

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones de la conectividad funcional de la Default-Mode network en la depresión mayor: una breve mirada a la actividad intrínseca del cerebro

Renzo Lanfranco G.¹

“Enough has now been said to prove the general law of perception, which is this, that whilst part of what we perceive comes through our senses from the object before us, another part (and it may be the larger part) always comes (in Lazarus’s phrase) out of our own head.”
(William James, 1890)¹

Alterations of the functional connectivity of the Default-Mode network in the depression: a brief look at the intrinsic activity of the brain

The discovery of the Default-Mode Network has revolutionized our understanding of brain function, allowing us to explore multiple cognitive processes of an entirely new way. Numerous studies to date have associated neurological diseases and psychiatric disorders to problems in the functional connectivity of this neural network. Among these conditions we find the major depressive disorder. In this paper we present an overview of the Default-Mode Network, in addition to some findings in neurological diseases and psychiatric disorders, focusing finally on the major depressive disorder. Anatomical and functional differences of the network between healthy people and patients with major depression have also been closely associated with negative self-referential processes (ruminations) and emotional processing with a tendency to prefer negative stimuli, to alterations in the connectivity of specific nodes of this neural network, the most relevant: anterior cingulate cortex, posterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex. Recent research has proposed a neurophysiological measure of functional connectivity of the Default-Mode Network as a biomarker of the onset and evolution of major depressive disorder. There is also evidence that this network connectivity tends to return to normal after prolonged treatment with antidepressants. The same is true for treatment with cognitive behavioral therapy. Finally, we discuss the usefulness of neurophysiological research of this network for the development of psychotherapeutic techniques.

Key words: Default network, depressive disorder, neural networks, ruminations.

RESUMEN

El descubrimiento de la Default-Mode Network ha revolucionado la comprensión que tenemos de la función cerebral, permitiéndonos explorar múltiples procesos cognitivos de una manera

Recibido: Agosto de 2011. Aceptado: Septiembre de 2011

¹ Escuela de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

completamente nueva. Numerosos estudios a la fecha han asociado enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos a problemas de la conectividad funcional de esta red neuronal. Entre estas afecciones, encontramos el trastorno depresivo mayor. En este artículo exponemos generalidades de la Default-Mode Network, además de algunos hallazgos en enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos, enfocándonos finalmente en el trastorno depresivo mayor. Existen diferencias anatómicas y funcionales de esta red entre personas sanas y pacientes con depresión mayor. Además, se han asociado estrechamente los procesamientos autorreferenciales negativos (rumiaciones) y el procesamiento emocional con tendencia a preferir estímulos negativos, a alteraciones en la conectividad de nodos específicos de esta red neuronal, siendo los más relevantes: corteza cingulada anterior, corteza cingulada posterior y corteza prefrontal medial. Investigaciones recientes han propuesto la medida neurofisiológica de la conectividad funcional de la Default-Mode Network como biomarcador del inicio y evolución del trastorno depresivo mayor. Además, existe evidencia de que la conectividad de esta red tiende a volver a la normalidad luego del tratamiento prolongado con antidepresivos. Lo mismo ocurre para el tratamiento con terapia cognitivo-conductual. Finalmente, discutimos la utilidad de la investigación neurofisiológica de esta red para el desarrollo de técnicas psicoterapéuticas.

Palabras clave: Default network, trastorno depresivo, redes neuronales, rumiaciones.

Introducción

Durante la última década, el entendimiento que tenemos acerca del cerebro ha cambiado drásticamente gracias al descubrimiento de ciertas regiones específicas cuya actividad disminuye frente a tareas dirigidas atencionalmente². Estas regiones configuran una red de conectividad funcional que ha sido denominada Default-Mode Network³ o red por defecto. Antes del descubrimiento de esta red, primaba la idea de que el cerebro se mantenía activo sólo cuando el sujeto se hallaba en tareas dirigidas externamente. Y que los estados de “no pensar” o de mantener la mirada fija en un punto sin poner atención (i.e. sin carga cognitiva considerable), no generaban ninguna actividad en particular⁴. Sin embargo, numerosos estudios demostraron lo contrario. El cerebro humano en estado de reposo, si bien representa un 2% del total de la masa corporal, consume un 20% de la energía del cuerpo. El incremento metabólico que genera realizar una actividad cognitiva dirigida externamente, en comparación a mantenerse en estado de descanso, es menor: no más de un 5%⁵. Descubrimientos posteriores han asociado ciertas alteraciones en la conectividad de esta red a numerosas afecciones neuropsiquiátricas, como algunos tipos de demencias, trastornos del ánimo, del desarrollo y psicóticos⁶, haciendo relevante su estudio para determinar endofenotipos, biomarcadores e incluso, como lo es en la enfermedad de Alzhe-

imer, pistas claves para entender el origen de la afección⁷.

Este artículo pretende realizar una caracterización básica de lo que actualmente entendemos por Default-Mode Network (DMN). Posteriormente se esbozará brevemente la correlación existente entre ciertos cuadros psiquiátricos relevantes y la conectividad de esta red. Finalmente, con mayor énfasis, se presentarán los principales hallazgos en conectividad de esta red en relación a la depresión mayor y finalizaremos justificando, desde la evidencia existente, por qué es relevante conocer la fisiología de esta red neuronal en relación al trastorno depresivo mayor.

Caracterización de la Default-Mode network

El descubrimiento de la DMN fue prácticamente accidental. La costumbre en neurociencia de comparar condiciones activas (e.g. imaginar, realizar cálculos mentales, reconocimiento visual, etc.) con condiciones pasivas (e.g. no pensar en nada) para luego restar ambas y obtener la actividad neuronal, mediante técnicas como fMRI (i.e. resonancia magnética nuclear funcional) y PET (i.e. tomografía por emisión de positrones), que explicase la función cognitiva en estudio, generó un problema que durante muchos años fue evitado: el problema del *baseline* o actividad basal². Se

descubrió que numerosas regiones del cerebro aumentaban su actividad (siendo esta medida, generalmente, a través de la señal BOLD y cálculo OEF en fMRI) en estado de reposo; y decrecían, al realizar tareas dirigidas externamente. Ello hizo resonancia con lo sospechado por investigadores antiguos que intentaron explicarse por qué el metabolismo del cerebro no decrecía al dejar la mente en descanso⁸.

Sin embargo, no fue hasta el año 2001 en que este problema fue delimitado como corresponde, por Marcus Raichle y su equipo de la Universidad de Washington. Ellos descubrieron, mediante OEF en fMRI (i.e. Oxygen Extraction Fraction) que regiones como la corteza cingulada posterior (CCP), el precuneo y la corteza prefrontal medial (CPFM) cumplían con las características anteriormente mencionadas². Estudios posteriores descubrieron que otras regiones también presentaban una actividad similar, como el córtex prefrontal medial ventral (CPFMv), corteza cingulada anterior ventral (CCA_v), corteza retrosplenial, el lóbulo parietal inferior, corteza temporal lateral, corteza prefrontal medial dorsal (CPFMd) y la formación hipocampal, entre otras⁸.

Estas regiones cerebrales, cuya actividad neuronal se incrementa en estados de descanso, han demostrado estar funcionalmente conectadas entre sí⁹, con una alta correlación de fluctuaciones en términos de organización funcional⁴ y correlación inversa con redes neuronales que suelen activarse en tareas guiadas externamente¹⁰. Sin embargo, la conectividad de esta red varía según la edad, encontrándose poco conectada, segmentadamente, en el rango entre los 7 y 9 años. La fuerza de las correlaciones aumenta a lo largo del desarrollo¹¹. Este dato es de vital importancia si consideramos que la fisiología de esta red se encuentra estrechamente vinculada a actividades mentales como introspección, narrativa interna, evocación de recuerdos autobiográficos y episódicos, teoría de la mente, autoproyección¹²⁻¹⁴, entre otras. Ya que estas actividades, psicoevolutivamente hablando, no se hallan tan desarrolladas en infantes, si comparamos a partir de estudios realizados en adultos.

Default-Mode network y trastornos mentales

Debido a la intrincada relación que posee la

actividad de esta red con funciones cognitivas, las cuales se ven afectadas en numerosos trastornos mentales, un gran número de investigadores se ha dedicado a investigar su fisiología en condiciones como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, esquizofrenia, trastorno por déficit atencional con hiperactividad, autismo, y depresión mayor, entre otros.

Enfermedad de Alzheimer

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, se ha visto una vinculación entre las dificultades de memoria, los cambios en el metabolismo de la glucosa en el cerebro y la atrofia estructural, y la conectividad de la DMN⁷. En efecto, actualmente se habla de la enfermedad de Alzheimer como una disrupción en la DMN producida por la precipitación del péptido β -Amiloide en nodos de alta conectividad de la misma DMN¹⁵. Estos cambios pueden verse acentuados a medida la enfermedad avanza¹⁶, permitiendo realizar evaluaciones clínicas en comparando mediciones presentes con anteriores¹⁷.

Esquizofrenia

En la esquizofrenia paranoide, por otro lado, se ha observado un aumento en la conectividad funcional de la DMN en estados de descanso y, al mismo tiempo, en las redes neuronales que se activan ante tareas dirigidas por externamente, en conjunto a un incremento en las correlaciones inversas entre estos dos tipos de redes¹⁸, lo cual ha sido interpretado como una base neurobiológica para entender la vulnerabilidad que padecen este tipo de pacientes a los pensamientos gatillados por claves ambientales externas, como de los pensamientos que nacen instrospectivamente.

Trastorno por déficit atencional con hiperactividad

Algunos de los hallazgos en el trastorno por déficit atencional con hiperactividad refieren a posibles anormalidades en el control autonómico de regiones como la CCA dorsal bilateral, tálamo bilateral, cerebelo bilateral, ínsula bilateral, entre otras, cuyas actividades se hallarían incrementadas¹⁹. Estos hallazgos, más

otros⁶, como la interacción funcional disminuida entre regiones anteriores y posteriores de la DMN, han sido interpretados como una posible base neurobiológica de los déficits ejecutivos observados en este trastorno. Por ejemplo, la disminución en la homogeneidad regional en circuitos fronto-estriatal-cerebelo, incluyendo giro frontal inferior bilateral, CCA inferior derecha, caudado izquierdo y precuneo izquierdo, entre otras, podría subyacer el atípico antagonismo existente entre redes activadas en tareas dirigidas externamente y la DMN, los déficits en la memoria de trabajo y el rendimiento disminuido en tareas atencionales⁶.

Trastorno del espectro autista

También se ha explorado la conectividad de la DMN en niños que padecen de autismo, encontrándose una disminuida conectividad entre las regiones anteriores y posteriores de la red, la cual se cree se halla vinculada con la capacidad de generar pensamientos autorreferenciales²⁰. Perturbaciones en la conectividad de CPFM, disminución en la conectividad funcional de CCA y CCP en estado de reposo y disminución en la correlación inversa entre redes activadas por tareas atencionales y la DMN podrían subyacer la ausencia de pensamiento autorreferencial e introspectivo, además del procesamiento social y emocional⁶. En efecto, ha sido interpretado que los síntomas claves del autismo podrían explicarse por diferencias en redes frontoparietales las cuales podrían controlar las interacciones entre la DMN y los sistemas neurológicos vinculados a procesos atencionales externos.

Alteraciones de la Default-Mode network en depresión mayor

Actualmente existen numerosos estudios en depresión mayor que han utilizado fMRI midiendo conectividad funcional en estado de reposo. La DMN, entre otras redes neuronales, ha sido variable independiente en estudios clínicos de la esfera anímica; por ejemplo, comparando entre depresión mayor y depresión atenuada con tratamiento farmacológico²¹. Las regiones más estudiadas son: CCA, amígdala, cuerpo estriado, tálamo medial, corteza prefrontal y precuneo, entre otras.

La DMN ve alterada su conectividad en Depresión Mayor: diferencias anatómicas y funcionales entre condiciones clínicas, pre-clínicas y no clínicas

Greicius y cols (2007) fueron los primeros en medir conectividad funcional de DMN en depresión mayor. Basándose en medidas por PET estudiaron posibles anomalías de la DMN en estado de reposo, comparando con controles. Descubrieron en el grupo de pacientes con depresión que ciertas regiones se hallan funcionalmente aumentadas: corteza cingulada subgenual (CCS), tálamo, corteza orbitofrontal y precuneo. Es interesante destacar que la conectividad funcional de CCS correlacionó positivamente con la extensión temporal del episodio depresivo en curso²².

Por otro lado, Anand y cols (2005) descubrieron que los pacientes con depresión no medicada mostraban una conectividad disminuida entre la CCA dorsal y: amígdala, estriado-pálido y tálamo medial. Luego de seis semanas con tratamiento basado en sertralina, la conectividad de la red fue parcialmente restaurada, destacándose la recuperación de la conectividad entre la corteza CCA y el tálamo medial²³.

Sheline y cols (2010) usaron fMRI para investigar alteraciones en estado de reposo en la conectividad funcional en depresión mayor. A diferencia de los estudios anteriores, examinaron tres redes: Default-Mode Network (DMN), Cognitive Control Network (CCN) y Affective Network (AN). Hallaron diferencias significativas entre los coeficientes de correlación promedio al comparar entre individuos con depresión y controles. Los sujetos depresivos, curiosamente, mostraron tener una actividad significativamente aumentada en la corteza prefrontal dorsomedial (CPFDM), región que los autores denominaron "Nexo Dorsal", por la superposición que presenta esta región en las tres redes anteriormente mencionadas. La conectividad de esta región con la corteza prefrontal, CCA, CCP y precuneo se encuentra dramáticamente aumentada en personas con depresión mayor. Los autores, incluso, correlacionaron los valores de conectividad del nexo dorsal con la escala de Hamilton (i.e. Hamilton Depression Rating Scale) encontrando una correlación muy estrecha. Los autores interpretan que este aumento entre el nexo dorsal y la DMN podría relacionarse con los procesos

mentales *centrados en sí mismo* del paciente con depresión, los cuales podrían interferir en el rendimiento de la CCN y la conducta vinculada a tareas externas²⁴.

Bluhm y cols (2009), agregaron una nueva distinción clínica: investigaron la conectividad de la DMN en pacientes con depresión temprana. Definieron esta categoría como el grupo de pacientes que comienzan a buscar tratamiento, antes del uso de medicamentos. Seleccionaron a los sujetos a través de una entrevista clínica estructurada basada en las categorías diagnósticas del DSM-IV, y en el Inventario de Depresión de Beck. Con fMRI ajustaron su búsqueda a rangos de frecuencia entre 0,012 a 0,1 Hz (rango de fluctuaciones esperado en conectividad de DMN), basados en mediciones de regiones de interés (ROI). Su búsqueda se centró en P/CCP (i.e. precuneo y corteza cingulada posterior), basados en la evidencia empírica que sitúa a CCP como uno de los principales ejes de la DMN, con mayor relevancia en términos de conectividad múltiple en dicha red. Entre sus hallazgos, encontramos que sólo los sujetos con depresión presentaron conectividad en la corteza parahipocampal bilateral. Por otro lado, el grupo control presentó gran conectividad con P/CCP y el caudado bilateral comparado a sujetos con depresión. Bluhm y cols (2009) no hallaron gran conectividad entre CPFM, CCA, tálamo y giro parahipocampal²⁵.

Un estudio más reciente, realizado por Wu y cols (2011), pretendió descubrir si existe alguna relación entre la anatomía, la conectividad de DMN y la depresión en la vejez. Con fMRI estudiaron la conectividad de la DMN y carga de volumen de hiperintensidades de sustancia blanca, en adultos mayores con depresión mayor, antes y después de ser tratados con antidepresivos. Encontraron que la carga de hiperintensidades de sustancia blanca fue significativamente elevada en comparación al grupo control. En conectividad, hallaron que los sujetos con depresión antes del tratamiento tenían una conectividad funcional de la DMN significativamente más baja en CCA. Por otro lado, el grupo de adultos mayores con depresión no tratada, antes del tratamiento, mostró una elevada conectividad funcional en la CPFDM y la corteza orbitofrontal. Luego de 12 semanas de farmacoterapia, se observó un aumento significativo de la conectividad en estado de reposo en CCA y CPFDM. Al comparar

este grupo con el control, encontraron una disminución de la activación de CCA, tanto en su sección rostral como dorsal. Además, se halló una correlación inversa entre la conectividad funcional de los individuos con depresión previa al tratamiento y la carga de hiperintensidades de sustancia blanca²⁶. Finalmente, los autores discuten sobre la importancia de CCA como un eje deteriorado en la neuroanatomía funcional de la depresión mayor. Interesantemente, la correlación inversa entre la conectividad de DMN y la carga de hiperintensidades de sustancia blanca podría indicar la existencia de un componente cerebrovascular en la depresión de la adultez tardía, quedando ésta representada en la carga de hiperintensidades de sustancia blanca.

Las alteraciones en la conectividad de la DMN como fundamento neurobiológico de los procesos mentales autorreferenciales depresivos

Una de las características cognitivas más documentadas de la depresión mayor es la presencia de errores sistemáticos en la evaluación cognitiva de la experiencia, la cual suele llevar a interpretaciones desfavorables para el sujeto²⁷. Estos errores cognitivos se ven expresados en conductas recurrentes como rumias depresivas (e.g. reflexionar o pensar con detenimiento pronunciando el ánimo depresivo), las cuales implican un procesamiento muy autorreferenciado²⁸. En la depresión, estos pensamientos suelen enfocarse en aspectos negativos del sujeto, gatillándose a partir afectos negativos. Luego, en el transcurrir del tiempo, estos mismos afectos negativos se ven profundizados por los pensamientos negativos gatillados anteriormente, delineando así un círculo vicioso del procesamiento cognitivo y emocional. Es interesante destacar que aparentemente el curso de estos pensamientos autorreferenciales parece predecir el comienzo de un episodio depresivo, además de la evolución crónica de éste²⁹. Para una excelente revisión de la terapia cognitiva y sus bases neurobiológicas, ver Disner y cols (2011) en *Nature Reviews Neuroscience*²⁷.

Entre los investigadores que han estudiado la relación entre la conectividad de la DMN y la depresión mayor, un gran número ha centrado su trabajo en la actividad cognitiva

autorreferencial del paciente deprimido³⁰. Por ejemplo, uno de los hallazgos más reiterados es la correlación entre la activación de CPFM y la condición autorreferencial³¹. En efecto, el mismo estado de reposo ha sido estrechamente asociado al procesamiento autorreferencial espontáneo³².

Northoff y cols (2006), distinguieron entre CPFM dorsal y ventral en el contexto de las investigaciones en procesamiento autorreferencial²⁸, incluyendo conectividad de estas regiones con estructuras clásicas del procesamiento sensorial, interoceptivo y afectivo. Los autores propusieron que el clúster de subestructuras conectadas en CPFM ventral podría estar involucrado en las representaciones supramodales de objetos mentales a ser autorreferidos; mientras que el clúster dorsal podría estar involucrado en la evaluación de las relaciones entre el self y los objetos a ser autorreferidos, siendo este último de vital importancia para todos los procesamientos autorreferenciales en depresión^{28,30}. Un tercer clúster, que involucra estructuras cerebrales mediales e hipocampo, se plantea como integrador del procesamiento autorreferencial con la memoria autobiográfica³³. Estas distinciones son acorde al marco de trabajo que atribuye procesos cognitivos a regiones dorsales y procesos emocionales a regiones ventrales³⁴. También existen hallazgos que sugieren un sesgo en las estrategias al procesar autorreferentemente. Si bien esto es fácil de notar en el discurso de un paciente con síntomas depresivos desde el enfoque de la terapia cognitiva²⁷, recién fue especulado para la neurobiología del trastorno el año 1997 por Symons y cols, quienes evidenciaron a través de estudios en memoria episódica la existencia de una superioridad de las estrategias de procesamiento autorreferencial (que, además, da prioridad a estímulos negativos) en comparación a otras estrategias de codificación mnésica. A esto le llamaron: *efecto de autorreferencialidad*³⁵. Lo cual encaja muy bien con el modelo cognitivo en psicología clínica y psicoterapia.

Considerando lo anteriormente descrito, y que algunos ejes de la DMN (e.g. CPFM) se hallan involucrados en los procesamientos autorreferenciales del paciente con depresión mayor, Sheline y cols (2009) examinaron el rol de la DMN en la modulación emocional de pacientes con depresión mayor. Se basaron en

los descubrimientos que indican que la DMN se encontraría involucrada en la toma de perspectivas ante deseos, creencias e intenciones de otros, y en la evocación del pasado para realizar planes a futuro. Interpretaron estos hallazgos como parte de una misma categoría: funciones autorreferenciales. Especularon que una falla en esta red podría llevar a una interferencia en el manejo de los estados emocionales internos. Básicamente, a los sujetos experimentales les mostraron imágenes negativas, pidiéndoles que las observaran de forma pasiva; luego les solicitaron que las reevaluaran activamente. Utilizando medidas conductuales, PET y fMRI, determinaron que numerosas áreas de la DMN (e.g. corteza prefrontal ventromedial o CPFVM, CCA, corteza parietal lateral, corteza temporal lateral) fallaban al reducir su actividad. El simple hecho de ver imágenes negativas implicó un gran aumento en otras áreas de la DMN como la amígdala, formación parahipocámpica e hipocampo. Es decir, la conectividad de la DMN podría subyacer la pobre manipulación de contenidos emocionales. En efecto, los autores discuten que posiblemente una falla en la disminución de actividad de la DMN en depresión podría contribuir a los déficits en el control del procesamiento de estímulos afectivos³⁶.

Por otra parte, Hamilton y cols (2011), utilizando cuestionarios (e.g. Ruminative Responses Scale, Beck Depression Inventory II, etc.) correlacionaron los resultados obtenidos en mediciones de rumiación en pacientes con depresión, con medidas de conectividad de DMN y de redes activadas por tareas, las cuales suelen hallarse correlacionadas inversamente. Analizaron la señal BOLD (i.e. Blood Oxygenation Level-Dependent) en fMRI en estado de descanso para ver cuánta dominancia relativa presenta la DMN sobre la red activada por tareas y su asociación con rumiaciones adaptativas y desadaptativas. Al respecto, también analizaron las respuestas de la corteza insular frontal derecha. Los investigadores teorizaron que en individuos con depresión la DMN presentaría una dominancia aumentada, la cual podría estar asociada a elevados niveles de rumiación desadaptativa y niveles disminuidos de rumiación adaptativa.

Entre sus hallazgos figura que los aumentos en la actividad de DMN en personas con depresión subyacería estas rumiaciones, como

ya se mencionó. Por otro lado, los pacientes con depresión mayor activan más la corteza insular frontal derecha, encontrándose que ésta tendría un rol importante en la realización de los cambios entre dominancia de DMN y dominancia de red activada por tareas. Los autores sospechan que la DMN subyace la representación de información autorreferencial negativa, y que la corteza insular frontal derecha iniciaría una adaptación de compromiso con los recursos de la red activada por tareas³⁷.

Otro estudio interesante al respecto fue conducido por Yoshimura y cols (2010), quienes presentaron a pacientes con depresión mayor palabras que describían rasgos de personalidad positivos y negativos. Los pacientes tenían que enjuiciar estas palabras, como: autorreferidas, referidas al primer ministro de Japón, y una tarea de control semántico. En comparación al grupo control, los pacientes tuvieron una tendencia marcada a juzgar los rasgos de personalidad negativos como autorreferidos, mientras que los controles tuvieron una tendencia a juzgar los rasgos positivos como autorreferidos. Con fMRI determinaron que la activación de CCA subgenual y CPFM fue positivamente mucho más marcada en los pacientes durante el procesamiento autorreferencial para los rasgos negativos³⁸.

Otros estudios, inspirados en algunas de las investigaciones anteriormente expuestas, se plantearon determinar si estos correlatos en el funcionamiento cognitivo del paciente con depresión mayor se modificaban a lo largo de un tratamiento médico. Miskowiak y cols (2007) demostraron, por ejemplo, que la activación de CPFM durante el procesamiento autorreferencial no se veía afectado por una dosis única de un antidepresivo, ni por el tratamiento farmacológico breve³⁹. Sin embargo, como se mencionó en la sección anterior, el tratamiento farmacológico (sertralina) ha demostrado generar cambios en la conectividad de DMN en rangos de tiempo mayor²³. Otros estudios sugieren lo mismo, en una condición de terapia farmacológica con antidepresivos y disminución en la activación medida con fMRI (o metabolismo de la glucosa) en CPFVM y dorsolateral⁴⁰. Por otro lado, existe evidencia de que la terapia cognitivo-conductual podría estar asociada con una actividad disminuida en CPFM dorsal durante el procesamiento autorreferencial³⁰. Lemogne y cols (2011), en este

sentido, acaban de descubrir que la misma actividad de CPFM (tanto dorsal como ventral) se encuentra correlacionada con el resultado del Inventario de Temperamento y Carácter, el cual mide el rasgo asociado a preocupación excesiva, pesimismo, timidez, miedo constante y recurrente, facilidad para fatigarse, etc. Es interesante destacar que en este estudio, los resultados sugieren que CPFM dorsal tendría un rol primordial en la afectividad negativa, permitiendo teorizar que se encontraría involucrado con la atención aumentada a estímulos negativos con focalización en el self⁴¹. Otros investigadores han estudiado regiones de la DMN en pacientes con depresión mayor, pero evaluando el procesamiento emocional de éstos y su correlación con el funcionamiento (con fMRI y señal BOLD) de regiones cerebrales mediales (e.g. CCA, CPFM ventral, CCP dorsal) descubriendo que los pacientes con depresión mayor podrían perder la capacidad para modular sus propias emociones negativas. Estas características, medidas como respuestas BOLD negativas, correlacionan también con los índices negativos de desesperanza, más otros síntomas más severos⁴².

Discusión

Sin duda, el descubrimiento de la Default-Mode Network ha significado una de las más destacables revoluciones en el entendimiento del cerebro. Develar los misterios de la actividad intrínseca del cerebro no sólo nos permite entender qué hay detrás de su actividad metabólica basal, sino también nos brinda nuevas luces para entender condiciones neuropsiquiátricas y funciones psicológicas⁸.

En el caso de la depresión mayor, la importancia de contar con estudios que encuentran correlaciones entre la conectividad de la DMN (con especificidad de nodos y segmentos) permite desarrollar nuevas técnicas diagnósticas sensibles tanto al curso de la enfermedad como a su evolución ante un tratamiento⁶. Ello nos presenta numerosos beneficios potenciales: desarrollar métodos de evaluación alternativos al reporte fenomenológico, las entrevistas estructuradas y las escalas, aumentando, además, el conocimiento que tenemos acerca de la neurobiología del trastorno. Si bien son sólo correlatos y no nos permiten establecer rela-

ciones causales, sí admiten objetivar posibles endofenotipos. Sin embargo, aún se requiere más investigación al respecto.

Otro beneficio es la posibilidad de contar con nuevas variables a contrastar. Por ejemplo, la relación volumen de estructuras de sustancia blanca, conectividad de la DMN y depresión en la vejez²⁶ nos entrega una posibilidad para entender esta variante de la depresión mayor definida en función del rango etario, la cual posee diferencias clínicas al ser comparada con la depresión mayor de la adultez.

Sin embargo, estimamos que los hallazgos más relevantes en la conectividad de la DMN asociada a depresión mayor se asocian a los procesos autorreferenciales vistos en estos pacientes. Entender el origen de las rumiaciones negativas y recurrentes de los mismos permite comenzar a comprender neurobiológicamente patrones cognitivos internos, los cuales se hallan descritos desde hace muchos años por la terapia cognitiva²⁷. En este sentido, los estudios del modo por defecto de la función cerebral, plasmados en la conectividad de la DMN, nos entregan la llave de una puerta que hasta hace no menos de 10 años se encontraba cerrada. Por ejemplo, entender cómo ciertos procesos psicológicos (e.g. pensamientos autorreferenciales con preferencia por los estímulos negativos) son modulados en el trastorno depresivo^{30,37}, implicando procesamiento afectivo^{31,34,38,40-42}, y cómo estas regiones cerebrales (e.g. CCA, CCP, CPFM, etc.) y su red conectora (i.e. DMN) se ven alteradas por fármacos antidepresivos²³ y psicoterapia³⁰, nos brinda un área de estudio en la neurociencia cognitiva que permite integrar la comprensión científica de la psicología experimental (y prácticas no científicas pero sí estadísticamente eficaces, como la psicoterapia) con la práctica clínica de la psiquiatría. Distinciones neurofisiológicas como la presentada por Andrews-Hanna y cols (2010), la cual separa entre un subsistema de la DMN compuesta por el lóbulo temporal medial, CPFVM, corteza retrosplenial e hipocampo (activado cuando los sujetos se imaginan a sí mismos en el futuro), y un segundo subsistema compuesto por CPFDM, la corteza temporal lateral y otras regiones (activado cuando los sujetos piensan acerca de sus estados mentales presentes)⁴³ permiten entender con mayor acuidad la función cere-

bral autorreferencial del paciente con depresión mayor. En efecto, estas distinciones nos pueden permitir a futuro comprender con mayor detalle funciones asociadas a la DMN difíciles de operacionalizar científicamente, como la introspección y la planificación mental. Algunos autores, como Buckner y cols (2008) especulan que estos subsistemas podrían vincular las reminiscencias como fuentes para derivar las expectativas acerca del futuro⁸. En vista de los estudios expuestos en el presente artículo, no es trivial pensar que una alteración en esta red pudiese ser un fundamento para entender las rumiaciones depresivas, definiendo éstas como focalizaciones pasivas y repetitivas en los síntomas depresivos y sus posibles causas y consecuencias²⁹. Si recordamos que el aumento en las rumiaciones es considerado como un signo predictivo de la aparición y curso de episodios depresivos de mayor gravedad, además de mal pronóstico²⁹, podemos vislumbrar un posible nuevo biomarcador neurofisiológico de la aparición y curso de la depresión mayor⁴⁴. Y, en el mismo sentido, encontrar criterios comprensivos para elegir estrategias específicas en psicoterapia. Por ejemplo, Ma y cols (2004), descubrieron que entrenar pacientes con depresión mayor para desarrollar la predisposición a no enfocar sus pensamientos, sentimientos y sensaciones físicas en sí mismos, eliminando el componente evaluativo de las mismas, puede tener efectos benéficos a nivel cognitivo y clínico⁴⁵, previniendo las recaídas⁴⁶. En este sentido, *Mindfulness*, que busca focalizar la atención consciente en el acto presente sin emitir juicios ni evaluaciones sobre lo que se recibe en la conciencia, ha demostrado ser una técnica efectiva para tratar las rumiaciones negativas en depresión mayor^{29,45}. Otras técnicas con un fuerte sustrato fenomenológico, como la hipnosis clínica⁴⁷ y la meditación⁴⁸, independiente de la explicación teórica psicológica que la subyaga, podrían ser buenos candidatos eficaces para intervenir en los procesos autorreferenciales de la depresión mayor.

Nuevas investigaciones podrían ayudar a dilucidar aspectos más intrínsecos y misteriosos del self en depresión mayor, como lo son las estructuras y organizaciones de personalidad vulnerables a padecer de depresión y la famosa pero psicobiológicamente incomprendida depresión endógena.

Referencias

- 1.- James W. The principles of psychology. Henry Holt & Company, New York 1890
- 2.- Raichle M, MacLeod AM, Snyder A, Powers W, Gusnard D, Shulman G. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 676-682
- 3.- Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad USA* 2003; 100: 253-258
- 4.- Raichle M, Snyder A. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage* 2007; 37: 1083-1090
- 5.- Fox M, Raichle M. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 700-711
- 6.- Broyd S, Demanuele C, Debener S, Helps S, James C, Sonuga-Barke E. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 279-296
- 7.- Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts S, *et al.* Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2011; doi:10.1016/j.bbadis.2011.07.008 (In Press)
- 8.- Buckner R, Andrews-Hanna J, Schacter D. The brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124: 1-38
- 9.- Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 253-258
- 10.- Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9673-9678
- 11.- Fair D, Cohen A, Dosenbach N, Church J, Miezin F, Barch D, *et al.* The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad USA* 2008; 105: 4028-4032
- 12.- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle M. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98: 4259-4264
- 13.- Buckner R, Carroll D. Self-projection and the brain. *Trends Cognit Sci* 2007; 11: 49-57
- 14.- Flavell JH. Cognitive development: Children's knowledge about the mind. *Annu Rev Psychol* 1999; 50: 21-45
- 15.- Buckner R, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen F, Liu H, Hedden T, *et al.* Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009; 29: 1860-1873
- 16.- Zhang H, Wang S, Liu B, Ma Z, Yang M, Zhang Z, *et al.* Resting brain connectivity: Changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010; 256: 598-606
- 17.- Damoiseaux J, Prater K, Miller B, Greicius M. Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.024 (In Press)
- 18.- Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, *et al.* Functional desintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*; 97: 194-205
- 19.- Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He YL, Meng Sui M, *et al.* Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 400; 39-43
- 20.- Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci USA* 103; 8275-8280
- 21.- Zhang D, Raichle M. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 15-28
- 22.- Greicius M, Flores B, Menon V, Glover G, Solvason H, Kenna H, *et al.* Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 429-437
- 23.- Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, *et al.* Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1079-1088
- 24.- Sheline Y, Price J, Yan Z, Mintun M. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11020-11025
- 25.- Bluhm R, Williamson P, Lanius R, Théberge J, Densmore M, Bartha R, *et al.* Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. *Jpn J Psychiatry Neurol* 2009; 63: 754-761
- 26.- Wu M, Andreescu C, Butters M, Tamburo R. Default-mode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Res* 2011; doi:10.1016/j.psychres.2011.04.003
- 27.- Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 467-477
- 28.- Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain: a metaanalysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 2006; 31: 440-457
- 29.- Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci* 2008; 3: 400-424
- 30.- Lemogne C, Delaveau P, Freton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Disor* 2010; doi:10.1016/j.jad.2010.11.034
- 31.- Grimm S, Boesiger EJ, Shuepbach D, Hell, S, Boeker H, Northhoff G. Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2617-2627
- 32.- D'Argembeau A, Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Del Fiore G, Degueldre C, *et al.* Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 2005; 25: 616-624
- 33.- Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy behavioural correlates. *Brain* 2006; 129: 564-583
- 34.- Steele JD, Lawrie SM. Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: a stereotactic meta-analysis. *Neuroimage* 2004; 21: 868-875

- 35.- Symons CS, Johnson BT. The self-reference effect in memory: a meta-analysis. *Psychol Bull* 1997; 121: 371-394
- 36.- Sheline Y, Barch D, Price J, Rundle M, Vaishnavi N, Snyder A, *et al.* The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1942-1947
- 37.- Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 327-333
- 38.- Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Ueda K, Suzuki SI, *et al.* Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord* 2010; 122: 76-85
- 39.- Miskowiak K, Papadatou-Pastou M, Cowen PJ, Goodwin GM, Norbury R, Harmer CJ. Single dose antidepressant administration modulates the neural processing of self-referent personality trait words. *Neuroimage* 2007; 37: 904-911
- 40.- Robertson B, Wang L, Diaz MT, Aiello M, Gersing K, Beyer J, *et al.* Effect of bupropion extended release on negative emotion processing in major depressive disorder: a pilot functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 261-267
- 41.- Lemogne C, Gorwood P, Bergouignan L, Pélissolo A, Lehericy S, Fossati P. Negative affectivity, self-referential processing and the cortical midline structures. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6: 426-433
- 42.- Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Bermpohl F, Walter M, *et al.* Altered negative BOLD responses in the Default-Mode Network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 932-943
- 43.- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010; 65: 550-562
- 44.- Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 183-206
- 45.- Watkins E, Teasdale JD. Adaptive and maladaptive self-focus in depression. *J Affect Disord* 2004; 82: 253-258
- 46.- Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 31-40
- 47.- Lanfranco R. Hipnosis clínica y psicoterapia: una propuesta integrativa para el tratamiento de la depresión unipolar. *Trast Ánimo* 2010; 6: 37-48
- 48.- Ramel W, Goldin PR, Carmona PE, McQuaid JR. The effects of mindfulness meditation on cognitive processes and affect in patients with past depression. *Cog Therapy Res* 2004; 28: 433-455