

## Las imágenes cerebrales para identificar predictores, moderadores y mediadores del tratamiento antidepressivo

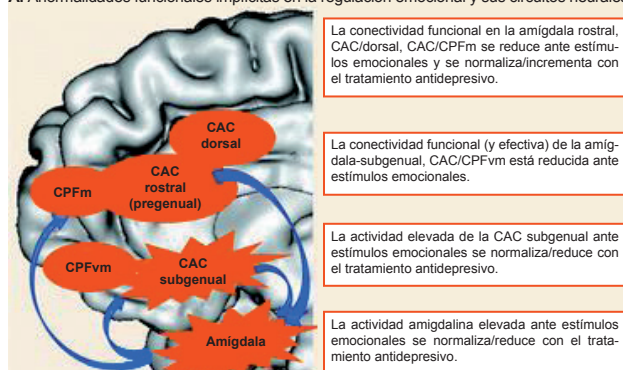
■ A pesar de los avances en el campo de las neurociencias y del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas, aún es imposible contar con marcadores biológicos que ayuden a los clínicos en el diagnóstico y en la selección del tratamiento óptimo de los trastornos depresivos. Este aspecto es de vital importancia en el pronóstico de estos padecimientos ya que se ha constatado que en la medida en que se diagnostiquen en fases más tempranas y se traten con métodos efectivos, el pronóstico y la evolución a largo plazo serán mejores. Debido a que se considera que la depresión es biológicamente heterogénea y a que su presentación clínica puede ser muy variable, resulta poco factible considerar que un solo marcador clínico o biológico pudiera servir para guiar el tratamiento. Por ello se ha propuesto que la mejor manera de hacerlo es por medio de marcadores múltiples que integren información relevante. Desafortunadamente la mayoría de los trabajos en esta área se han efectuado utilizando marcadores individuales.

Ya ha sido considerado desde hace varios años que las técnicas de neuroimagen obtenidas por tomografía por emisión de positrones (PET) y por resonancia magnética funcional (RMf) representan una opción potencial para identificar marcadores neurobiológicos más objetivos, ya que reflejan procesos fisiopatológicos subyacentes a los trastornos que se estudian. Debido a que estas técnicas se han ido refinando y son más elaborados los procedimientos analíticos, se ha ganado en precisión y en una mejor comprensión de los aspectos etiológicos de las enfermedades depresivas. Un reciente artículo de revisión sobre este tema evalúa la manera como las técnicas multimodales de neuroimágenes pueden ser utilizadas para identificar elementos de biomarcación que sean un reflejo de los fenómenos fisiopatológicos de la depresión. Para ello utiliza la información que se ha descrito en dos circuitos neurales paralelos: el de las emociones (de mecanismo básico serotoninérgico) y el de la recompensa (de mecanismo básico dopaminérgico). En estos circuitos se han buscado las alteraciones funcionales y estructurales que pudiesen servir como marcadores biológicos de la depresión,

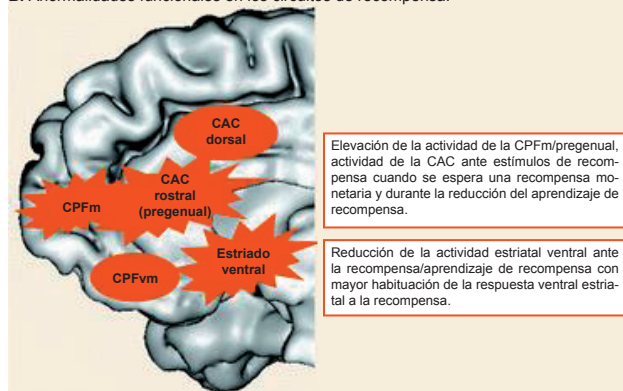
tanto en su utilidad de predicción como de moderación y mediación de las respuestas a los tratamientos.

Los síntomas nucleares de la depresión (anhedonia, ansiedad y ánimo bajo) reflejan una regulación disfuncional de las emociones y de los procesos de recompensa. Si bien las anomalías distribuidas en diversos circuitos neurales son las que explican estas manifestaciones, los hallazgos más consistentes apuntan a la presencia de alteraciones en: a) la regulación de las emociones generada por la serotonina en la amígdala y en regiones de la corteza prefrontal medial, y b) los circuitos neurales de recompensa modulados por la dopamina en el estriado ventral y en la corteza prefrontal medial. Estos circuitos están ilustrados en la figura 1.

A. Anormalidades funcionales implícitas en la regulación emocional y sus circuitos neurales



B. Anormalidades funcionales en los circuitos de recompensa.



CAC = corteza anterior del cíngulo; CPFvm = corteza prefrontal ventral media; CPFm = corteza prefrontal media.

**Figura 1.** En la unidad A de la figura, los nodos en forma de estrella representan regiones en las que las anomalías de actividad elevada han sido más consistentemente reportadas en la depresión. Las flechas azules representan la conectividad funcional entre las regiones neurales clave en estos circuitos. En la unidad B de la figura, los nodos en forma de estrella representan regiones en las que se han reportado en forma más consistente patrones de anomalía elevada o reducida de actividad en la depresión.

Un amplio número de estudios de neuroimagen tanto en animales como en humanos han demostrado la participación de la amígdala y de las regiones corticales prefrontales mediales en la regulación de las emociones. Entre éstas se incluye a la corteza anterior del cíngulo subgenual, la corteza prefrontal ventromedial, la corteza anterior del cíngulo rostral/pregenual, la corteza dorsal anterior del cíngulo y la corteza prefrontal medio-dorsal. Todas ellas regulan diferentes subprocesos de las emociones. Cada vez se tiene más evidencia que sugiere que la serotonina modula la actividad de esas regiones ante los estímulos emocionales. Por ejemplo, se han encontrado diferencias en la actividad y conectividad funcional de estos circuitos que dependen de variantes genéticas en la región promotora del gen que codifica a la molécula transportadora de la serotonina (5-HTTLPR). Esta actividad también es la que se modifica como resultado de los tratamientos con antidepresivos, fundamental pero no únicamente, con los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina. De igual manera, también hay un buen número de estudios que determina la participación del sistema de recompensa en el cerebro dentro de la regulación de las emociones. En el procesamiento de la respuesta ante los estímulos de recompensa sobresale la participación del estriado ventral y de los circuitos de la corteza prefrontal medial. Por su parte, la corteza órbita frontal ejerce un papel regulatorio en los procesos de señalización de recompensa. En estos mecanismos el neurotransmisor involucrado es la dopamina. Hay evidencia fundamentada en estudios de neuroimagen que las variantes genéticas que afectan a la actividad dopaminérgica modulan las reacciones emocionales.

Los estudios de neuroimagen funcional han identificado algunos elementos que predicen el tipo de respuesta a los tratamientos antidepresivos. Éstos se han enfocado particularmente a la participación de la corteza anterior del cíngulo y a la corteza prefrontal medial. Posiblemente el hallazgo más notorio en este aspecto es que la presencia de hipermetabolismo (medido por PET) o de un nivel mayor de actividad (medido por RMf) en la corteza anterior del cíngulo, se correlaciona con una mejor respuesta a los

inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. Esta asociación no se encontró con el uso de antidepresivos de tipo dopaminérgico (como el bupropión). Otros estudios con RMf indican también que la amígdala tiene en este aspecto un papel de gran importancia. En un estudio se demostró que la hiperactividad de esta estructura predijo una mejor respuesta a la terapia cognitivo-conductual. Sin embargo, esta medida no resulta ser tan clara ya que otro trabajo con el uso de la ketamina encontró lo opuesto. En conjunto, los estudios que han examinado el papel de predicción de la actividad de estas zonas sugieren que podrían ser de utilidad para diferenciar a aquellos sujetos con una posible mejor respuesta a las intervenciones psicológicas, de aquellos con una posible mejor respuesta a las farmacológicas. Si bien el contar con esta posibilidad genera gran interés de los clínicos, no hay que dejar de lado que el conjunto de trabajos en esta área tiene un buen número de limitaciones. La mayor parte de los trabajos se publican con un número limitado de sujetos y se enfocan a buscar elementos de predicción a un solo medicamento. La mayoría utilizan una sola modalidad de neuroimagen y se enfocan en general a una sola región de interés. Estas características, por lo tanto, limitan por el momento el que los hallazgos puedan trasladarse a la práctica clínica cotidiana. Por otra parte, es importante que se hagan estudios de neuroimagen en las etapas tempranas en el desarrollo del padecimiento, ya que con ello se podrá diferenciar si los cambios son producto de la evolución de la misma enfermedad o bien son rasgos previamente establecidos. En este sentido los autores de este trabajo sugieren que los datos que se generen con esta modalidad informativa no necesariamente deberán considerarse como predictores de respuesta, sino que podrán ser tomados en cuenta como factores moderadores o mediadores de la respuesta terapéutica diferencial.

## Bibliografía

PHILLIPS ML, CHASE HW, SHELINE YI y cols.: Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry*, 172:124-138, 2015.