

## **Neuroimágenes en Depresión**

Dr. Gustavo E. Tafet

Director del Dpto. de Psiquiatría y Neurociencias

Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina

psiquiatria@maimonides.edu

La depresión constituye un trastorno del estado de ánimo, que se caracteriza por una marcada alteración del humor, donde predomina la tristeza como estado de ánimo más frecuente, y se acompaña de anhedonia, es decir de la pérdida de interés en aquellas cosas que habitualmente despiertan interés en el sujeto, y dificultad para experimentar sensaciones de placer (DSM IV). A estos síntomas se puede agregar un repertorio que incluye sentimientos de culpa o auto-reproche, abatimiento, frustración, pérdida de la autoestima, alteraciones del sueño, pérdida del apetito, sensación de cansancio o fatiga, alteraciones cognitivas, incluyendo funciones como la atención, memoria y concentración, y numerosos síntomas comúnmente referidos como psico-somáticos. Los cuadros depresivos aquí descriptos corresponden a la categoría de depresión unipolar, para diferenciarse del trastorno bipolar, que se caracteriza por la alternancia de episodios depresivos con episodios de tipo maniaco. A su vez, ambos trastornos del ánimo pueden presentarse en la clínica como una amplia gama de cuadros que van desde sus expresiones más leves a moderados, hasta las más severas que llegan a incluir la ideación suicida. Frecuentemente los cuadros depresivos pueden cursar diversos grados de ansiedad, constituyendo cuadros mixtos de tipo ansioso-depresivo.

Se han descripto numerosos factores que participan en el origen y desarrollo de la depresión, entre los cuales se destaca el rol del estrés crónico. El estrés constituye una situación habitual en la vida de toda persona, donde el impacto de diversos estímulos ambientales puede generar un repertorio de respuestas adaptativas, mediadas fundamentalmente por la activación del sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotálamo-hipófiso adrenal (HHA), que a su vez son regulados por diversas estructuras del sistema nervioso central (SNC), incluyendo la corteza prefrontal (CPF) y el sistema límbico, particularmente la amígdala y el hipocampo (Chrousos & Gold, 1992). Si bien estos sistemas permiten una rápida respuesta adaptativa frente al impacto agudo de ciertos estímulos ambientales, el impacto sostenido y prolongado de ciertos factores, tal como ocurre en el caso del estrés crónico, junto a la falta de recursos para poder afrontarlos adecuadamente, puede llevar a la sobrecarga o al agotamiento de dichos sistemas, generando respuestas deficientes o maladaptativas, que a su vez se traducen en el origen y desarrollo de diversos cuadros clínicos, incluyendo trastornos de ansiedad, y fundamentalmente depresión (Tafet & Bernardini, 2003).

La depresión constituye un trastorno emocional, en el cual se destacan las mencionadas sensaciones de tristeza y anhedonia, que a su vez participan en procesos cognitivos, inhibiendo el procesamiento de información con carga emocional negativa, exacerbando de esta manera la típica experiencia afectiva de signo negativo (Gotlib & Hamilton, 2008). Por lo tanto, la identificación a nivel del SNC de un "circuito emocional" (LeDoux, 1996), que incluye estructuras límbicas como la amígdala, el hipocampo y partes de la corteza cingulada anterior (CCA), ha permitido desarrollar numerosas investigaciones focalizadas en el funcionamiento de dichas estructuras (Davidson et al, 2002). Entre ellas, la amígdala juega un rol crucial en la atención mediada por estímulos emocionalmente relevantes y en la atribución del tono emocional a los diversos estímulos percibidos, mientras que la porción ventral de la CCA, denominada CCA subgenual, ha sido asociada con la percepción subjetiva de la experiencia emocional y el desarrollo de reacciones emocionales ante diversos estímulos ambientales. Si bien

dichas estructuras participan directamente en la experiencia y el procesamiento emocional, numerosas investigaciones se han centrado también en la CPF, particularmente la región dorso-lateral (CPF<sub>DL</sub>), que participa en el control cognitivo y en la regulación del procesamiento emocional.

Estudios realizados con PET en pacientes depresivos han descrito cierto aumento de actividad en amígdala, que a su vez ha sido correlacionada con la severidad del cuadro depresivo (Drevets et al., 2002). Además, en presencia de estímulos negativos los pacientes depresivos mostraron una mayor reactividad en amígdala, en comparación con sujetos de un grupo control (Sheline et al. 2001). Estudios realizados con fMRI mostraron que dicha reactividad podía ser reducida en respuesta al tratamiento con antidepresivos (Sheline et al. 2001, Fales et al., 2008), que a su vez también resultaron eficaces, no solo en presencia de estímulos, sino también en la normalización de la actividad basal de la amígdala (Drevets, 2001).

Respecto a la CCA subgenual, se ha descrito cierta disminución del volumen en pacientes depresivos (Drevets et al, 1997), pero a su vez otros estudios han revelado cierto aumento en la actividad (Drevets, 1999), particularmente en presencia de estímulos negativos (Gotlib et al., 2005). Nuevamente, dicha reactividad podía ser reducida en respuesta al tratamiento con antidepresivos. Más aún, Estudios realizados con fMRI mostraron que la reactividad basal en esta región podría predecir respuesta al tratamiento en pacientes con depresión aguda (Mayberg et al, 1997)

Respecto a la CPF<sub>DL</sub>, se han observado ciertas alteraciones funcionales, aunque sin cambios estructurales en esta región. En ese sentido, varios estudios han demostrado cierta disminución de la actividad basal en CPF<sub>DL</sub> en pacientes depresivos (Mayberg et al., 2005). Mas aún, en presencia de estímulos afectivos, tanto negativos (Hooley et al., 2005) como positivos (Schaeffer et al., 2006), pacientes depresivos mostraron menor reactividad en esta región, en comparación con sujetos no deprimidos. De manera similar a los estudios referidos previamente, las alteraciones funcionales observadas en CPF<sub>DL</sub> fueron revertidas exitosamente en respuesta a tratamientos con antidepresivos (Fales et al, 2008). Estos datos fueron exitosamente replicados en estudios con PET (Norbury et al, 2010).

Respecto al hipocampo, varios estudios han demostrado cierta disminución de tamaño en pacientes depresivos (Sheline, 2003), que a su vez ha sido asociada con alteraciones cognitivas, particularmente en memoria y aprendizaje. Estudios realizados con MRI revelaron una disminución entre 8 y 19 % del tamaño del hipocampo en pacientes depresivos (Sheline, 2003).

En resumen, las diversas investigaciones que demuestran la hiperactividad observada en amígdala y en CCA subgenual, junto con la hipoactividad observada en CPF<sub>DL</sub> y en hipocampo, constituyen importantes aportes de las neuroimágenes al estudio de la depresión. Dichos aportes representan s, no solo un gran avance en el conocimiento de las bases neurocientíficas subyacentes al origen y desarrollo de la depresión, sino que también abren el camino para la utilización cada vez mas frecuente de las neuroimágenes en la práctica clínica, como una herramienta en el desarrollo de estrategias terapéuticas mas precisas y eficaces, tanto para el tratamiento de la depresión como para la prevención de otros trastornos asociados.

## Referencias

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV, 4th ed., text rev.). Washington, DC, 2000

Chrousos, G.P., Gold, P.W., 1992. The concepts of stress and stress system disorders. JAMA 267:1244–1252.

Davidson, R.J., Lewis, D.A., Alloy, L.B., Amaral, D.G., Bush, G., Cohen, J.D., et al. Neural and Behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry*, 2002, 52, 478–502.

Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997. 386, 824-827

Drevets, W.C. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1999. 877:614–637

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive emotional features of mood disorders. *Current opinion in neurobiology* Apr 2001;11:240-249

Drevets, W.C., Bogers, W., & Raichle, M.E., Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 2002. 12:527–544.

Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Snyder, A.Z., Cohen, J.D., et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biological Psychiatry*, 2008;63:377-384.

Gotlib, I.H., Sivers, H., Gabrieli, J.D.E., Whitfield-Gabrieli, S., Goldin, P., Minor, K.L., et al. Subgenual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression. *Neuroreport*, 2005.16:1731–1734.

Gotlib, I.H., Hamilton J.P., *Neuroimaging and Depression: Current Status and Unresolved Issues*. *Current Directions in Psychological Science*, 2008, 17:159-163

Hooley, J.M., Gruber, S.A., Scott, L.A., Hiller, J.B., Yurgelun-Todd, D.A. Activation in dorsolateral prefrontal cortex in response to maternal criticism and praise in recovered depressed and healthy control participants. *Biological Psychiatry*, 2005. 57:809-812

LeDoux, J, 1996. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. Simon and Schuster, New York

Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 1997;8:1057-1061

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D. Hamani, C., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005. 45:651-660

Norbury R, Selvaraj S, Taylor MJ, Harmer C, Cowen PJ. Increased neural response to fear in patients recovered from depression: a 3T functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med.*, 2010;40:425-432

Schaefer, H.S., Putnam, K.M., Benca, R.M., Davidson, R.J. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biological Psychiatry*, 2006.60:974-986

Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z., Mintun, M.A. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: An fMRI study. *Biological Psychiatry*, 2001. 50:651-658

Sheline, Y.I., *Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain*. *Biological Psychiatry*, 2003. 54:338–352

Tafet GE, Bernardini R., *Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression*. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27:893-903.