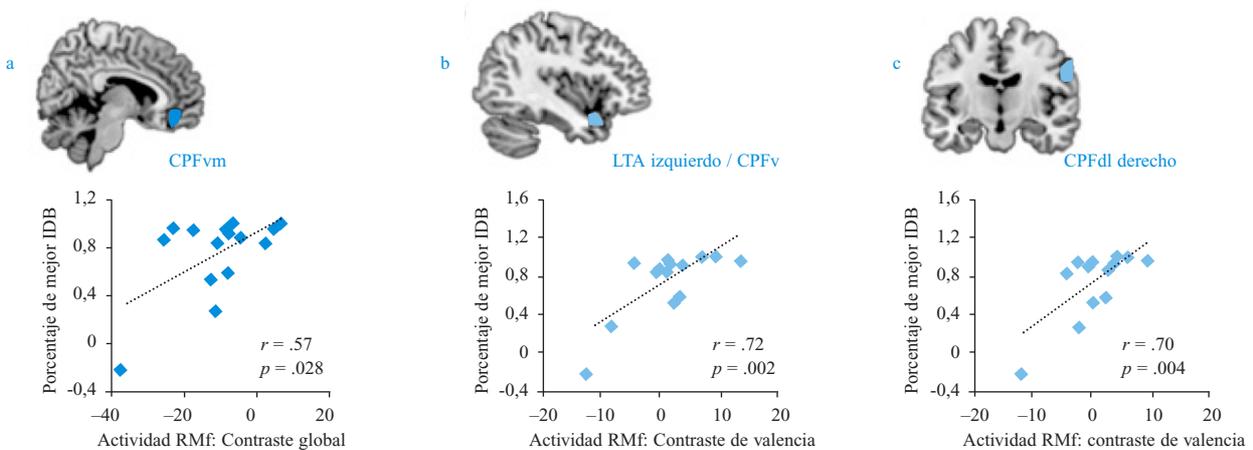
Por último, para la actividad relacionada con la valencia (negativo > positivo), mientras que las diferencias de grupo se identificaron a través de una amplia variedad de regiones (Véase la Tabla 2), la mayor parte de estas diferencias fueron impulsados por una mayor actividad a lo positivo que a lo negativo en el grupo control. Cuando restringimos estas regiones a aquellas que también mostraban una mayor actividad a lo negativo que a lo positivo en el grupo de pacientes, consistente con un sesgo de negatividad, sólo tres clúster cumplían con este criterio: la ínsula derecha, el córtex prefrontal dorsolateral derecho, y un grupo que aparece para abarcar tanto el lóbulo temporal anterior (LTA) como el CPFvl (BA 47). Tanto el córtex prefrontal dorsolateral como el CPFvl han sido vinculados previamente con los procesos de regulación emocional (*Ochsner et al, 2002; Ochsner y Gross, 2008*), que pueden estar diferencialmente comprometidos en la respuesta a material negativo versus positivo. Aunque no podemos discernir si el clúster LTA/CPFvl se origina desde el LTA, el CPFvl, o ambos, estas regiones han sido asociados con la elaboración semántica (*Bookheimer, 2002; Martin y Chao, 2001*), y en particular el CPFvl puede participar en el proceso regulatorio (*Aron et al., 2004; Dolcos et al, 2006*).

*Predictores pre tratamiento de respuesta al tratamiento.* Los análisis de correlación cerebro-conducta restringidos a los vóxeles de las ROIs funcionales, identificados en determinadas regiones que mostraban diferencias pretratamiento, revelaron clústeres cuyos patrones de activación pre-tratamiento predecían la respuesta al tratamiento posterior (Fig. 2). En concreto, para el contraste general, un clúster dentro de la ROI CPFvm (Fig. 2a) correlacionó positivamente la mejoría de síntoma, lo que indica que aunque los pacientes mostraban en general una actividad reducida en esta región, los pacientes con niveles más altos de actividad (es decir, más similar a los controles) eran más propensos a responder a la TCC. Para el contraste de excitación, ninguna región dentro de la AMI, el caudado, ROIs del hipocampo se correlacionaba con la respuesta al tratamiento. Finalmente, la actividad relacionada con la valencia dentro del LTA izquierdo (Fig. 2b) y el CPFdl derecho (Fig. 2c) se correlacionaba positivamente con mejoría de síntoma, lo que sugiere que los pacientes que mostraban el mayor sesgo de negatividad en estas regiones también tendían a mejorar al máximo con la TCC.

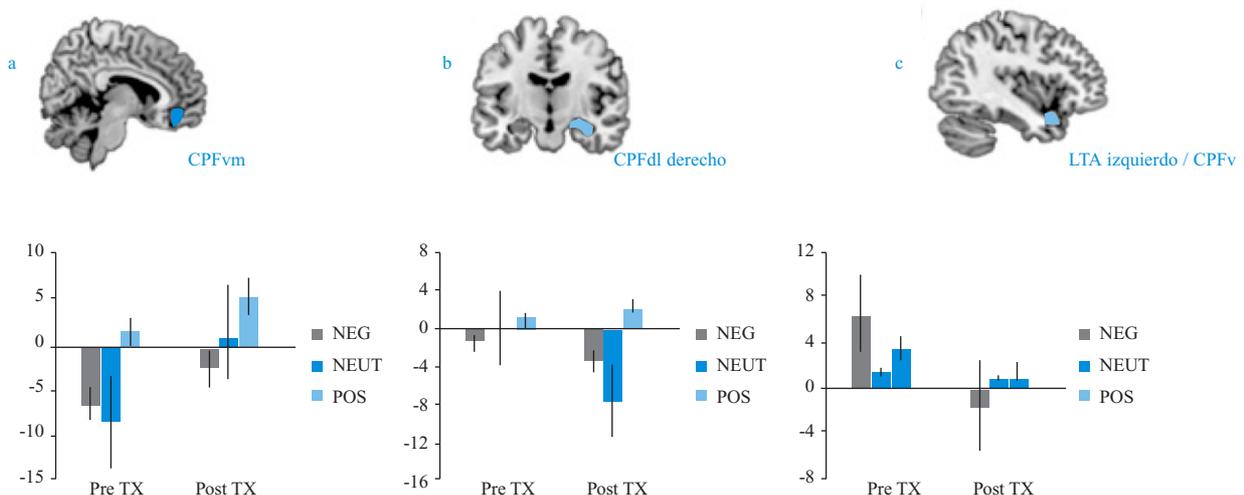
#### *Los cambios desde el pre al post-tratamiento*

Estas mismas ROIs se examinaron también para los cambios relacionados con el tratamiento comparando las respuestas pre y post-tratamiento de los pacientes (Fig. 3). Para el contraste total, un clúster dentro de la ROI CPFvm aumentó significativamente desde el pre al post tratamiento, aunque a 4 vóxeles el tamaño del clúster era ligeramente más pequeño que nuestro umbral de alcance especificado. La AMI derecha, el caudado derecho y las ROIs del hipocampo izquierdo incluían clústeres que exhibían efectos de sesión para el contraste de la excitación, que se evidenciaba por una mayor diferencia entre pruebas emocionales versus neutrales después del tratamiento en comparación con el pre tratamiento. Por último, adicionalmente se moduló para cada sesión la actividad relacionada con la valencia en el LTA izquierdo: esta región mostró un sesgo de negatividad en los pacientes antes del tratamiento, pero después mostró un sesgo de positividad similar a la de los controles en el pre-tratamiento.

**Figura 2.** Regiones en las ROIs de diferencia de grupo que mostraron una correlación entre los contrastes antes, del tratamiento de los pacientes con TDM y la posterior mejora de los síntomas después de la TCC. Los diagramas de dispersión denotan el porcentaje de mejora en las puntuaciones del IDB a lo largo del eje x, y estimaciones de los parámetros (unidades arbitrarias) correspondientes a: a) actividad general dentro de la ROI, CPFvM; b) actividad relacionada con la valencia (negativo frente a positivo) dentro del ROI LTA/CPFvl izquierdo, y c) la actividad relacionada con la valencia en el ROI CPFdl derecho. El azul oscuro denota los resultados derivados del contraste total, mientras que el azul claro indica los resultados derivados del contraste de valencia. Los diagramas de dispersión y los coeficientes de correlación asociados ilustran la relación entre puntuaciones de la mejora de síntomas y los vóxeles que fueron identificados significativamente correlacionados con las puntuaciones. (Para la interpretación de las referencias al color de esta figura de leyenda, se remite al lector a la versión web del artículo).



**Figura 3.** Regiones dentro de las Regiones de Interés con diferencias para cada tipo de ensayo durante los primeras sesiones (pre-tratamiento) y las segundas sesiones (post-tratamiento) se representan para los pacientes con TDM con los datos funcionales de ambas RM, un subconjunto del grupo de pacientes se presenta en la Figura 1. Las barras de error indican el error estándar de la media.



## Discusión

El presente estudio proporciona nuevas pruebas de que las diferencias neurales entre los pacientes deprimidos y los controles sanos durante el procesamiento de la emoción son sensibles a la terapia cognitivo-conductual, con un subconjunto de las regiones afectadas prediciendo el resultado del tratamiento y la normalización después de la intervención terapéutica. El estudio produjo tres resultados principales. En primer lugar antes del tratamiento, las diferencias de grupo en los patrones de activación fueron identificadas en varias regiones. En relación con los controles, los pacientes mostraron una actividad general reducida en el CPFvm ventromedial, una disminución de la discriminación entre los ítems emocionales y neutros en la AMI, el caudado, y el hipocampo, y respuestas mejoradas a los estímulos negativos versus los positivos en el LTA izquierdo/CPFvl y CPFdl derecho. En segundo lugar, la actividad pre tratamiento en un subconjunto de estas regiones predecía adicionalmente la mejoría relacionada con la TCC en pacientes con TDM – el incremento de la actividad en el CPFvm así como los sesgos de negatividad en el LTA izquierdo y en el CPFdl derecho predecía una mayor mejoría de los síntomas. Tercero, la actividad en varios de estas regiones fue modulada por la TCC. Específicamente, desde el pre al post tratamiento, los pacientes con TDM exhibieron aumentos generales de la activación del CPFvm, una discriminación mejorada de los ítems emocionales y neutros en la amígdala y el núcleo caudado y una mayor respuesta a ítems positivos versus neutros en el LTA izquierdo. Así, entre las diferencias identificadas entre el paciente y los grupos de control, varias regiones fueron predictivas de la respuesta del paciente al tratamiento y sus activaciones estaban moduladas por el tratamiento.

### *Diferencias en el pre tratamiento*

Los presentes resultados son consistentes con estudios previos que reportaban diferencias de actividad neural basal entre los pacientes con TDM y los controles sanos. Un conjunto de regiones frecuentemente reportadas incluyen el CPFvm y el CCAv, en las que las diferencias basales de grupo se han caracterizado tanto por un incremento de la actividad (Fitzgerald et al,

2008; Mayberg, 1997) como por una disminución de la actividad (Drevets et al, 1997; Elliott et al, 2002; Lee et al, 2008.). Los presentes resultados también reflejan diferencias de grupo en el CPFvm, consistentes con una reducción de la actividad antes del tratamiento en el CPFvm, localizada por delante del CCA subgenual. Esta reducción abarcó todos los tipos de pruebas, lo que sugiere una tendencia general hacia un procesamiento disminuido en esta región en contextos que requieren evaluación de la emoción.

Adicionalmente, identificamos, diferencias de grupo antes del tratamiento que variaban por la excitación emocional y la valencia. Aunque antes del tratamiento los pacientes con TDM no mostraban un aumento global de la actividad en la AMI, si demostraron similarmente altas respuestas de la AMI a material neutral y emocional, en contraste con la respuesta específica a la emoción en los controles. Este hallazgo complementa la reciente evidencia de que la depresión se asocia con hiper capacidad de respuesta de la amígdala a la tristeza leve y a los estímulos neutros en particular, aunque ese estudio solo incluyó a individuos con trastorno bipolar (Almeida et al., 2010). Este patrón de actividad es consistente con un patrón de hiper capacidad de respuesta en la AMI. Con respecto a la valencia, aunque los pacientes y los controles puntuaron las imágenes de manera similar en nuestra escala de tres puntos, el uso de datos de neuroimagen nos permite examinar los sustratos neurales del procesamiento emocional que pueden ser más sensibles a cambios del procesamiento de valencia. Para este fin, se buscaron regiones que fueran más activas para los estímulos negativos que para los positivos en los pacientes pero no en los controles. El LTA izquierdo y el CPFvl derecho exhibieron este patrón, respondiendo más a las imágenes negativas que a las positivas en los pacientes pero no en los controles.

Estas diferencias de pre-tratamiento durante una tarea de procesamiento de las emociones puede ser interpretadas a la luz de las pruebas de estudios de control de la emoción, que incluyen una red de regiones como CPFvm, CPFvl y CPFdl (Ochsner et al, 2002; Ochsner y Gross, 2008). Estrategias de regulación emocional como la reevaluación son eficaces en la reduc-

ción del afecto negativo en los controles sanos (Gross, 1998; Ochsner y Gross, 2008), un proceso que cree que depende de una regulación a la baja mediada pre frontalmente de las respuestas de excitación en la AMI (Ochsner et al, 2002; Wager et al, 2008.). Las personas deprimidas fracasan en la participación de estas redes de la AMI prefrontal durante la regulación de la emoción (Johnstone et al., 2007), y la puntúan más baja que los controles en una escala que mide cuánto usan estrategias de reevaluación (Abler et al., 2007). Esta falta de reevaluación se correlaciona con la gravedad de la depresión y predice mayores respuestas de la AMI durante la anticipación a la imagen negativa (Abler et al., 2007). De acuerdo con un reporte de la regulación de la emoción, el CPFvm está involucrado en la consolidación de la extinción del aprendizaje (Quirk et al., 2000), y participa en el control cortical de las respuestas de excitación en la AMI durante la extinción y la regulación de la emoción (Delgado et al., 2008). Así, las reducciones generales antes del tratamiento en esta región pueden reflejar la reducción de la capacidad de los pacientes para regular las respuestas emocionales. A la luz de esta interpretación, una vía para futuras investigaciones sería investigar la relación entre el CPFvm y la amígdala como una función de la TCC en el TDM. El trabajo previo ha demostrado una disminución de la correlación entre la actividad en estas regiones en los pacientes deprimidos (Anand et al, 2005a;.. Matthews et al, 2008), interpretada como el reflejo de una disminución de la comunicación reguladora, y la retroalimentación entre regiones corticales y límbicas. Además, se ha demostrado que la fuerza de acoplamiento entre el CCA pregenual y la AMI aumenta como una función del tratamiento con antidepresivos farmacológicos (Anand et al, 2007, 2005b; Chen et al, 2008), planteando la cuestión de si ese patrón se extiende al tratamiento con TCC.

Los hallazgos de que el LTA /CPFvl izquierdo y el CPFdl derecho presentan antes del tratamiento un sesgo de negatividad en los pacientes deprimidos puede interpretarse también como perturbaciones en el procesamiento regulador, o en procesos de elaboración semántica que apoyan la regulación. El LTA izquierdo y el CPFvl se han asociado con la elaboración semánti-

ca (Bookheimer, 2002; Martin y Chao, 2001), y el CPFvl se ha vinculado específicamente con los procesos de regulación inhibitoria (Dolcos et al., 2006). Además, tanto el CPFvl como el CPFdl están asociados con procesos de reevaluación (Ochsner et al., 2002), aunque existe evidencia de que en los pacientes deprimidos las activaciones relacionadas con la reevaluación en estas regiones se asocian con disminución de la respuesta de la amígdala a material negativo (Johnstone et al., 2007). Estos hallazgos previos sugieren la posibilidad de que el patrón neural de sesgo de negatividad en el CPFvl/LTA izquierdo y el CPFdl derecho pueda reflejar una participación contraproducente de los procesos de regulación durante la evaluación negativa. En particular, el CPFdl ha sido previamente vinculado con los cambios neurales en la depresión, demostrando típicamente hipoactivación (Fales et al, 2008; Siegle et al., 2007), aunque algunos estudios han informado de un aumento del reclutamiento del CPFdl durante las tareas que implican control ejecutivo (Harvey et al., 2005; Walter et al., 2007). Los presentes resultados expanden este hallazgo para incluir variación por la valencia emocional, con un mayor reclutamiento durante la evaluación negativa, pero disminuida durante la evaluación positiva.

#### *Predictores en el pre tratamiento de la respuesta al tratamiento*

Además de identificar las regiones que muestran diferencias pre-tratamiento entre los pacientes con TDM y los controles sanos, estábamos interesados en evaluar el grado en que la TCC influye en la actividad neural en estas regiones. Una pregunta abierta es si las activaciones previas al tratamiento en respuesta a diferentes tipos de estímulos afectivamente relevantes serían predictivos de la mejoría de los síntomas tras TCC. La identificación de predictores de respuesta al tratamiento es un objetivo esencial de la investigación del trastorno depresivo mayor, dado que las mejoras en la predicción de la respuesta facilitará el desarrollo de planes de tratamiento individualizado, ahorrando tiempo y sufrimiento en relación con los métodos de prueba-error (Kemp et al., 2008). Los datos de neuroimagen, en particular los recogidos durante tareas de procesamiento de la emoción (Kemp et al., 2008), pueden informar

sobre la predicción de la respuesta. Al igual que en los estudios que relacionan la actividad antes del tratamiento con la eficacia antidepressiva (*Mayberg et al., 1997*), las investigaciones que utilizan la TCC han identificado la actividad del CCA como un predictor crítico de mejoría de los síntomas, aunque estos hallazgos han sido heterogéneos. En un estudio, las mejoras relacionadas con la TCC fueron mayores en pacientes con una reactividad antes del tratamiento relativamente baja en el CCA subgenual en respuesta a estímulos emocionales, en comparación con controles sanos, y a la inversa ocurrió para la reactividad de la AMI (*Siegle et al., 2006*). Otro estudio vinculaba incrementos de la mejora relacionada con la TCC con una modulación reducida de la valencia en el CCA dorsal, el CPFdl derecho, y el CPFvl - similar al patrón en los controles sanos (*Fu et al., 2008*). No se identificó ninguna relación significativa con la actividad de la amígdala. Así, mientras que en el primer estudio una mayor desviación de los controles antes del tratamiento predecía mejores resultados clínicos para los pacientes, en el segundo estudio una menor desviación en el pre-tratamiento predecía mejores resultados. Los estudios también diferían con respecto a la localización dentro del CCA (es decir, subgenual), así como de la presencia de un vínculo significativo entre la actividad de la amígdala y la mejoría de los síntomas.

Estos resultados difieren de los hallazgos anteriores. En el presente estudio la actividad general en el CPFvm se correlacionaba positivamente con la reducción de los síntomas de depresión, lo que sugiere que los pacientes con menos deterioro en esta región en el pre-tratamiento se beneficiaron más de la TCC. Así, contrariamente a ambos estos estudios previos, una mayor mejoría se asoció con aumentos, no con disminuciones, de la actividad en el CPFvm (cerca del CCA pregenual, localizado entre el CCA subgenual y dorsal); sin embargo, como *Fu et al. (2008)*, este patrón reflejó mayor similitud entre los controles sanos y los pacientes con el mejor resultado posterior. La asociación en el presente estudio es consistente con una cuenta de regulación de la emoción de los datos. La TCC incorpora una serie de estrategias de reevaluación, que implican desafiar a la propia interpretación de los estímulos

emocionales y los eventos. Los pacientes que tienen una mayor actividad en el CPFvm antes del tratamiento pueden tener disponible el circuito funcional necesario para utilizar eficazmente estrategias de reevaluación. Esta interpretación también es consistente con sugerencias sobre que la TCC puede capitalizar las fortalezas existentes de un paciente, en lugar de compensar los déficits (*Rude y Rehm, 1991*). Cabe señalar que en el presente estudio, la actividad relacionada con la excitación en la amígdala no predijo la posterior mejora relacionada con la TCC, como se ha reportado anteriormente (*Siegle et al., 2006; pero véase Fu et al., 2008*), dejando abierta la cuestión acerca de en que condiciones surge esta relación.

La actividad relacionada con la valencia en el LTA/CPFvl izquierdo y CPFdl derecho también predijo la respuesta posterior al tratamiento. En estas regiones, la fuerza del sesgo de negatividad predijo el grado en el cual los pacientes respondieron a la TCC. Este hallazgo puede parecer contrario a la intuición ya que, en este caso, los pacientes que eran más diferentes a los controles antes del tratamiento se beneficiaron más de la TCC. Sin embargo, si estos patrones de activación reflejan intentos contraproducentes para regular, puede ser que sean estos pacientes los que más se beneficien de las estrategias aprendidas durante la TCC. Alternativamente, puede ser que los pacientes con mayor capacidad de respuesta neural (representada por mayor actividad global o mayor sesgo) tiendan a mejorar más con el tratamiento, lo que puede explicar los dos conjuntos de correlaciones positivas descritas aquí. Este patrón es consistente con los hallazgos de que respuestas fisiológicas aumentadas (por ejemplo, frecuencia cardíaca) antes del tratamiento predicen la eficacia de la terapia de exposición (*Beckham et al., 1990; Lang et al., 1970*). Debido a la variabilidad entre los resultados previos y los observados en el presente estudio, es prudente reiterar que las diferencias relacionadas con las tareas entre los estudios pueden explicar en parte esta variabilidad en los resultados. Además, es poco probable que cualquier metodología única proporcionara la sensibilidad y especificidad necesaria para aplicar la predicción de la respuesta al dominio clínico, el cual además, puede dar cuenta de esta varia-

bilidad. Se ha sugerido que la combinación de metodologías múltiples, incluyendo medidas clínicas, cognitivas, neuroimagen y genéticas, puede resultar más eficaz en la predicción de los resultados del tratamiento (*Gudayol-Ferré et al., en prensa, Kemp et al., 2008*). Aunque el presente estudio estaba únicamente dirigido a la identificación de marcadores de la respuesta a la TCC, los resultados positivos reportados aquí y anteriormente (*Siegle et al., 2006; Fu et al., 2008*) son sugerentes de los posibles méritos de incluir datos de neuroimagen de tareas de procesamiento de la emoción como un componente de futuras evaluaciones de predicción de respuesta.

#### *Los cambios desde el pre al post-tratamiento*

Por último, el presente estudio examinó si la actividad en regiones que muestran diferencias de pre-tratamiento cambiaban en función del tratamiento con TCC.

Varias de estas regiones mostraron un patrón de cambio consistente con la dirección de la normalización, incluyendo la actividad global en el CPFvm y la actividad relacionada con la valencia en el LTA/CPFvl izquierdo. Estos resultados pueden interpretarse como el reflejo de una mayor participación de los procesos implicados en la modulación de las respuestas a estímulos cargados de afecto.

Curiosamente, a pesar de que las diferencias pre-tratamiento en la AMI y el caudado no eran predictivas de los resultados del tratamiento posterior, estas regiones también cambiaron en función del tratamiento con TCC. Después del tratamiento, estas regiones distinguían entre ítems emocionales y neutrales, ya no respondían a elementos neutrales con la misma magnitud de activación. Una posible interpretación de estos resultados es que la activación dentro de estas estructuras subcorticales puede reflejar las respuestas esenciales a la excitación emocional que son sintomáticas de la depresión, pero no reflejan procesos que son predictivos de la eficacia de la TCC.

#### *Advertencias*

Si bien el estudio fue capaz de aclarar los correlatos neurales de la depresión y los predictores y conse-

cuencias de la TCC, estaba marcado por varias limitaciones. Como investigación preliminar sobre los efectos de la TCC sobre el procesamiento de la emoción en el TDM, la limitación principal de este estudio es la falta de potencia, con unos tamaños de muestra relativamente pequeños de los participantes que completaron las dos resonancias funcionales. Esto obstaculizó nuestra capacidad de mirar a la interacción completa entre grupo y tiempo, un método eficaz para el tratamiento diferencial y repetidas pruebas de efectos (*Davidson et al., 2003*). Sin embargo, los resultados de este estudio pueden servir como un indicador de la fecundidad de esta línea de investigación y motivar la investigación futura a mayor escala. Mayores tamaños de muestra afrontarían también la capacidad de determinar el grado en que el procesamiento de las emociones está modulado por trastornos comórbidos, como la ansiedad, y cómo la TCC afecta diferencialmente a estos trastornos. A pesar de que interpretamos nuestros resultados en el marco de procesos de regulación de la emoción, lo que en la TCC está comúnmente conceptualizado al objetivo, no manipulamos experimentalmente el uso de estrategias específicas de regulación dentro de la tarea de procesamiento de la emoción, aunque es probable que haya habido un cierto grado de regulación natural. Además, los efectos de emoción presentes se limitan a aquellos obtenidos en presencia de valencia y excitación, ya que nuestros conjuntos de imágenes negativas y positivas eran muy excitantes. Una interesante dirección para futuras investigaciones sería utilizar bien estímulos no excitantes con valencia o estímulos neutros interesantes, ya que estas manipulaciones pueden ser capaces de separar más cuidadosamente las contribuciones de la valencia versus las de la excitación. Además, debido a que los pacientes fueron tratados hasta la remisión, el presente estudio puede tener una menor variabilidad en la respuesta al tratamiento en relación a otros estudios que utilizaron un número estrictamente predefinido de sesiones de tratamiento. Por último, ya que se utilizamos la TCC como único tratamiento, no podemos evaluar la especificidad de los resultados para la TCC. Serán necesarios futuros estudios que contrasten directamente diferentes formas de tratamiento para dilucidar los efectos específicos versus los generales de los tratamientos para la depresión.

## Conclusiones

En resumen, el presente estudio testaba la hipótesis de que los correlatos neurales de la depresión serían sensibles a una tarea de procesamiento de la emoción, y que los patrones de las respuestas neurales a estímulos emocionalmente relevantes entre los individuos deprimidos predecirían además, la respuesta clínica a la posterior intervención de TCC. Los datos demostraron que la hiperactivación de la CPFvm y la hiper capacidad de respuesta de la AMI cambia en la dirección de normalización después de la TCC aunque sólo los efectos en el CPFvm fueron predictivos de la mejora relacionada con el tratamiento. Asimismo, efectos de valencia modelados como sesgos de negatividad en los pacientes depresivos predijeron la respuesta al tratamiento con TCC, pero no todos estos efectos revertieron tras el tratamiento. En conjunto, mediante la unión de estos enfoques analíticos dentro de un diseño único, este estudio arroja luz sobre la naturaleza dinámica de las diferencias de pre-tratamiento en el curso de la depresión y la recuperación.

---

La Bibliografía se la pueden pedir a: [avellanedaguri@gmail.com](mailto:avellanedaguri@gmail.com).

*Con la colaboración de:*



**CMBB & Asociados**

**CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.**

**Londres, 27, Est. A 2ª  
08029 BARCELONA**

**Teléfono 93 410 73 26  
Fax 93 419 32 96**