

porcentaje de respuestas positivas a cada concentración. A lo largo de tres ocasiones, las funciones psico-físicas del gusto se determinaron antes y dos horas después de la administración de 20 mg de paroxetina, de 4 mg de reboxetina y de placebo. La asignación fue aleatoria y con el procedimiento doble-ciego.

La administración de paroxetina aumentó significativamente la sensibilidad a los sabores dulce y amargo en 27 y 53% respectivamente. Aunque existieron variaciones inter-sujeto, la modulación del sabor amargo fue razonablemente concordante entre todos. El placebo no generó ningún cambio ni en la percepción del sabor ni en el nivel del umbral para percibirlo. La administración del inhibidor de recaptura de la NA (reboxetina) por el contrario, sólo redujo moderadamente el umbral al sabor amargo y ácido en 39 y 22%. Estos resultados hacen pensar a los investigadores que el gusto es un fenómeno plástico a un grado no previsto y que los niveles de 5HT y de NA son básicos para ajustar el umbral gustativo normal. Los cambios en estos transmisores bien sea por inhibición de su recaptura o por alteraciones propias de las condiciones afectivas anormales, pueden reducir o alterar las percepciones gustativas. Hipotetizan que ésta puede ser la razón de las modificaciones en el gusto observadas con el uso de antidepresivos o bien durante los estados depresivos. Los datos apoyan también la teoría de que el gusto puede ser modulado por medio de la manipulación de la actividad serotoninérgica. Concluyen que sus hallazgos muestran que el gusto, que previamente se consideraba determinado genéticamente y con pocas variaciones, puede ser extremadamente plástico y está modulado por la actividad serotoninérgica y noradrenérgica. Si bien la ansiedad puede ser un factor que modifique esta función, se considera que en los enfermos afectivos este efecto tiene una mínima participación. Es posible que en un futuro cercano se desarrollen pruebas estandarizadas del sentido del gusto, de fácil administración, que puedan identificar a aquellos enfermos sensibles a responder a ciertas clases de antidepresivos.

(Laura León)

Bibliografía

HEATH TP, MELICHAR J K, DAVID J, NUTT DJ, DONALDSON LF: Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. *J Neurosci*, 26:12664-12667, 2006.

Problemas de cognición, hormonas y menopausia

■ Existe evidencia, originada fundamentalmente en investigación básica, de que la interacción entre los estrógenos y la serotonina juega un cierto papel en el desarrollo de las funciones cerebrales de cognición. Sin embargo, hay pocos estudios en seres humanos que aporten información al respecto. Recientemente un grupo de in-

vestigadores efectuaron un experimento clínico en el que, aplicando tratamiento con estrógenos y manipulando la actividad serotoninérgica por medio de la depleción de triptófano, evaluaron su efecto interactivo sobre la cognición en un grupo de mujeres sanas en la etapa de menopausia.

Si bien las manipulaciones no influyeron en el aprendizaje viso-espacial, el hecho de que la depleción de triptófano afectara a este desempeño de manera más notoria antes del tratamiento con estrógenos, fue sugestivo de que estas hormonas ejercen un efecto protector sobre la memoria verbal. En consonancia con estos hallazgos, se encontró que la utilización de estrógenos produjo un efecto positivo, aunque modesto, sobre las condiciones afectivas el día posterior a la depleción. Por otra parte, los estrógenos mejoraron en forma significativa la fluidez verbal con el uso de letras utilizadas como clave para inducir la producción de palabras, tanto con la depleción o sin ella. Finalmente, el tiempo transcurrido desde la última menstruación se asoció de manera significativa con las calificaciones en las pruebas de memoria: a mayor tiempo de deficiencia estrogénica mayor decremento en el desempeño de la memoria verbal. Para los autores de este trabajo, la información encontrada apoya la existencia de una interacción entre los estrógenos y la serotonina en la conducta no reproductiva de los humanos, y además resalta que los esteroides ováricos tienen influencia en los fenómenos de cognición.

Sin embargo, no todos los hallazgos en este campo han dado resultados similares. En otro trabajo sobre un tema parecido, otros investigadores se propusieron evaluar si la terapia hormonal de reemplazo (THR) con estrógenos generaba algún beneficio en la posible afectación cognoscitiva que se produce cuando se suprime el sueño en forma experimental. Con esa finalidad reunieron una muestra de 20 mujeres posmenopáusicas de entre 59 y 72 años de edad, de las cuales sólo la mitad estaba recibiendo THR. Agregaron un grupo comparativo, consistente en 11 mujeres jóvenes (de entre 20 y 26 años) para evaluar el efecto de la edad sobre la cognición. Todas ellas aceptaron participar de manera voluntaria. El estudio consistió en que permanecieran cuatro noches consecutivas en un laboratorio de sueño. Después de someterlas a una maniobra de supresión de sueño total durante 40 horas, se les efectuaron mediciones de la atención, del estado de alerta y de las condiciones afectivas. Estas mediciones se llevaron a cabo cada 2 horas durante el día y cada hora durante las noches de supresión. Las mujeres posmenopáusicas mostraron un desempeño más lento en los parámetros evaluados, mientras que las mujeres jóvenes que funcionaron como grupo de comparación hicieron más errores en las pruebas. En todos los grupos, la supresión de sueño tuvo un efecto negativo, si bien reversible, en el estado de vigilancia. De manera similar, en todas las mujeres el estado de somnolencia empezó a incrementarse 15 horas después de iniciada la supresión y se mantuvo elevado en la mañana posterior a la noche de recuperación. En las usuarias de THR la noche de recuperación no restauró el nivel de desempeño en las pruebas de tiempo de reacción, mientras que esto sí sucedió en las no usuarias. Tanto el no

dormir como el uso de THR carecen de efectos adversos sobre el estado afectivo. De acuerdo a los investigadores, la supresión de sueño afectó el desempeño cognitivo tanto en las posmenopáusicas como en las jóvenes. En las primeras, el mantenimiento del desempeño cognitivo se basó en un esfuerzo por mejorar el tiempo de reacción mientras que en las segundas el esfuerzo se dirigió a mejorar la precisión de las respuestas. Quienes recibían THR, no les fue suficiente una noche de recuperación para restablecerse de la supresión, por lo que se concluye que las hormonas no generaron ningún beneficio en el mantenimiento de la atención y del estado de alerta durante el proceso experimental de supresión de sueño.

Estas investigaciones muestran un acercamiento al estudio de la relación existente entre las hormonas ováricas y algunas funciones cerebrales. Una de las quejas más frecuentemente escuchadas entre las mujeres en la etapa de menopausia corresponde a las fallas en algunas funciones de cognición. Aún no es posible determinar si estas fallas, subjetivas o no, tengan alguna relación con los cambios globales que el decremento de la función hormonal genera en el organismo. Es necesario continuar avanzando en este campo para contar con elementos más sólidos que demuestren si existe y cuál es el mecanismo de esta interacción. Por el momento los resultados obtenidos en estos estudios abren el camino para diseñar nuevos y mejores procedimientos experimentales que permitan probar hipótesis y así avanzar en el conocimiento de esta indudablemente compleja interacción. Si bien la revisión de estos trabajos no permite llegar a resultados concluyentes, los resultados negativos son compatibles con los hallazgos publicados hace algunos años en la revista JAMA, que mostraron que el uso de THR no sólo no evitó el desarrollo de demencia en mujeres de edad avanzada sino que de hecho duplicó el riesgo.

(Gabriela Villarreal Valdés)

Bibliografía

AMIN Z, GUEORGUEVA R, CAPPIELLO A y cols.: Estradiol and tryptophan depletion interact to modulate cognition in menopausal women. *Neuropsychopharmacol*, 31: 2489-2497, 2006.

KARAKORPI M, ALHOLA P, URRILA AS y cols.: Hormone treatment gives no benefit against cognitive changes caused by acute sleep deprivation in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacol*, 31: 2079-2088, 2006.

RAPP SR, ESPELAND MA, SHUMAKER SA y cols.: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289: 2663-2672, 2003.

El efecto placebo en psicofarmacología

■ En años recientes ha resurgido el interés por el estudio del fenómeno placebo en el campo de la psicofarmacología. Hay diversas razones para esto, entre las más importantes resaltan las siguientes: el recurso de las neuroimágenes

para el estudio de los efectos de las intervenciones farmacológicas ha aportado información importante para conocer mejor los efectos de los fármacos en el cerebro; la elevada tasa de respuesta al placebo en los estudios con antidepressivos es algo frecuentemente observado, pero hay muy limitadas explicaciones para entender el fenómeno, y finalmente, cada vez hay un mayor interés público y científico por comprender y utilizar la llamada medicina alternativa, lo cual implica necesariamente la participación de un efecto placebo. Paradójicamente, los placebos son las maniobras terapéuticas más frecuentemente utilizadas en investigación en psicofarmacología y simultáneamente las menos comprendidas. Sin llegar a ser un estudio de meta-análisis, un artículo reciente se dio a la tarea de buscar en la bibliografía científica todo lo relacionado al placebo en psicofarmacología. El resultado mostró más de 40,000 citas al respecto. De todas ellas, el autor seleccionó las más importantes y representativas para exponerlas en su artículo. Inicia su trabajo discutiendo acerca de lo difícil que es tener una definición adecuada del fenómeno placebo y hace un intento de buscar su etimología. A continuación hace una revisión de lo escrito en relación a la efectividad del placebo a través de la historia, incluyendo todos los procedimientos arcaicos utilizados por siglos en la era pre-científica de la medicina. El estudio científico del placebo se inicia en la década de los años cincuenta del siglo pasado, con la descripción de la respuesta analgésica a la administración de solución salina en soldados heridos durante la Segunda Guerra Mundial. A partir de entonces se iniciaron los ensayos clínicos dirigidos a conocer la tasa de respuesta al placebo en distintas condiciones médicas. En el campo de la psiquiatría, un estudio sistemático de ensayos clínicos con maniobras comparativas, recientemente publicado, encontró que la mitad de los pacientes expuestos al placebo mostró una respuesta significativa. Sin embargo, se considera que el verdadero efecto placebo debe de determinarse no contrastándolo contra tratamientos activos, sino simplemente contra la no prescripción de algún tipo de tratamiento. Durante algún tiempo se consideró que el responder a un placebo era consecuencia de ciertas características de la personalidad de los enfermos. No obstante, no se ha podido corroborar que exista un tipo específico de carácter o de personalidad de un "respondedor al placebo", sino que más bien esa respuesta se da en la interacción de la personalidad del sujeto con las condiciones del entorno en el momento de administrarlo, incluyendo en ello la personalidad del clínico. Características tales como entusiasmo por el tratamiento, empatía, autoridad, confianza y calidez del terapeuta incrementan el efecto. Parece que también tiene que ver la naturaleza de la administración: las maniobras dolorosas tienden a inducir más efecto placebo, el color de las tabletas o cápsulas generan diferencias en las expectativas del paciente, etcétera. Lo que durante algún tiempo se consideró como el perfil del paciente respondedor al placebo (ansioso, introvertido, sugestionable y dependiente), se ha descartado por completo. En la actualidad se considera que quien responde al placebo ante determinadas circunstancias del entorno, no responderá si

esas circunstancias cambian. Los nombres de los medicamentos en sus aspectos semánticos y característicos también pueden influir en el grado de respuesta al placebo. Los mecanismos que subyacen al efecto placebo son poco conocidos. Sin embargo, se postula que existe la participación de cuatro de ellos: 1) reducción de la ansiedad (por ejemplo, con neuroimágenes se ha demostrado que el efecto analgésico del placebo opera por la vía de reducción de actividad de los sistemas neurales encargados de los fenómenos de ansiedad); 2) expectativa (la actitud optimista y la confianza hacia el procedimiento terapéutico lo promueve); 3) transferencia (la proyección inconsciente de sentimientos, actitudes y deseos hacia el terapeuta como una figura que simboliza y actualiza relaciones de protección en otras etapas de la vida); 4) efectos del significado (además de las expectativas este elemento implica lo que se define como el micro-contexto, que es la interpretación del enfermo del ambiente físico en donde se da la interacción terapéutica, y el macro-contexto, que es el concepto cultural que el individuo tiene acerca de la medicina y de los médicos). Los efectos del significado son elementos intrínsecos en la clínica psiquiátrica, no obstante, son más evidentes en los aspectos transculturales relacionados al proceso salud-enfermedad.

Otro aspecto que el autor discute en su artículo es el relativo a considerar al efecto placebo como un fenómeno de condicionamiento. Utiliza para ello varios ejemplos tanto en seres humanos en condiciones clínicas como en animales de experimentación. Su conclusión al respecto es que el fenómeno de condicionamiento puede ayudar a explicar algunas respuestas al placebo pero no todas. Finalmente, el fenómeno placebo se aborda desde la perspectiva de la relación mente-cuerpo. Parece ser que este aspecto tiene una relación estrecha con los niveles de conciencia y alertamiento de los sujetos. Para el autor, la persona, el tiempo y el lugar particulares pueden dar paso a un fenómeno consciente en donde opera la expectativa, mientras que en otra situación lo que operaría sería el condicionamiento de la respuesta.

Sin lugar a dudas, esta revisión pone de manifiesto una vez más que el fenómeno placebo es sumamente complejo. Su valoración implica la interacción de aspectos conscientes-inconscientes y la indiscutible participación de fenómenos psicosociales. Las neuroimágenes funcionales, si bien aún no resuelven del todo el enigma del placebo, empiezan a rastrear sus componentes neurobiológicos. Todavía se requiere profundizar en muchos aspectos respecto de este fenómeno que indudablemente vuelve a ocupar un sitio principal en la medicina.

(Josué Vázquez)

Bibliografía

VALLANCE A K: Something out of nothing: the placebo effect. *Adv Psychiat Treat*, 12: 287-296, 2006.

El estudio de la ansiedad en modelos animales de experimentación

■ Por lo general, el desarrollo de muchas líneas de investigación en los seres humanos es precedido por estudios en animales de experimentación. Sin embargo, no siempre ha sido así. La reciente publicación de un trabajo experimental en ratones genéticamente manipulados ejemplifica una variante de lo anterior. Si bien es conocido que los trastornos depresivos y de ansiedad tienen una predisposición genética, no se conocen del todo los genes que contribuyen a ello. Un gen candidato para comprender estas patologías es el que codifica para la formación del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), un compuesto proteico que interviene en los procesos de crecimiento, desarrollo y diferenciación neuronal, así como en la plasticidad sináptica. Se ha identificado en humanos un polimorfismo del FNDC en el que una valina (FNDC_{Val}) se cambia por una metionina (FNDC_{Met}) en el codón 66 con una frecuencia de 20 a 30%, de manera particular en individuos de raza caucásica. Un hallazgo importante es que los sujetos heterocigotos para el FNDC presentan tanto una reducción significativa del volumen total del hipocampo como resultados deficientes en las pruebas de memoria al compararse con los no heterocigotos. Además, en los cultivos neuronales se identifica que la distribución del FNDC_{Met} es menor y su actividad está disminuida, así como su interacción con otras proteínas que están en relación con el tráfico de vesículas secretorias. Estos datos llevaron a los autores del trabajo a diseñar un experimento en el cual, al generar ratones transgénicos, se contara con un modelo de polimorfismo de un solo nucleótido que semejara las mismas características observadas en las poblaciones caucásicas mencionadas.

Se generaron así ratones transgénicos designados como “*knock-in*” para el FNDC_{Met} en los que la transcripción está regulada por la misma maquinaria celular. De esta forma se obtuvieron los siguientes genotipos: FNDC_{Val/Met}, FNDC_{Met/Met}, y se compararon con ratones *knock-out* FNDC_{Val/-} o +/- y FNDC_{Val/Val} o *wild-type* (Wt) en diferentes mediciones y pruebas. Se midieron los niveles del FNDC expresados en los diferentes genotipos, de manera constitutiva y regulada por maniobras de despolarización, a través de un procedimiento ELISA. Adicionalmente se determinó el volumen hipocampal y la complejidad de las arborizaciones dendríticas de las neuronas del hipocampo y del estriado. Por medio de un análisis de dimensión fractal se cuantificó el grado de llenado de los espacios dendríticos en cada genotipo. Una vez obtenidos los diferentes grupos de ratones, se procedió a llevar a cabo en ellos las siguientes pruebas experimentales: condicionamiento de miedo, prueba de campo abierto, prueba del laberinto elevado e hipofagia inducida por novedad. Estos son modelos utilizados en roedores para determinar el nivel de ansiedad generado por las pruebas. En un grupo de ratones, dos de

estas pruebas se realizaron después de la administración de fluoxetina durante 21 días para comparar los datos con los de otro grupo que no recibió ningún medicamento.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la secreción de FNDC_{+/-Met} y FNDC_{Met/Met} pero sí hubo diferencias de secreción regulada entre FNDC_{+/-Met} y FNDC_{Met/Met} ($p < 0.01$). Estos datos se interpretan como una disminución de la proteína disponible. Al utilizar como comparativo el grupo de ratones Wt, se observó un volumen hipocampal menor en ratones FNDC_{+/-Met}, FNDC_{Met/Met} y FNDC_{Val/Val} ($p < 0.001$). De manera similar a lo encontrado en humanos, no hubo diferencias en el volumen estriatal. Los ratones FNDC_{+/-Met} y FNDC_{Met/Met} mostraron disminución en la memoria de reconocimiento del lugar físico comparados con ratones Wt, pero no hubo diferencias en la memoria dependiente de una señal. Estas alteraciones de memoria se relacionan con el número de alelos Met. Además, en comparación con los Wt, los ratones FNDC_{Met/Met} y FNDC_{+/-} mostraron conductas de mayor agresividad inter-macho y un incremento de peso corporal. Los ratones FNDC_{Met/Met} tuvieron una disminución del comportamiento de exploración en la prueba de campo abierto, así como en el laberinto elevado. Los ratones FNDC_{+/-Met} no mostraron estas diferencias. En las pruebas de campo abierto los Wt tratados con fluoxetina mostraron una menor cantidad de conductas relacionadas con la ansiedad, en comparación con el grupo no tratado farmacológicamente. Los ratones FNDC_{Met/Met} por su parte, no redujeron las conductas relacionadas con ansiedad en esta prueba, a pesar de haber recibido tratamiento previo con fluoxetina. Además, la administración a largo plazo de este compuesto no redujo la hipofagia relacionada a la novedad, ni en los FNDC_{Met/Met} ni en los *knock-out*, mientras que este cambio sí se observó en los Wt.

Los datos que este estudio proporciona apuntan hacia la identificación de un genotipo de “incremento de ansiedad”, el cual no había sido establecido en los estudios en humanos. Sugieren por otra parte, la existencia de un vínculo genético entre el FNDC y la ansiedad, aunque habría que esperar a la reproducción de sus resultados. Sin embargo, el trabajo no deja de tener ciertas limitaciones para poder extrapolar sus resultados al fenómeno de la ansiedad humana. En primer término es claro que lo que los autores generaron no fue un polimorfismo sino más bien una mutación. Por otra parte, sigue siendo dudosa la aplicación de los modelos animales de ansiedad para explicar la ansiedad humana. Los estudios recientes en genética documentan que para que los polimorfismos de un solo nucleótido generen patología debe existir una estrecha interacción entre la genética y los fenómenos ambientales. Como uno de los resultados más claros, se podría pensar que probablemente los humanos heterocigotos para el FNDC tengan una menor respuesta a los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. Finalmente, también sugieren que la modificación de la actividad de este elemento podría ser una posible vía de intervención terapéutica en el futuro.

(Eva Marcela Cárdenas Godínez)

Bibliografía

CHEN ZY, JING D, BATH KG, y cols.: Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behaviour. *Science*, 314: 140-143, 2006.

Cambios en la función cerebral generados por la psicoterapia

■ Desde hace mucho tiempo se reconoce que la psicoterapia puede cambiar las actitudes y las formas de pensar de las personas, así como sus estados emocionales. No obstante, aún se desconoce qué procesos del funcionamiento cerebral son los responsables de estas modificaciones. No es sino hasta recientemente, cuando surge el interés por conocer las bases biológicas que intervienen en el proceso psicoterapéutico y que empiezan a aparecer estudios dirigidos a buscar una solución a estas interrogantes. Las técnicas de neuroimagen, que se han utilizado en sujetos sanos para estudiar los procesos neurales del aprendizaje, se aplican en la actualidad para evaluar los cambios en las funciones cerebrales que ocurren tras las intervenciones psicoterapéuticas. El nivel hasta el que se puede acceder por el momento, es el de la detección de cambios en ciertos sistemas neurales y circuitos. Por lo tanto, un aspecto interesante será identificar diferencias entre las intervenciones farmacológicas y las psicoterapéuticas. También es factible pensar que el avance en este campo facilitará la labor del clínico, quien podrá seleccionar desde el inicio el tratamiento más adecuado para cada paciente, con base en su estado neurológico funcional pre-tratamiento. Una de las técnicas más útiles para evaluar el efecto de los procesos psicoterapéuticos, es la resonancia magnética funcional (RMf), sin embargo, su utilización presupone conocer los correlatos neuronales básicos de ciertos fenómenos psicopatológicos y poder desarrollar técnicas de provocación de síntomas. En este artículo se describen los hallazgos hasta ahora encontrados con estudios que utilizan técnicas de provocación de síntomas. Este procedimiento ha dado frutos particularmente en el estudio de las fobias, del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y del trastorno de estrés posttraumático (TEP). Para completar la revisión, el autor hace finalmente un recuento de los estudios que han generado información con respecto a los cambios que se inducen después de la intervención de diversos tipos de psicoterapia.

En general, la reducción de síntomas es el objetivo primordial de cualquier intervención terapéutica. Por lo tanto, el objetivo primordial de los estudios de imágenes es determinar modificaciones neuro-funcionales que acompañan a la reducción de síntomas. La única forma de determinarlo es por medio de la generación o provocación de la aparición de los síntomas y evaluar en ese momento la imagen funcional de diversas estructuras del cerebro. Esto permite entonces comparar las actividades neurales antes y después de los tratamientos. En relación al TOC, hay al menos dos estudios que demuestran que existe una hiperactividad en el núcleo caudado, en la corteza órbito-frontal y en el tálamo, la que se normaliza después del tratamiento. El decremento de la actividad del caudado se correlacionó de manera particular con el nivel de la mejoría clínica y no se detectaron diferencias entre los sujetos que fueron tratados con fluoxetina y los que recibieron terapia cognitivo-conductual. La reproducción de estos resultados no sólo sería de

interés para determinar aspectos relativos a la clínica, sino también para empezar a conocer las bases neurales de las psicoterapias. El estudio de las fobias simples con la RMf, por otra parte, es particularmente interesante debido a que la provocación de síntomas en estos sujetos es un proceso relativamente directo. Un estudio con este procedimiento mostró que la exagerada actividad de la corteza prefrontal y del giro parahipocámpico, inducida por la presentación de un estímulo aversivo, desapareció después de una intervención de cuatro sesiones con técnicas de exposición. En otro experimento, con pacientes con fobia social, se corroboró que la hiperactividad amigdalal, presente en los pacientes en el momento de someterlos al estímulo aversivo, desapareció cuando fueron tratados tanto con citalopram como con técnicas cognitivo conductuales. Una vez más es interesante comprobar que las dos modalidades de tratamiento modificaron las mismas zonas y estructuras cerebrales, en este caso regiones que forman parte del sistema límbico. Si bien, tanto en el TOC como en las fobias, los resultados son alentadores, no se puede decir lo mismo para los trastornos depresivos. Una de las principales limitaciones en este grupo de trastornos es que las condiciones basales que se han determinado son muy diferentes entre los estudios. Así, mientras que algunos presentan datos de hipoperfusión sanguínea en regiones tales como las anteriores prefrontales, otros trabajos muestran un metabolismo incrementado en las mismas. Sin embargo, en otras regiones parece haber más claridad. Hay al menos un estudio que encuentra que en los ganglios basales derechos se genera un incremento de la actividad neural después del tratamiento exitoso tanto con psicoterapia individual como con el uso de venlafaxina. Una de las explicaciones para comprender resultados tan heterogéneos es que el trastorno depresivo mayor incluye a una gran cantidad de síntomas, lo cual probablemente genera actividad en distintas regiones del cerebro. Es difícil, desde el punto de vista clínico, contar con muestras de pacientes que presenten sintomatología totalmente similar. Otra explicación que se ha dado para comprender las dificultades, es que en este tipo de pacientes se efectúan los estudios en condiciones basales de reposo mientras que en los otros se aplica la técnica de provocación sintomática. Otra de las limitaciones de estos estudios consiste en no tomar en cuenta correcciones para las diferencias en densidad de los tejidos estudiados. De esta manera, un decremento en el flujo cerebral o del metabolismo de la glucosa en ciertas regiones no necesariamente reflejaría una reducción de actividad neuronal, sino que sería consecuencia de un volumen reducido de la materia gris de la zona estudiada. En la actualidad se considera que cualquier estudio que se fundamente en un hipometabolismo de las regiones frontales del cerebro para explicar la sintomatología depresiva y su recuperación por medio de intervenciones terapéuticas, es un modelo simplista debido a las complejidades de estructura de las áreas cortico-corticales y de la participación de las áreas subcorticales en los trastornos del afecto. Sin embargo, hay estudios que demuestran que en los pacientes deprimidos la psicoterapia y la farmacoterapia generan cambios diferentes en la corteza prefrontal: decremento de actividad con la terapia cognitivo-conductual e incremento con paroxetina. Estas dife-

rencias se explican debido a que la intervención psicoterapéutica genera supuestamente un aprendizaje que sirve para reducir las rumiaciones negativas y las asociaciones negativas de memoria (corteza frontal) y al mismo tiempo facilita un incremento en la percepción de estímulos afectivos (estructuras límbicas), lo cual explica las diferencias que se generan por el efecto farmacológico.

¿Cuáles son entonces las bases moleculares de las intervenciones de psicoterapia? Debido a que no se cuenta con estudios de imágenes a nivel molecular, la respuesta a la pregunta tiene que ser indirecta e inferencial. Los hallazgos en los trastornos de ansiedad reflejan que, muy probablemente, las intervenciones modulan la actividad de los sistemas de la serotonina. Para los hallazgos de trastornos afectivos, aún es muy prematuro expresar posibles hipótesis al respecto. Las regiones que muestran una participación directa en los trastornos depresivos son la corteza del cíngulo, los ganglios basales y la corteza prefrontal. Es probable entonces que las psicoterapias ejerzan su efecto modulando la actividad neural de estas mismas regiones. De manera reciente, los estudios de neuroimagen se han dirigido a evaluar los efectos de la aplicación de la neuro-retro-alimentación (*neurofeedback*) en la hipnosis. Esto es debido a que estas técnicas utilizan la modulación directa de la actividad cerebral como vía para reducir los cuadros sintomáticos. Indudablemente, en este terreno pronto podremos encontrar avances que ayuden a entender mejor el complejo problema de los fenómenos psicopatológicos.

(Margarita Horta Carrillo)

Bibliografía

LINDEN DEJ: How psychotherapy changes the brain – the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiat*, 11:528-538, 2006.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Fundador
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación
Dr. Gerhard Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:
Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Elizabeth Cisneros

