

Efectos neurológicos de las terapias cognitivo-conductual en pacientes depresivos. Revisión de la Literatura.

Neurological effects of cognitive-behavioral therapies in depressive patients. Literature Review.

Luis Miguel Ormaza Ulloa¹, Mónica del Carmen Tamayo Piedra², Erika Fernanda Burbano Cabrera³, María José Rodríguez Reyes⁴, María Elizabeth León Prieto⁵

¹ Universidad Católica de Cuenca.

<https://orcid.org/0000-0003-1964-8651>

² Universidad Católica de Cuenca.

<https://orcid.org/0000-0002-8285-0687>

³ Universidad Católica de Cuenca.

<https://orcid.org/0000-0003-3174-0282>

⁴ Universidad Católica de Cuenca.

<https://orcid.org/0000-0002-8556-1653>

⁵ Universidad Católica de Cuenca.

<https://orcid.org/0000-0002-1307-889X>

Correspondencia:

Luis Miguel, Ormaza Ulloa. Universidad Católica de Cuenca - Ecuador.
ormazaluis92@gmail.com

RESUMEN

La terapia cognitivo conductual se ha posicionado como el tratamiento de primera línea para el abordaje de la depresión, ya que su eficacia ha sido ampliamente demostrada, por lo que goza de mucha solidez científica. No obstante, los mecanismos neurológicos que están detrás de la reducción de síntomas depresivos en las intervenciones de terapia cognitivo conductuales aun no son tan conocidos. Por esta razón, el objetivo de esta revisión literaria es compilar ensayos de neuroimagen que permitan identificar los efectos neurológicos que la terapia cognitivo conductual logra en pacientes con trastornos depresivos. Para este cometido se realizó una inspección en la base de datos digitales PubMed, incluyendo ensayos controlados aleatorizados publicados en los últimos 5 años en inglés y español, y excluyendo estudios de caso único y tesis de grado. En total se incluyeron 19 investigaciones para esta revisión, de las cuales solamente una no encontró efectos de la terapia cognitivo conductual sobre tres factores neurotróficos puntuales. En general los resultados encontrados muestran relaciones entre áreas concretas del cerebro, sobre todo en diferentes estructuras del sistema límbico, y los efectos de la terapia cognitivo conductual para la depresión, lo que podría indicar que el establecimiento de biomarcadores y predictores neurológicos pueden suponer una guía importante para los psicoterapeutas y una herramienta fundamental a nivel clínico. Se evidenciaron limitaciones comunes para la mayoría de los ensayos incluidos, como tamaños poblacionales pequeños y la ausencia de grupos de control y placebo en ciertos casos, además de diferencias en los protocolos de terapia aplicados, lo que complica la interpretación de los resultados.

Palabras clave: “Terapias cognitivo conductuales”, “trastornos depresivos”, “efectos”, “cerebro”, “TCC”, “neurociencia”

ABSTRACT

Cognitive behavioral therapy has been positioned as the first-line treatment for the treatment of depression, since its efficacy has been widely demonstrated, which is why it is highly scientifically sound. However, the neurological mechanisms behind the reduction of depressive symptoms in cognitive behavioral therapy interventions are not as well known. For this reason, the objective of this literature review is to compile neuroimaging trials that make it possible to identify the neurological effects that cognitive behavioral therapy achieves in patients with depressive disorders. For this purpose, an inspection was carried out in the PubMed digital database, including randomized controlled trials published in the last 5 years in English and Spanish, and excluding single case studies and graduate thesis. In total 19 investigations were included for this review, only one of which found no effects of cognitive behavioral therapy on three neurotrophic factors. In general, the results found show relationships between specific areas of the brain, especially in different structures of the limbic system, with the effects of cognitive behavioral therapy for depression, which could indicate that the establishment of neurological biomarkers and predictors may be an important guide for psychotherapists and a fundamental tool at the clinical level. Common limitations were evidenced for most of the included trials, such as small population sizes and the absence of control and placebo groups in certain cases, as well as differences in the applied therapy protocols, which complicates the interpretation of the results.

Keywords: "Cognitive behavioral therapies", "depressive disorders", "effects", "brain", "CBT", "neuroscience".

I. INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los trastornos del estado de ánimo tienen una alta prevalencia en nuestras sociedades, específicamente los depresivos, suponiendo una problemática relevante de la actualidad, al ser la principal causa de discapacidad. En este contexto, existen diferentes tipos de tratamientos que han demostrado efectividad, como los psiquiátricos o los psicológicos. Dentro de las psicoterapias que se pueden aplicar para el tratamiento de la depresión existen una multitud de vertientes, apoyadas en distintos marcos conceptuales, algunas con menos rigor científico que otras y que dificultan la elección por parte de los psicoterapeutas (Anjali Sankar et al., 2018).

En este contexto, la psicoterapia cognitivo conductual trabaja en esencia sobre las cogniciones y las conductas de las personas, educándoles sobre cómo los pensamientos y comportamientos están directamente ligados con la experiencia que tienen de su sintomatología e instruyendo herramientas y habilidades que les permitirán modificar creencias y conductas (Chalah y Ayache, 2018). Si bien es cierto que la psicoterapia cognitivo conductual se considera el tratamiento psicológico de primera línea para el abordaje de la depresión, los marcadores de medición de efectividad que se usan comúnmente suelen ser registros subjetivos que no gozan de una rigurosidad ideal (Franklin et al. 2016).

Por otra parte, en la actualidad la forma en la que se entienden los trastornos mentales ha evolucionado muchísimo, en parte debido a que existen proyectos muy ambiciosos a nivel de neurociencias, que han revelado evidencia que sugiere cada vez con más claridad que el cerebro representa la base biológica de todos los fenómenos mentales (Eduardo Punset, 2007; McFadden, 2020). Dicho esto, resulta clave encontrar cuáles son los mecanismos neurológicos que están detrás de la efectividad de la psicoterapia cognitivo conductual, pues de esa manera es posible establecer biomarcadores más confiables que permitan a los psicoterapeutas seleccionar de forma óptima la línea terapéutica que se adapta mejor a las necesidades de los pacientes.

La depresión ha sido objeto de estudio por incontables personajes a lo largo de la historia, de ahí que existan variedad de propuestas para su comprensión. Dentro del modelo cognitivo se entiende el fenómeno de la depresión a través de tres conceptos principales: la triada cognitiva, que comprende la visión negativa que el individuo tiene de sí mismo, de sus experiencias y de los acontecimientos futuros; los esquemas cognitivos, que suponen la base de la interpretación subjetiva del sujeto; y los errores del procesamiento de la información, que mantienen el apego del paciente a sus esquemas cognitivos desadaptativos (Beck et al. 2010).

De esta forma, dentro de la terapia cognitiva conductual existen varias técnicas y protocolos que han demostrado efectividad para tratar los síntomas depresivos, tanto en modalidades de intervención individual como grupal, quizá debido a los componentes transdiagnósticos sobre los que ejerce su efecto, siendo esta una línea de investigación activa actualmente (Newby et al., 2015). Es por lo descrito, que existe la necesidad de comprender los mecanismos neurológicos que están detrás de la mejoría de los síntomas psicológicos, y esta revisión pretende compilar los resultados de ensayos que arrojen luces sobre las bases neurales detrás de la efectividad de las terapias cognitivo-conductuales en trastornos de ansiedad.

II. METODOLOGÍA

La metodología se ha diseñado como una revisión de literatura, con la finalidad de compendiar una base de datos que contenga investigaciones publicadas en los últimos cinco años sobre los efectos de las TCC en intervenciones con pacientes depresivos y con base en esto construir un resumen del estado del arte. Como estrategia de búsqueda se inspeccionará la base de datos digitales PubMed, así como diversas fuentes de información científica que puedan resultar relevantes.

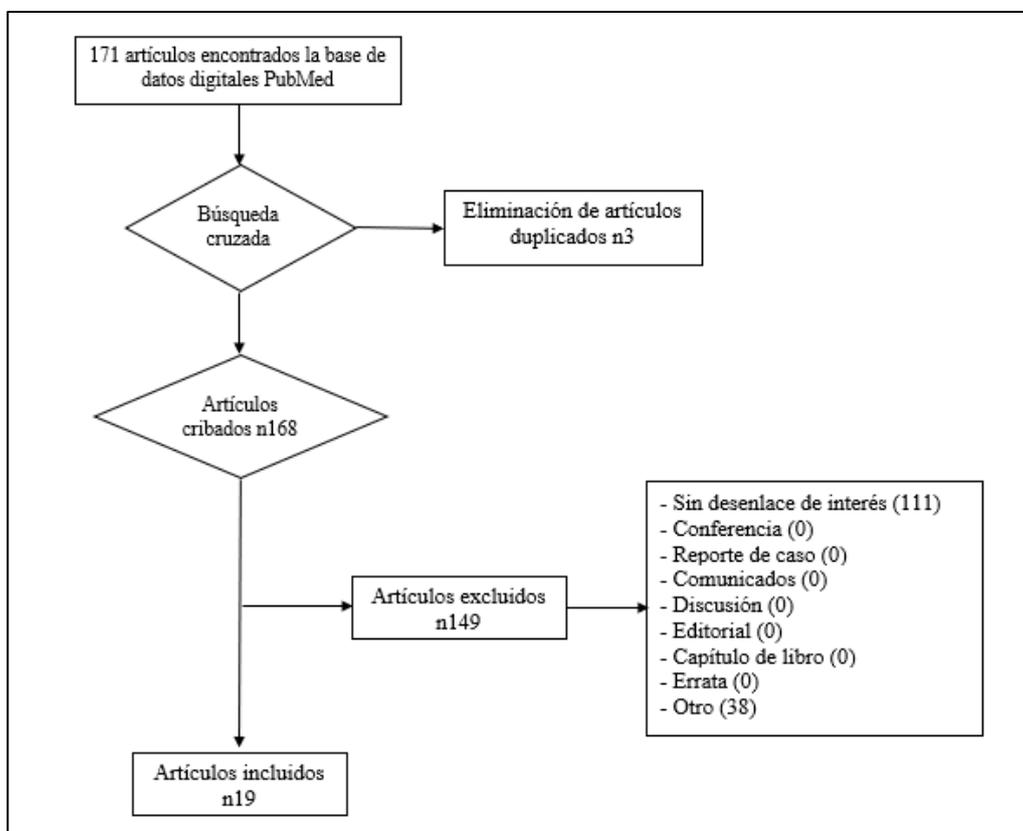


Imagen 1: Diagrama de flujo de la metodología para la revisión de la literatura

Criterios de selección: Se incluirán ensayos publicados en los últimos cinco años, que contengan una prueba de neuroimagen realizada antes y después de una intervención con terapia cognitivo conductual, publicados en inglés o español. Se excluirán estudios de caso único y tesis de grado.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión se han incluido ensayos que han estudiado los efectos neurológicos detrás de la reducción de los síntomas de depresión en intervenciones de psicoterapia cognitivo conductual. Para su desarrollo, las investigaciones estarán ordenadas cronológicamente según su fecha de publicación.

En primer lugar, se exponen los resultados del ensayo piloto de Bleker et al. (2020), cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la terapia cognitivo conductual prenatal para la depresión y ansiedad en la metilación del ADN, la morfología cerebral, el comportamiento y la

cognición; para lo que trabajaron con un grupo de 54 mujeres embarazadas con depresión, evidenciando que el estado de ánimo materno mejora luego de la terapia cognitivo conductual y mostrando un tamaño de efecto grande, que persiste 9 meses luego del parto.

Además, ya que el artículo resume los resultados 5 años después en la misma población, se ha encontrado evidencia que sugiere que en los niños se ve aumentado el grosor cortical y disminuye la sección transversal del haz de fibras de materia blanca en las regiones relacionadas con la función cognitiva y la respuesta al estrés. Los resultados infantiles también mostraron tamaños de efecto de medianos a grandes, pero se requieren estudios más amplios que confirmen las conclusiones preliminares del ensayo, acerca de que la terapia cognitivo conductual causa efectos neurobiológicos en los niños. La relevancia clínica sigue sin estar clara, puesto que no se han encontrado efectos de la terapia cognitivo conductual prenatal sobre el comportamiento y la cognición del niño (Bleker et al. 2020).

Mientras tanto en población adulta, se realizó un estudio con una muestra de 55 individuos con depresión o ansiedad, para evaluar la utilidad de 3 sondas neuronales (experiencia, regulación y percepción) en su capacidad para predecir la mejoría de los síntomas y correlacionarse con sus cambios después de un tratamiento cognitivo conductual o de un tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Los pacientes se sometieron a 12 semanas de terapia cognitivo conductual y la actividad funcional de sus cerebros fue examinada a través de resonancia magnética funcional (Gorka et al. 2019).

Los resultados de este ensayo aleatorizado sugieren que los tratamientos con terapia cognitivo conductual se relacionan con una atenuación en la ínsula y la amígdala durante la percepción de las emociones, por lo que se piensa que la actividad límbica durante la percepción de emociones se reduce con la terapia cognitivo conductual y predice la mejoría de los síntomas de depresión. Por esta razón, la reactividad neuronal en la percepción de emociones podría ser un mecanismo no específico del tratamiento para la mejora de los síntomas. Dada las limitaciones metodológicas, estos resultados deben ser contrastados por otros estudios con muestras mayores y que incluyan un grupo de placebo y un grupo de control, además de agregar más de dos puntos de evaluación (Gorka et al. 2019).

Un estudio diferente, utilizó una rama de la inteligencia artificial conocida como *machine learning* o aprendizaje automático, aplicándola a una base de datos de imágenes cerebrales para predecir la reducción de síntomas depresivos con terapia cognitivo conductual. El estudio aplicó el aprendizaje automático supervisado a la difusión de datos del conectoma estructural basados en resonancia magnética, para predecir la reducción de síntomas en 30 adolescentes deprimidos luego de 3 meses de terapia cognitivo conductual. Para esto se utilizó el *J48 pruned tree classifier* con una validación cruzada 10 veces (Tymofiyeva et al. 2019).

La predicción de la reducción de los síntomas depresivos se pudo realizar con un 83% de precisión, destacando el papel que juega el tálamo derecho en dicha predicción, mostrando una correlación negativa significativa entre los efectos sobre los síntomas depresivos y la fuerza del núcleo del tálamo derecho. Estos resultados sugieren que un algoritmo de aprendizaje automático que utiliza específicamente datos de conectoma estructural y la puntuación de depresión inicial, puede predecir con una alta precisión la reducción de síntomas depresivos en adolescentes con trastorno depresivo mayor, tratados con terapia cognitivo conductual. En el futuro estos resultados deben ser replicados por ensayos que tomen en cuenta las limitaciones presentes y que incluyan grupos de control que permitan descartar que los biomarcadores

asociados a la predicción sean componentes inespecíficos de la terapia cognitivo conductual (Tymofiyeva et al. 2019).

En esta misma línea investigativa, Queirazza et al., (2019) buscaron obtener predictores de resonancia magnética funcional mecánicamente significativos de la respuesta de la terapia cognitivo conductual, capitalizando la actividad neuronal previa al tratamiento, que codifica un error de predicción de recompensa ponderada (RPE), que está implicado en la adquisición y procesamiento de información de retroalimentación durante el aprendizaje probabilístico. Se reclutaron 37 participantes (18 mujeres), con un diagnóstico primario de trastorno depresivo según lo explicado por los criterios de diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ma versión), una puntuación ≥ 14 en el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) y sin medicación. Los participantes asistieron a dos citas (antes y 2 meses después de la finalización del tratamiento). Después de la primera cita, los participantes empezaron un programa de autoayuda guiado basado en terapia cognitivo conductual en línea, "*Living Life to the Full Interactive*" (<http://littf.com>), que se desarrolló en la Universidad de Glasgow y se diseñó para ayudar a las personas para que aprendan, comprendan y superen sus dificultades. Cada cita incluía una evaluación clínica realizada por un psiquiatra calificado, seguida de una resonancia magnética funcional. Se corroboró un diagnóstico clínico de depresión utilizando el Programa de entrevistas clínicas revisado (CIS-R) (Queirazza et al. 2019).

Los científicos usaron un análisis de resonancia magnética funcional univariante de masa convencional, demostrando que, a nivel de grupo, los respondedores exhiben una mayor actividad neuronal previa al tratamiento que codifica un RPE ponderado en el cuerpo estriado derecho y la amígdala derecha. Particularmente, al utilizar métodos multivariados, muestran que esta actividad ofrece una clasificación significativa de la respuesta al tratamiento fuera de la muestra. Estos hallazgos apoyan la viabilidad y validez de los enfoques neurocomputacionales para la predicción del tratamiento en psiquiatría (Queirazza et al. 2019).

Por otro lado, la investigación de Li et al. (2018); donde el propósito fue examinar los cambios en un marcador microglial, en el cerebro de 20 pacientes con trastorno depresivo mayor, durante una terapia cognitivo conductual, en comparación con 20 sujetos sanos de un grupo de control, a través de una tomografía por emisión de positrones para inspeccionar el volumen de distribución total de la proteína translocadora (TSPO V T), que funciona como un marcador de densidad e inflamación microglial; encontraron que la proteína translocadora tuvo una presencia elevada en la materia gris neocortical, corteza frontal, corteza temporal e hipocampo en los pacientes con trastorno depresivo mayor en comparación con el grupo de control.

En el grupo que recibió terapia cognitivo conductual se vio una reducción significativa de la proteína translocadora durante el tratamiento, así mismo, estas reducciones se correlacionaron con la mejora de los síntomas depresivos. En este sentido, las intervenciones con terapias cognitivas conductuales se acompañaron de una normalización de un marcador glial en pacientes con trastorno depresivo mayor, lo que podría indicar una actividad pro inflamatoria reducida. No obstante, en estos resultados deben considerarse las limitaciones del estudio, tomando en cuenta que la especificidad de la proteína translocadora para la activación primaria y la activación de la microglía no es exclusiva, además de que la mayoría de los análisis fueron correlacionales, proporcionando información limitada sobre la relación causal entre depresión y neuroinflamación (Li et al. 2018).

En un ensayo controlado aleatorizado con población adulta, se reclutaron 63 participantes con depresión o ansiedad conjuntamente con un grupo de control conformado por 25 participantes y se utilizó el constructo positividad a la recompensa, como un indicador neurofisiológico de la capacidad de respuesta a la recompensa, para examinar las diferencias en la positividad a la recompensa antes y después de 12 semanas de un tratamiento cognitivo conductual, así como inspeccionar la utilidad de la positividad a la recompensa como predictor de la reducción de síntomas depresivos durante el tratamiento cognitivo conductual (Burkhouse et al. 2018).

Al comienzo del estudio, los niveles más altos de sintomatología depresiva se asociaron con una positividad a la recompensa más atenuada. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes y grupo de control en el grado de cambio de la positividad a la recompensa; no obstante, entre los pacientes el grado de aumento de la respuesta de positividad a la recompensa se correlacionó fuertemente con el grado de disminución de los síntomas depresivos, después del tratamiento cognitivo conductual. Además, una respuesta de positividad a la recompensa atenuada al inicio del estudio, no predijo una mayor reducción de los síntomas depresivos después de la TCC. Estos hallazgos destacan la capacidad de respuesta neuronal como un mecanismo del efecto sobre la reducción de los síntomas depresivos (Burkhouse et al. 2018).

De forma similar, Rubin-Falcone et al., (2018) busca conocer el mecanismo de acción a nivel neural, a través del cual la terapia cognitivo conductual es eficaz para una minoría sustancial de pacientes que sufren trastorno depresivo mayor. De esta manera, para entender cómo las técnicas centrales de terapia cognitivo conductual mejoran la regulación de las emociones, se escanearon 31 participantes con trastorno depresivo mayor antes de 14 sesiones de terapia cognitivo conductual, utilizando imágenes de resonancia magnética funcional, así como 18 controles sanos. Al final, 23 participantes con trastorno depresivo mayor completaron la exploración por resonancia magnética funcional después del tratamiento y 12 voluntarios sanos completaron la exploración repetida sin intervención. Los resultados de esta investigación sugieren que los efectos de la terapia cognitivo conductual podrían estar mediados por una regulación a la baja de la actividad neuronal durante la regulación de las emociones. Las regiones cerebrales identificadas se superponen con las que se encuentran al evaluar una muestra normativa e incluyen regiones relacionadas con el procesamiento autorreferencial y emocional. Se deben realizar estudios futuros que busquen determinar la especificidad de esta regulación a la baja producida por la terapia cognitivo conductual y evaluarla como un objetivo del tratamiento para el trastorno depresivo mayor. Finalmente, la imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre anexa a la regulación de las emociones de referencia no predijo el resultado del tratamiento ni difirió entre los grupos de trastorno depresivo mayor y de control (Rubin-Falcone et al.2018).

En cuanto a los mecanismos neuronales transdiagnósticos de la terapia cognitivo conductual para la depresión, estudio de Yang, Gu, et al. (2018) buscó desvelarlos en muestra de 15 pacientes con trastorno depresivo mayor, utilizando instrumentos de resonancia magnética funcional antes y después de 12 semanas de la terapia. Para evaluar la gravedad de la depresión se utilizó la Escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg. Se incluyeron 31 controles sanos para determinar los roles de red de referencia.

Una reducción de los síntomas depresivos se asoció con un mayor papel funcional de sistema de atención ventral como característica más destacada. Estos cambios en dicho sistema resultan interesantes a la luz de las descripciones de la capacidad de control del cerebro, ya que podrían significar una menor contribución de la atención emocional a los procesos cognitivos, mejorando potencialmente el control cognitivo. Aunque los resultados tienen limitaciones, incentivan la investigación con grupos de control con placebo y poblaciones más grandes (Yang, Gu, et al. 2018).

Paralelamente, Yang, Oathes, et al. (2018) investigaron si un mecanismo neuronal común subyace a la respuesta de la terapia cognitivo conductual en todos los diagnósticos. Para esto, midieron la actividad cerebral durante una tarea de control cognitivo utilizando imágenes de resonancia magnética funcional en 28 pacientes con trastorno depresivo mayor, 53 con trastorno de estrés postraumático y 23 controles sanos. Un subconjunto de 31 pacientes ingresó a terapia cognitivo conductual manualizada y, junto con 19 controles, se volvieron a escanear a las 12 semanas. Los modelos lineales de efectos mixtos evaluaron la relación entre los síntomas de depresión y ansiedad y la actividad cerebral antes y después del tratamiento.

Al inicio del estudio, la activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda se correlacionó negativamente con las puntuaciones de la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg en todos los participantes; esta asociación de síntomas cerebrales no difirió entre trastorno depresivo mayor y trastorno de estrés postraumático. Después del tratamiento, las regiones dentro de la red de control cognitivo, incluida la corteza prefrontal ventrolateral y la corteza prefrontal dorsolateral, mostraron un aumento significativo en la actividad (Yang, Oathes, et al. 2018).

Estos resultados sugieren que las anomalías dimensionales en la activación de las regiones de control cognitivo, se asociaron principalmente con síntomas de depresión (con o sin control de la excitación ansiosa). Además, después del tratamiento con terapia cognitivo conductual, la activación de las regiones de control cognitivo aumentó de manera similar tanto en el trastorno depresivo mayor como en el trastorno de estrés postraumático. Los hallazgos concuerdan con la conceptualización de los criterios de dominio de investigación de los trastornos mentales e implican una activación mejorada del control cognitivo como un mecanismo transdiagnóstico para el resultado del tratamiento de la terapia cognitivo conductual (Yang, Oathes, et al. 2018).

Por otra parte, da Silva et al. (2018) tuvieron como objetivo correlacionar los factores neurotróficos (factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF) y factor de crecimiento del nervio beta (beta-NGF) y la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor y sometidos a terapia cognitivo conductual. En este estudio cuasiexperimental, los participantes fueron seleccionados por conveniencia y recibieron 16 sesiones de psicoterapia. Los resultados de interés fueron la gravedad de los síntomas depresivos y los cambios en los niveles de factores neurotróficos después de la terapia cognitivo conductual. Se analizaron las diferencias entre las variables antes y después del tratamiento.

Los investigadores encontraron que los pacientes tuvieron cambios significativos en la gravedad de los síntomas después del tratamiento; sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre las puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II) y cualquier variable independiente. Además, no se observaron correlaciones entre los niveles de

BDNF o GDNF y las puntuaciones de BDI antes o después del tratamiento, aunque hubo una tendencia hacia diferencias significativas en los niveles de beta-NGF. Por lo que concluyen que los factores neurotróficos BDNF, beta-NGF y GDNF no fueron influenciados por los efectos de la terapia cognitivo conductual sobre los síntomas depresivos (da Silva et al., 2018).

Una de las áreas cerebrales que se suelen relacionar con la depresión es la corteza cingulada anterior, en este contexto, Sambataro et al., (2018) investigan la asociación entre las diferencias individuales en la estructura y función de esta región cerebral y la respuesta a la terapia cognitivo conductual. Para este propósito se escaneó a 25 pacientes con trastorno depresivo mayor sin medicación, a través de resonancia magnética funcional en estado de reposo, antes del tratamiento psicológico. La morfometría de la corteza cingulada anterior se correlacionó con los cambios clínicos posteriores a la psicoterapia; además, la conectividad funcional en estado de reposo de todo el cerebro con la corteza cingulada anterior se correlacionó con medidas clínicas: mayor volumen en el área subgenual izquierda, pregenual derecho y supragenual bilateral, fue un predictor de la mejoría de los síntomas depresivos después de la terapia cognitivo conductual. Así mismo, un mayor volumen del área subgenual izquierda se relacionó con una conectividad funcional más fuerte con la corteza parietal inferior y la corteza prefrontal dorsolateral. Al mismo tiempo, la conectividad de la corteza parietal inferior más fuerte se correlacionó con una mayor rumia adaptativa (Sambataro et al. 2018).

Un mayor volumen del área pregenual derecha, se asoció con una conectividad funcional más fuerte con la corteza parietal inferior y la corteza prefrontal ventrolateral. Por el contrario, un mayor volumen del área supragenual bilateral derecha, se relacionó con una menor conectividad funcional con la corteza parietal inferior. Estos hallazgos sugieren que el volumen de la corteza cingulada anterior y su conectividad funcional con la corteza frontoparietal, están asociados con los efectos de la terapia cognitivo conductual sobre la reducción de los síntomas del trastorno depresivo mayor y que esto podría estar mediado por formas adaptativas de rumia (Sambataro et al. 2018).

En población más joven, se realizó un estudio para comparar la conectividad neuronal de adolescentes con depresión y controles sanos emparejados, analizando los cambios pre-post de las conectividades de red basadas en semillas en PAT después de la participación en una psicoterapia de grupo cognitivo conductual. 38 adolescentes, de los cuáles 30 fueron del sexo femenino se sometieron a una exploración en estado de reposo con los ojos cerrados. Los PAT fueron escaneados antes (pre) y después (post) de cinco sesiones de terapia cognitivo conductual. La conectividad funcional en estado de reposo se analizó en un enfoque basado en semillas para la amígdala del lado derecho y la corteza cingulada anterior subgenual. La gravedad de los síntomas se evaluó mediante la revisión del inventario de depresión de Beck (BDI-II) (Straub et al. 2017).

Los resultados que arroja esta investigación muestran que antes de la terapia cognitivo conductual grupal, la conectividad entre los grupos amígdala y corteza cingulada anterior subgenual con las regiones de la red de modo predeterminado era más fuerte en el grupo de pacientes que en el grupo de control. Dentro del grupo con depresión, un patrón similar disminuyó significativamente después de la terapia exitosa; por el contrario, la conectividad basada en semillas con las regiones afectivas y las regiones que procesan la cognición y los estímulos destacados fue más fuerte en los controles sanos que en los pacientes con depresión antes de la terapia cognitivo conductual (Straub et al. 2017).

De forma similar, hubo un cambio de patrón en los pacientes con depresión durante la terapia, sugiriendo que los cambios en la conectividad se correlacionaron con la mejora significativa antes y después de los síntomas; además, la conectividad de la amígdala antes del tratamiento predijo la respuesta a la terapia cognitivo conductual en adolescentes deprimidos. Todo esto apunta a que la psicoterapia cognitivo conductual exitosa de la depresión en adolescentes, involucró cambios de conectividad en las redes del estado de reposo en comparación con los controles sanos. Los resultados deben replicarse en poblaciones más grandes y que tomen en cuenta más regiones cerebrales clave, además de evaluar si los efectos se mantienen a largo plazo. (Straub et al. 2017).

En la misma línea, Susic-Vasic et al., (2017) buscaron identificar si un flujo sanguíneo cerebral regional alterado está relacionado con el trastorno depresivo mayor en adolescentes. Se hizo a través de imágenes de perfusión obtenidas con el etiquetado continuo del giro arterial, en 21 adolescentes con trastorno depresivo mayor que no habían recibido medicación, antes y después de una terapia grupal cognitivo-conductual de cinco sesiones. Un grupo de control incluyó a pacientes que no habían recibido medicación previa bajo tratamiento habitual mientras esperaban la psicoterapia. Los investigadores encontraron un flujo sanguíneo cerebral regional aumentado en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, el núcleo caudado derecho y el lóbulo parietal inferior izquierdo después de la terapia, en comparación con las medidas realizadas antes de las intervenciones. El flujo sanguíneo relativamente aumentado en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, fue confirmado por análisis de interacción de tiempo (post vs. pre) \times grupo (intervención / lista de espera). En el grupo de espera, se encontró un flujo sanguíneo relativamente aumentado en el tálamo y la corteza cingulada anterior (Susic-Vasic et al. 2017).

Estos hallazgos podrían indicar, que la exploración de perfusión en reposo no invasiva, es adecuada para identificar los efectos de la terapia cognitivo conductual sobre la reducción de los síntomas del trastorno depresivo mayor en adolescentes. El aumento del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, después de una reducción significativa de los síntomas del trastorno depresivo mayor en adolescentes, podría representar el correlato neuronal central de los cambios en el procesamiento cognitivo 'top-down', un posible correlato de una mejor autorregulación y control cognitivo (Susic-Vasic et al. 2017). Otro estudio que buscó evaluar los cambios en la conectividad funcional cerebral después de la terapia cognitivo conductual para la depresión es el de Yoshimura et al., (2017), en el que se incluyó a 29 pacientes depresivos y 15 participantes de control sanos. Se utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional para investigar los posibles cambios de conectividad funcional relacionados con la terapia cognitivo conductual asociados con el procesamiento autorreferencial emocional negativo. Se incluyeron participantes deprimidos y sanos (que se superponen con nuestro estudio anterior, (Yoshimura et al. 2014). Se precisó una región de semillas (corteza prefrontal medial) y una región acoplada (ACC) en función de nuestro estudio anterior, y examinamos los cambios en la conectividad funcional MPFC-ACC desde el pretratamiento hasta el postratamiento.

En esta investigación la terapia cognitivo conductual se asoció con una conectividad funcional reducida entre el MPFC y el ACC. El cambio de síntomas con terapia cognitivo conductual se correlacionó positivamente con el cambio en la conectividad funcional MPFC-ACC. La terapia cognitivo conductual para la depresión puede interrumpir la conectividad

MPFC-ACC, con mejoras asociadas en los síntomas depresivos y la cognición disfuncional. Se deben considerar las limitaciones del estudio; en primer lugar, los pacientes recibieron farmacoterapia que incluía antidepresivos, luego el tamaño de la muestra fue bastante pequeño y se necesitan más estudios, además de que el umbral estadístico en el análisis de resonancia magnética funcional fue relativamente liberal (Yoshimura et al. 2017).

Por su parte, Dunlop et al., (2017) buscaron informar la elección de tratamiento de primera línea entre la terapia cognitivo conductual o un medicamento antidepresivo para adultos sin tratamiento previo, con trastorno depresivo mayor, mediante la definición de un biomarcador de neuroimagen que identifica de manera diferencial los resultados de remisión y fracaso del tratamiento a estas intervenciones. Se aplicaron análisis de conectividad funcional en estado de reposo de resonancia magnética funcional utilizando una semilla de corteza cingulada subcallosa bilateral (SCC) a 122 pacientes del estudio *Prediction of Remission to Individual and Combined Treatments* (PRE-DICT) que completaron 12 semanas de tratamiento aleatorio con terapia cognitivo conductual o medicación antidepresiva.

De los 122 participantes, 58 lograron la remisión (puntuación ≤ 7 en la escala de calificación de depresión de Hamilton [HAM-D] en las semanas 10 y 12) y 24 tuvieron fracaso del tratamiento (disminución $< 30\%$ desde el inicio en la puntuación HAM-D). Un análisis de varianza 2×2 utilizando pruebas de permutación de submuestreo por vóxeles comparó la interacción del tratamiento y el resultado. Se utilizaron curvas de características operativas del receptor construidas utilizando medidas de conectividad cerebral para determinar las posibles tasas de clasificación para los resultados del tratamiento diferencial (Dunlop et al. 2017).

La conectividad funcional en estado de reposo de las siguientes tres regiones con el SCC se asoció diferencialmente con los resultados de la remisión y el fracaso del tratamiento con la TCC y la medicación antidepresiva y sobrevivió a la aplicación de las pruebas de permutación de submuestras: la corteza / ínsula prefrontal ventrolateral anterior izquierda, el mesencéfalo dorsal y la corteza prefrontal ventromedial izquierda. Utilizando los puntajes de conectividad funcional de SCC sumados para estas tres regiones, se demostraron tasas de clasificación general del 72% al 78% para la remisión y del 75% al 89% para el fracaso del tratamiento. La conectividad funcional sumada positiva se asoció con la remisión de la terapia cognitivo conductual y el fracaso del tratamiento con la medicación, mientras que las puntuaciones de conectividad funcional sumadas negativas se asociaron con la remisión a la medicación y el fracaso de la terapia cognitivo conductual (Dunlop et al. 2017).

Los científicos concluyen que los subtipos de depresión basados en imágenes, definidos mediante la conectividad funcional en estado de reposo, identificaron de manera diferencial la probabilidad de remisión o fracaso del tratamiento de un individuo, con las opciones de tratamiento de primera línea para la depresión mayor. Este biomarcador debe explorarse en investigaciones futuras mediante pruebas prospectivas y como componente de modelos de predicción de tratamiento multivariante (Dunlop et al. 2017).

Una de las modalidades de tercera generación de terapia cognitivo conductual, es la terapia de activación conductual para la depresión una psicoterapia validada empíricamente que disminuye los síntomas depresivos, aumentando el compromiso con los estímulos de recompensa y la reducción de conductas de evitación. Los participantes fueron 33 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor y 20 controles emparejados. Se examinaron las diferencias de grupo en la activación y la capacidad de mantener la activación, a través de las

tareas ejecutadas utilizando imágenes de resonancia magnética funcional y la tarea de retraso de incentivo monetario (Carl et al. 2016).

Se encontraron diferencias entre el grupo de control y los pacientes con trastorno depresivo mayor, específicamente difirieron en la activación sostenida durante los resultados de recompensa, en el núcleo accumbens derecho, de tal forma que los pacientes con trastorno depresivo mayor experimentaron una disminución significativa en la activación de esta región en comparación con los controles. La gravedad de los síntomas de anhedonia presentes en los cuadros depresivos antes de la terapia y los tiempos de reacción relacionados con la tarea antes del tratamiento fueron predictivos de la respuesta a la terapia de activación conductual (Carl et al. 2016).

Además, la activación sostenida en la corteza cingulada anterior durante los resultados de recompensa predijo la respuesta a la psicoterapia; los pacientes con mayor activación sostenida en esta región respondieron mejor a la terapia de activación conductual. Estos hallazgos podrían sugerir que la capacidad de mantener respuestas neuronales a las recompensas puede ser un endofenotipo clave de del trastorno depresivo mayor. Hay que considerar que el estudio actual solo incluyó una condición de tratamiento, por lo que se desconoce si estos predictores de la respuesta al tratamiento son específicos de la terapia de activación conductual o es una característica compartida con otras modalidades psicoterapéuticas (Carl et al. 2016).

Un estudio levemente distinto, en población adulta con depresión leve, buscó explorar los correlatos neurales de la respuesta a la terapia cognitivo conductual grupal, para esto, 20 participantes (10 mujeres, 10 hombres) fueron reclutados para examinar las asociaciones entre los hallazgos de las imágenes cerebrales, la creatividad y la salud mental. Ninguno de los participantes del presente estudio cumplió con los criterios del DSM-IV para la depresión. Debido al enfoque en la depresión leve, el BDI de 21 ítems se utilizó como instrumento de evaluación en nuestro estudio. De acuerdo con la norma en China, los criterios de inclusión para la depresión menor requieren al menos 4 puntos en el BDI (Du et al. 2016).

Los autores encontraron que después del entrenamiento, la conectividad funcional entre el surco intraparietal derecho y la ínsula disminuyó, mientras que la conectividad entre la circunvolución poscentral izquierda y la circunvolución parahipocampal aumentó. Estos hallazgos sugieren que la participación a corto plazo en la TCC grupal tuvo un impacto efectivo sobre la depresión leve, contribuyendo con la disminución del sesgo negativo. Dentro de las limitaciones presentes en el estudio tenemos la ausencia de un grupo de control y un grupo de depresión clínica, lo que limita la interpretación de los resultados; además, debido a que el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, los estudios futuros deben replicar los hallazgos en un mayor número de participantes, por lo que se necesitan estudios ampliados de las funciones de regiones cerebrales particulares en el futuro (Du et al. 2016).

Por otra parte, A. Sankar et al., (2015) estudió pacientes con depresión unipolar en un episodio depresivo agudo, específicamente en una muestra de 16 pacientes con edad media de 40 años y 16 controles sanos emparejados con edad media de 39,9 años. Los pacientes estaban libres de medicación y recibieron un curso de tratamiento con terapia cognitivo conductual. Todos los participantes se sometieron a exploraciones de imágenes de resonancia magnética funcional al inicio del estudio y en la semana 16, antes del inicio de la terapia y después del curso de la terapia. Durante cada exploración de resonancia magnética funcional, los

participantes indicaron sus atribuciones a las declaraciones de una Escala de actitudes disfuncionales modificada (mDAS-48).

Los pacientes con trastorno depresivo mayor en un episodio depresivo agudo respaldaron un mayor número de respuestas extremas a las declaraciones de DAS, que se normalizaron después del tratamiento. Las atribuciones extremas se asociaron con una mayor activación en la región del hipocampo izquierdo, el lóbulo parietal inferior y el precuneus en los pacientes en comparación con los controles sanos. Se encontró un efecto de interacción en la región parahipocampal izquierda, que mostró menos atenuación en los pacientes en la exploración de seguimiento en comparación con los controles sanos (A. Sankar et al. 2015).

Los investigadores concluyen que la atenuación de la actividad en la región parahipocampal, puede ser indicativa de una mejora en el pensamiento disfuncional, después del tratamiento cognitivo conductual para la depresión, mientras que la participación persistente de las regiones involucradas en el procesamiento de la atención y la recuperación de la memoria con atribuciones extremas, refleja un rasgo característico de la depresión.

El presente estudio se vio limitado por la falta de un grupo de pacientes que recibiera un tratamiento con placebo. No se puede concluir con certeza que la diferencia significativa en la activación cerebral en los pacientes se deba a la terapia cognitivo conductual, por lo que las investigaciones futuras también deben investigar si es evidente una reducción en el pensamiento disfuncional con el tratamiento antidepressivo (A. Sankar et al. 2015).

Mientras tanto en población adolescente, Straub et al., (2015) investigaron los efectos clínicos y neuronales de la terapia de grupo cognitivo conductual en 22 adolescentes sin tratamiento previo con medicación con trastorno depresivo mayor antes y después de cinco sesiones de terapia cognitivo conductual grupal, o antes y después de cinco semanas de espera. Los cambios en las escalas de síntomas se analizaron junto con los cambios de activación neuronal dentro de la amígdala, el hipocampo, corteza cingulada anterior subgenual y las regiones de interés del cuerpo estriado ventral.

Los resultados de Straub et al., (2015), muestran que las evaluaciones psicométricas y la activación del cuerpo estriado ventral se mantuvieron sin cambios en la lista de espera; sin embargo, en los pacientes, la reducción significativa de los síntomas clínicos acompañó a cambios significativos en la activación cerebral dentro de la amígdala izquierda, el hipocampo izquierdo y la corteza cingulada anterior subgenual bilateral. De acuerdo con hallazgos previos en adultos, los cambios pre-post-activación en la corteza cingulada anterior subgenual bilateral se correlacionaron con la mejoría de los síntomas pre-post-activación y pre-seguimiento, y las expresiones individuales de activación de la corteza cingulada anterior subgenual antes del tratamiento se relacionaron el éxito terapéutico previo al seguimiento.

Los científicos de este ensayo concluyen que la psicoterapia grupal exitosa de la depresión en adolescentes se relacionó con cambios en las señales en las regiones del cerebro que previamente se demostró que estaban vinculados de manera confiable con un tratamiento exitoso, particularmente farmacológico en adultos.

No obstante, se deben realizar más estudios en el futuro, estos deberán incluir tamaños de muestra más grandes, además de evaluar la dosis ideal de terapia cognitivo conductual y sus efectos a largo plazo. Los estudios futuros también deben considerar investigar la conectividad funcional y los cambios de la misma como posibles biomarcadores de los supuestos efectos del tratamiento (Straub et al. 2015).

IV. CONCLUSIÓN

La revisión tuvo como objetivo compilar evidencias neurocientíficas de los efectos que las terapias cognitivo-conductuales tiene sobre pacientes con depresión, encontrando datos relevantes en el área de salud mental, psicoterapia y la ciencia en general. A continuación, se describe lo más destacado.

La prevalencia de la depresión en la sociedad está en constante aumento a pesar de las medidas tomadas en el área de la salud mental, suponiendo la primera causa de discapacidad en todo el mundo y una problemática relevante de nuestros tiempos.

En todas las investigaciones incluidas en la revisión, se correlacionaron efectos neurológicos con la reducción de los síntomas causada por la terapia cognitivo conductual, con excepción de un estudio, que no encontró influencias de los efectos de la terapia sobre 3 factores neurotróficos puntuales.

En general, la mayoría de los ensayos analizados encontraron correlaciones entre las diferentes estructuras del sistema límbico, tales como el tálamo, hipocampo, amígdala, corteza prefrontal y corteza cingulada anterior, y la mejoría de los síntomas depresivos.

Es posible establecer biomarcadores y predictores neurobiológicos que supongan la base biológica detrás de la reducción de los síntomas de la terapia cognitivo conductual, a través de técnicas de neuroimagen, pudiendo ser potenciada por modelos computacionales.

Los marcadores y predictores neurológicos pueden suponer una guía importante para los psicoterapeutas a la hora de elegir el tratamiento más adecuado e incluso predecir si el paciente puede o no mejorar tras el tratamiento.

Se deben planificar ensayos futuros con metodologías más rigurosas, incluyendo tecnología de imaginería cerebral más avanzada, que permita dilucidar los mecanismos neurobiológicos de la psicoterapia cognitivo conductual con más claridad.

Es recomendable que próximas revisiones puedan tomar en cuenta criterios de inclusión más rigurosos, donde se valoren los protocolos de tratamiento utilizados, entre otros factores que pudieran condicionar los resultados.

V. REFERENCIAS

- Beck, A., Rush, A. J., Shaw, B., & Emery, G. (2010). *Terapia Cognitiva De La Depresión (DESCLÉE DE)*.
- Bleker, L. S., et al (2020). Cognitive Behavioral Therapy for Antenatal Depression in a Pilot Randomized Controlled Trial and Effects on Neurobiological, Behavioral and Cognitive Outcomes in Offspring 3–7 Years Postpartum: A Perspective Article on Study Findings, Limitations and Future Aims. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00034>
- Burkhouse, K. L., et al. (2018). Neural responsiveness to reward as an index of depressive symptom change following cognitive-behavioral therapy and SSRI treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11836>
-

-
- Carl, H., et al. (2016). Sustained anterior cingulate cortex activation during reward processing predicts response to psychotherapy in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 203, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.005>
- da Silva, S. K., et al. (2018). Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 40(4), 361–366. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2357>
- Du, X., Mao, Y., Zhang, Q., Luo, Q. H., & Qiu, J. (2016). Short-term group cognitive behavior therapy contributes to recovery from mild depression: Evidence from functional and structural MRI. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 251, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.psyresns.2016.04.010>
- Dunlop, B. W., et al. (2017). Functional connectivity of the subcallosal cingulate cortex and differential outcomes to treatment with cognitive-behavioral therapy or antidepressant medication for major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 174(6), 533–545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050518>
- Eduardo Punset. (2007). *El Alma Esta En El Cerebro (DEBOLSILLO)*.
- Franklin, G., Carson, A. J., & Welch, K. A. (2016). Cognitive behavioural therapy for depression: Systematic review of imaging studies. In *Acta Neuropsychiatrica* (Vol. 28, Issue 2, pp. 61–74). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.41>
- Gorka, S. M., et al. (2019). Emotion-based brain mechanisms and predictors for SSRI and CBT treatment of anxiety and depression: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1639–1648. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0407-7>
- Li, H., Sagar, A. P., & Kéri, S. (2018). Translocator protein (18 kDa TSPO) binding, a marker of microglia, is reduced in major depression during cognitive-behavioral therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 83, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.011>
- McFadden, J. (2020). Integrating information in the brain's EM field: the cemi field theory of consciousness. *Neuroscience of Consciousness*, 2020(1). <https://doi.org/10.1093/nc/niaa016>
- Newby, J. M., McKinnon, A., Kuyken, W., Gilbody, S., & Dalgleish, T. (2015). Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. In *Clinical Psychology Review* Vol. 40, 91–110. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.002>
- Queirazza, F., Fouragnan, E., Steele, J. D., Cavanagh, J., & Philiastides, M. G. (2019). Neural correlates of weighted reward prediction error during reinforcement learning classify response to cognitive behavioral therapy in depression. *Science Advances*, 5(7). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav4962>
- Rubin-Falcone, H., et al. (2018). Longitudinal effects of cognitive behavioral therapy for depression on the neural correlates of emotion regulation. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 271, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.psyresns.2017.11.002>
- Sambataro, F., Doerig, N., Hänggi, J., Wolf, R. C., Brakowski, J., Holtforth, M. G., Seifritz, E., & Spinelli, S. (2018). Anterior cingulate volume predicts response to psychotherapy and functional connectivity with the inferior parietal cortex in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 28(1), 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.11.008>
-

-
- Sankar, A., Scott, J., Paszkiewicz, A., Giampietro, V. P., Steiner, H., & Fu, C. H. Y. (2015). Neural effects of cognitive-behavioural therapy on dysfunctional attitudes in depression. *Psychological Medicine*, 45(7), 1425–1433. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002529>
- Sankar, Anjali, Melin, A., Lorenzetti, V., Horton, P., Costafreda, S. G., & Fu, C. H. Y. (2018). A systematic review and meta-analysis of the neural correlates of psychological therapies in major depression. *In Psychiatry Research – Neuroimaging Vol. 279*. 31–39. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.07.002>
- Sosic-Vasic, Z., Ablner, B., Grön, G., Plener, P., & Straub, J. (2017). Effects of a brief cognitive behavioural therapy group intervention on baseline brain perfusion in adolescents with major depressive disorder. *NeuroReport*, 28(6), 348–353. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000770>
- Straub, J., Metzger, C. D., Plener, P. L., Koelch, M. G., Groen, G., & Ablner, B. (2017). Successful group psychotherapy of depression in adolescents alters fronto-limbic resting-state connectivity. *Journal of Affective Disorders*, 209, 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.024>
- Straub, J., Plener, P. L., Sproeber, N., Sprenger, L., Koelch, M. G., Groen, G., & Ablner, B. (2015). Neural correlates of successful psychotherapy of depression in adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 183, 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.020>
- Tymofiyeva, O., et al (2019). Application of machine learning to structural connectome to predict symptom reduction in depressed adolescents with cognitive behavioral therapy (CBT). *NeuroImage: Clinical*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101914>
- Yang, Z., et al. (2018). Network changes associated with transdiagnostic depressive symptom improvement following cognitive behavioral therapy in MDD and PTSD. *Molecular Psychiatry*, 23(12), 2314–2323. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0201-7>
- Yang, Z., et al. (2018). Cognitive Behavioral Therapy Is Associated With Enhanced Cognitive Control Network Activity in Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(4), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.006>
- Yoshimura, S., Okamoto, Y., Matsunaga, M., Onoda, K., Okada, G., Kunisato, Y., Yoshino, A., Ueda, K., Suzuki, S. ichi, & Yamawaki, S. (2017). Cognitive behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Journal of Affective Disorders*, 208, 610–614. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.017>