



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Silva, Jaime R.

Asimetrías funcionales frontales en el trastorno depresivo mayor

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 43, núm. 4, diciembre, 2005, pp. 305-313

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527700005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Asimetrías funcionales frontales en el trastorno depresivo mayor

Functional frontal asymmetries in the depressive major disorder

Jaime R. Silva

Introduction: The functional asymmetries of prefrontal cortex are relevant predictor parameters of affective style. Consequently, diverse affective disorders are related to individual differences in such index. In this context, major depressive disorder can be characterized as abnormal patterns of left prefrontal cortex activation. **Materials and methods:** Based on relevant experimental data, we present the rationale of a major depressive disorder model, where functional aspect of cerebral cortex are emphasized. **Conclusion:** Depression diagnosis as well as treatment depends on satisfactory notions of its etiology. Given the depressive patient's heterogeneity and the multiple psychophysiologies' factors associated with the disease, we suggest a research strategy that takes into account objective manifestation in order to guiding new diagnosis methods.

Key words: Major Depressive Disorder, Functional Brain Asymmetries, Prefrontal Cortex.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(4): 305-313

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una condición médica que incluye anormalidades del afecto y del ánimo, de las funciones vegetativas, cognitivas y de la actividad psicomotora⁽¹⁾. Esta enfermedad representa uno de los problemas de salud más importantes de la población, ocupando el segundo lugar entre las causas de Años de Vida Perdidos por Discapacidad o Muerte Prematura (AVISA)⁽²⁻³⁾. Su prevalencia en Chile, considerando mujeres y hombres, es de 9%⁽⁴⁾, siendo así uno de los problemas psiquiátricos más comunes. Se estima que la depresión

representa un costo anual para la nación de 124 mil millones de pesos⁽²⁾. A pesar de esta evidencia insoslayable, existe un alto número de personas con TDM que no recibe un diagnóstico ni un tratamiento apropiado⁽¹⁾.

Las teorías que la etiología del TDM, a diferencia de los estudios del impacto en la población, han sido controvertidas. Se han propuesto desde explicaciones centradas exclusivamente en las características de las contingencias de estímulos ambientales⁽⁵⁾ hasta otras focalizadas en la genética⁽⁶⁾. La evidencia a favor de diferentes perspectivas ha tornado confuso el panorama respecto del origen y causa del TDM. Esto ha favorecido

Recibido: agosto 2005

Aceptado: septiembre 2005

Laboratorio de Neurociencia Afectiva y Psicopatología, Facultad de Psicología. Universidad Mayor, Temuco.

El autor no refiere posibles conflictos de interes

la emergencia de grupos de investigación interesados por develar la participación de "factores" que, en su interacción, aumentan las posibilidades de aparición de la enfermedad.

El debate respecto de la etiología del TDM ha generado un creciente interés en los investigadores y clínicos preocupados del trastorno⁽⁷⁾. En una revisión reciente Silva⁽¹⁾ sostiene que "los criterios que empleamos actualmente para diagnosticar el trastorno depresivo mayor, tales como los del DSM-IV, representan un consenso acerca de los signos y síntomas más importantes de la enfermedad depresiva y en cierta medida son arbitrarios. Los individuos afectados muestran una amplia variación en los signos y síntomas que presentan. La diversidad de las manifestaciones clínicas sugiere que no existe una etiología asociada con una localización cerebral única, con un tipo de lesión o con un sistema neuroquímico único". En este sentido, el TDM podría representar una manifestación superficial (con ciertos aspectos comunes) de trastornos de orígenes diferentes⁽⁸⁾. Si se considera que las múltiples formas de tratamiento dependen de las consideraciones etiológicas y de las definiciones diagnósticas tradicionales, entonces el problema aquí planteado no es trivial.

Dado este panorama, se ha propuesto elaborar estrategias de investigación que consideren marcadores objetivos del TDM, que a partir de ello se vayan delimitando las características o perfiles asociados a éstos, de tal modo de configurar "tipos" de TDM más uniformes, y por lo tanto, más abordables científica y clínicamente.

En tal espíritu, el siguiente artículo presenta las bases conceptuales de un programa de investigación que aborda el TDM desde la perspectiva de la neurociencia afectiva, centrándose el análisis en los aspectos funcionales de la corteza cerebral. Bajo este marco se espera desarrollar una aproximación que considere el problema del diagnóstico y etiología del trastorno.

Neurociencia Afectiva y estilo afectivo

La Neurociencia Afectiva aborda los sustratos cerebrales de la respuesta emocional, valiéndose

de métodos y técnicas de diversas áreas científicas afines (neurobiología, neurociencia cognitiva, psicobiología, psicología, etc)⁽⁹⁾. En ese contexto, se ha definido como "estilo afectivo" al rango de diferencias individuales en los múltiples componentes de las disposiciones anímicas y la respuesta emocional. Se incluyen bajo este término, por ejemplo, el nivel emocional característico de un sujeto, su reactividad afectiva y sus estrategias de regulación emocional⁽¹⁰⁾.

Los estudios de laboratorio han revelado que la corteza prefrontal está implicada en la conformación de diferentes patrones de comportamiento de los parámetros descritos. En efecto, se ha demostrado en adultos e infantes que un nivel tónico extremadamente activo de la corteza prefrontal se asocia a diferencias sistemáticas en el estilo afectivo⁽¹¹⁾. Específicamente, el modelo de la aproximación-evitación⁽¹⁰⁾, sostiene que la activación tónica de la corteza prefrontal izquierda se acompaña de motivación apetitiva, alta sensibilidad al refuerzo positivo y alto contacto con las características del entorno que son reforzantes. En contraposición, la actividad frontal derecha se asocia a tendencias defensivas y evitación de estímulos potencialmente amenazantes (incluyendo la novedad). Davidson⁽¹²⁾ ha sido enfático en subrayar que las asimetrías cerebrales funcionales deben ser entendidas dentro de un *modelo de diátesis*, esto es que la asimetría frontal no es suficiente para causar estados emocionales específicos sino que predisponen a responder, bajo condiciones apropiadas, de un modo u otro. Por otro lado, existe evidencia de que la disposición tónica de la corteza prefrontal surge primordialmente por influencia genética sobre la conformación temprana del sistema nervioso⁽¹³⁾. Si bien la arquitectura de la corteza prefrontal se modifica considerablemente producto de experiencias tempranas, tal y como ha mostrado elegantemente, en un modelo animal, el grupo de investigación chileno dirigido por Rodrigo Pascual⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, su activación basal parece estar especificada en parte por variables ajenas a la experiencia. De hecho las asimetrías corticales moduladas por la aproximación-evitación se ha observado

en neonatos de 48 horas, aunque no en una región particular sino que en el hemisferio completo, sugiriendo una influencia genética en este patrón de activación⁽¹⁶⁾.

Asimetrías funcionales frontales asociadas a los sistemas motivacionales: aspectos funcionales del modelo de aproximación-evitación

Es importante explicitar el estado de concepción en torno al correlato funcional de las asimetrías frontales. Se describirá en detalle el modelo de aproximación evitación (de ahora en adelante el MAE) y las implicancias funcionales de éste. Para desarrollar esta concepción, según Tomarken y Keener⁽¹⁷⁾, se debe considerar en primer lugar la función ampliamente descrita, atribuida a la corteza prefrontal: la organización temporal del comportamiento dirigido a metas⁽¹⁸⁾. Esta habilidad permitiría unir temporalmente la ocurrencia del estímulo con la respuesta a tal evento y programar/ejecutar secuencias de conductas dirigidas a metas a pesar de los eventuales cambios en la saliencia del estímulo. Dos subprocessos, parcialmente independientes, permitirían la ocurrencia de tal función, un componente prospectivo y uno retrospectivo. El primero de ellos estaría "orientado al futuro", en la medida que participa de la generación de planes de acción y la anticipación de eventos. El otro componente, es de naturaleza retrospectiva toda vez que sustenta la mantención del estímulo, tarea, o contexto en la memoria de trabajo. Los componentes descritos permiten la supresión de interferencia proveniente de estímulos competitivos o de tendencias de respuesta prepotentes al tiempo que facilitan el cambio de estrategias frente a la retroalimentación del comportamiento.

Debido a su participación en los sistemas motivacionales, el MAE postula que el papel de la corteza prefrontal es la mantención de la continuidad temporal de la motivación de aproximación y evitación, la supresión de motivos competitivos y el cambio de prioridades motivacionales. Así, para cada uno de tales sistemas, la corteza prefrontal facilitaría la continuidad tem-

poral a través de los procesos prospectivos, retrospectivos e inhibitorios. Además de ello, el MAE propone que los sistemas motivacionales, al estar parcialmente lateralizados, permiten la supresión de la interferencia entre estados motivacionales de valencia opuesta. En otras palabras, así como la inhibición modula a la aproximación, esta última también inhibiría la primera. De este modo, las asimetrías de la corteza prefrontal reflejaría diferencias en la representación prospectiva y/o retrospectiva en curso o las predisposiciones a elaborar dichas representaciones. Consiguientemente, los aspectos motivacionales que subyacen a los procesos de supresión de la interferencia y flexibilidad en el establecimiento de estrategias conductuales, estarían también lateralizados. Por ejemplo, una hiperactivación tónica de la corteza prefrontal derecha se asociaría con un estado de facilitación de la generación de planes de acción y anticipación de eventos o estímulos ligados a la evitación conductual y por lo tanto generadores de emociones de tal clase (por ejemplo, ansiedad, miedo, angustia). Del mismo modo, y de relevancia para nuestro análisis del TDM, una hipoactivación de la corteza prefrontal izquierda se asociaría a una dificultad en desarrollar representaciones y planes que anticipan reforzamiento positivo y por ello darían lugar a estados de ánimo de tristeza.

Alteraciones del comportamiento emocional y asimetrías frontales

Evidencia empírica múltiple confirma los postulados del MAE, tanto en poblaciones de sujetos normales como en sujetos con alteraciones psicopatológicas. Davidson, et al⁽¹⁹⁾ en un grupo de fóbicos sociales encontró una actividad anormal en zonas corticales derechas cuando se inducía ansiedad de anticipación. Esto implica que un fóbico social tiene un sistema de evitación conductual significativamente más responsive frente al enfrentamiento social. Por otro lado, nuestro grupo de investigación⁽²⁰⁾, realizó un estudio en dietantes crónicos, es decir sujetos que continuamente limitan su alimentación por miedo a ganar

peso. Dichas personas muestran un patrón alterado de alimentación en ciertas circunstancias (sobrealimentación), especialmente cuando experimentan ansiedad⁽²¹⁾. Nuestros resultados mostraron que había una relación significativa entre los niveles de restricción alimenticia y las medidas de asimetrías de activación de la corteza prefrontal. Específicamente los dietantes crónicos mostraban marcadas asimetrías de la corteza prefrontal derecha, caracterizada por una hiperactivación de la corteza prefrontal derecha. Estos datos muestran que tales individuos poseen una predisposición biológica a experimentar ansiedad y a tener dificultades en regular las emociones negativas. Así mismo, tal como se revisará en un apartado independiente (ver más abajo), en pacientes con TDM existe evidencia contundente de la existencia de asimetrías frontales derechas de la corteza prefrontal⁽⁷⁾. Sin embargo, a diferencia de los fóbicos sociales o dietantes crónicos, el patrón anormal de actividad tónica derecha se caracteriza principalmente por una hipoactivación de la corteza prefrontal izquierda (nota: una asimetría derecha, al ser una medida relativa de activación de hemisferios, puede generarse mediante dos patrones: una hiperactivación de la corteza prefrontal derecha o por una hipoactivación de la corteza prefrontal izquierda).

Estudios centrados en los ingredientes básicos de las emociones han mostrado una relación entre éstos y la activación tónica cortical⁽⁹⁻¹²⁾. Por ejemplo, el tiempo que toma recuperarse de un afecto negativo está asociado a las diferencias en las asimetrías prefrontales, donde los sujetos con asimetrías derechas tienen mayor dificultad en terminar con una emoción negativa una vez que ha comenzado⁽²²⁾. Este punto es central para el desarrollo de patologías asociadas a la desregulación de los afectos como la depresión.

En suma, existe un considerable cuerpo de evidencia científica que muestra que los niveles de asimetría funcional de la corteza prefrontal tiene una fuerte influencia en el estilo afectivo humano, que sus variaciones predisponen al surgimiento de distintos trastornos afectivos y/o alteracio-

nes del comportamiento, y que dicho efecto se observa en distintos momentos del ciclo vital. Las asimetrías frontales representan así un marcador biológico de resiliencia, que en ciertos patrones (especialmente asimetrías frontales derecha) indican una predisposición a padecer distintas alteraciones del comportamiento. Además, en el nivel de procesamiento afectivo más básico se observan variaciones individuales en los parámetros emocionales dependientes aquellas diferencias en la activación tónica. A continuación se focalizará el análisis en la población de interés (TDM) detallando la evidencia que sustenta la formulación aquí presentada.

Asimetrías funcionales frontales; el caso de la Depresión

Existe evidencia múltiple de la existencia de patrones anormales de activación frontal en pacientes con TDM. De hecho, tal como afirma Pizzagalli et al⁽²³⁾ “el hallazgo más frecuente de disfunción de una región cerebral en el TDM es la corteza prefrontal”. Más aun, a través de tecnologías de medición de función cerebral heterogéneas (electroencefalografía -EEG-, mediciones de flujo sanguíneo y estudios de metabolismo de glucosa), se han develado datos convergentes en torno a los patrones de activación frontal en esta patología. Los hallazgos fundamentales en este sentido pueden plantearse del siguiente modo; el TDM se ha asociado principalmente a una disminución de la activación tónica de la corteza prefrontal dorsolateral y a un aumento de la activación tónica de la corteza prefrontal ventromedial⁽²⁴⁾.

Los estudios en depresivos utilizando EEG han reportando numerosas veces la existencia de un patrón anormal de actividad asimétrica en las regiones frontales debido a una hiperactividad en la región frontal derecha y/o una hipoactividad de la región frontal izquierda. Este último patrón será el foco de nuestro análisis

Los estudio seminales de Henriques y Davidson⁽²⁵⁻²⁶⁾, replicado en numerosas ocasiones, mostró que los sujetos diagnosticados con TDM mostraban patrones de asimetría derecha pro-

ducto de una actividad anormalmente disminuida en regiones de la corteza prefrontal izquierda (recuérdese que el índice de asimetría cerebral es una medida relativa por lo que un tipo de asimetría puede resultar de distintas combinaciones de diferencias entre actividad hemisférica. Una asimetría derecha puede resultar de una hiperactivación de la corteza prefrontal derecha o por una hipoactivación de la izquierda). En acuerdo con la perspectiva de diátesis, este patrón de actividad cerebral no implicaría necesariamente la presencia del TDM, sino que es una predisposición a padecerlo. En efecto, Henriques y Davidson⁽²⁵⁾ develaron que los pacientes con TDM mostraban el patrón de activación asimétrico aun cuando los síntomas de la enfermedad habían remitido.

Durante la década que siguió a los hallazgos iniciales numerosos estudios han confirmado y reforzado esta perspectiva. Gotlib, Ranganath y Rosenfeld⁽²⁷⁾ replicaron independientemente las investigaciones iniciales en una muestra de 29 pacientes con TDM mostrando que la activación disminuida en regiones prefrontales izquierdas estaba fuertemente asociada con la vulnerabilidad al TDM. Del mismo modo, otros investigadores han obtenido resultados comparables utilizando esta aproximación⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Los estudios de EEG han sido complementados con otros cuyas tecnologías poseen mejor resolución espacial. Por ejemplo, Martinot et al⁽³¹⁾ y Bench et al⁽³²⁾ utilizando tomografía por emisión de positrones encontraron en sujetos clínicamente depresivos una activación disminuida de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en comparaciones con controles normales. Datos más recientes, como los de Passero, Nardini y Battistini⁽³³⁾ confirman esta asociación. En Chile y mediante NeuroSPECT, Mena, Prado Mate y Correa⁽³⁴⁾ encontraron hipoperfusión basal frontal izquierda en pacientes con TDM, específicamente en la zona orbitofrontal.

En niños e infantes con alto riesgo de padecer TDM existen datos congruentes con los encontrados en adultos. Varios estudios han obtenido patrones de asimetría en niños de madres depre-

sivas, mostrando éstos las mismas características de hipoactivación prefrontal izquierda⁽³⁵⁾. Es interesante que la actividad disminuida de la corteza prefrontal izquierda se ha asociado además a una disminución en los afectos positivos e incremento de la afectividad negativa durante la interacción de dichos infantes con sus madres depresivas⁽³⁶⁾. Además, la hipoactivación prefrontal izquierda hallada en adolescentes tempranos en riesgo de depresión, indicaría una continuidad en la predisposición que ya estuvo presente en la infancia⁽³⁷⁾.

En suma los datos de diversos grupos de investigación convergen en la hipoactivación de la corteza prefrontal izquierda en el TDM. Los datos de EEG arrojan asimetrías derechas de activación (producto de la hipoactivación izquierda) situando la mayor parte de los estudios el origen en la corteza dorsolateral aunque hay otros como el de Mena et al⁽³⁴⁾, que lo sitúan en la porción orbitofrontal. Este marcador de vulnerabilidad estaría además presente en niños y adolescentes de alto riesgo a padecer depresión.

Existen ciertas variaciones, y muchas veces contradicciones con los hallazgos hasta aquí descritos. De importancia para nuestro argumento es la existencia de ciertas variantes en los patrones de hipoactivación prefrontal izquierda. Esto ha sido explicado por algunos como reflejo de la enorme heterogeneidad del paciente depresivo⁽²³⁾ y/o la deficiencia de los sistemas diagnósticos tradicionales⁽⁸⁾. Davidson et al^(8, 24) sostienen que las diferencias en marcadores psicofisiológicos puede no reflejarse en la estructura conceptual y analítica que dan forma a la nosología psiquiátrica. En otras palabras, de la investigación del componente cortical de la depresión se puede suponer la existencia de subtipos de depresión que no han sido aun conceptuados como tales en las clasificaciones diagnósticas actuales. Además proponen como estrategia ir desarrollando categorías diagnósticas que aprovechen el estado de conocimiento de la neurofisiología de los desórdenes psiquiátricos como una forma de ir elaborando modos más exactos de diagnóstico clínico.

Hipoactivación prefrontal izquierda en el TDM: La perspectiva del modelo de aproximación-evitación

Desde el punto de vista funcional, en acuerdo con el MAE, se ha descrito este patrón de asimetría como un reflejo de un sistema de aproximación poco responsivo. Este sistema, participa de la conducta apetitiva dirigida a metas, siendo en parte responsable de la sensibilidad al reforzamiento positivo. Los estudios neurocientíficos han relacionado a la corteza prefrontal izquierda con este sistema. Por ejemplo, en una investigación reciente⁽³⁸⁾, los participantes realizaron tareas de memoria verbal bajo condiciones de reforzamiento positivo y castigo. A través de técnicas de localización de fuente, se reveló que las regiones prefrontales dorsolateral izquierda y ventromedial izquierda respondían significativamente a las señales de reforzamiento. Más aun, la actividad tónica de la corteza prefrontal izquierda explicaba el 54,8% de la varianza de la reactividad de dichas áreas al refuerzo. Así, la localización de la respuesta cerebral cortical al refuerzo corresponde a la corteza prefrontal izquierda y las asimetrías en esa dirección explican en gran parte el grado de respuesta que dichas áreas alcanzan.

En congruencia con el punto de vista hasta aquí revisado, Henriques y Davidson⁽⁷⁾ encontraron precisamente que los pacientes depresivos, con una hipoactivación de la corteza prefrontal, presentaban una responsividad disminuida al refuerzo.

Según el MAE⁽¹⁷⁾, los sujetos con TDM o riesgo a padecerlo pueden ser caracterizados por una *mantenimiento de largo plazo aumentada (continuidad temporal) de respuestas de evitación/alejamiento ante estímulos estresores o de las emociones negativas inducidas por éstos*. Complementariamente, dichos individuos muestran *déficit en* a) la habilidad de mantener la continuidad temporal de la motivación de aproximación o los afectos positivos en respuesta a estímulos apetitivos; b) la habilidad de proteger la motivación de aproximación de los efectos de la interferencia de los motivos de evitación o las emociones negativas asociadas; c) el acceso a procesos auto-reguladores que puedan promover la modifica-

ción de prioridades desde aquellas relacionadas a la motivación de evitación/alejamiento y sus emociones asociadas, hacia prioridades relativas a motivos de aproximación y afectos positivos. Este último punto ha recibido un enorme interés de la comunidad científica amplificándose la investigación respecto de ello. Más aun, se ha hecho popular en la literatura científica que el TDM, independiente de sus causas proximales o distales, sea consignado como una patología de la regulación de los afectos⁽³⁹⁾.

Así, las hipoactivación de la corteza prefrontal izquierda se expresa funcionalmente en alteraciones del comportamiento organizado en torno al reforzamiento positivo, ya sea por una dificultad en elaborar o mantener representaciones del refuerzo o por problemas en sostener dichas representaciones a pesar de afectos negativos prepotentes asociados al sistema de evitación. Lamentablemente, no existen estudios que muestren a través de parámetros psicofisiológicos cómo en pacientes con TDM la hipoactivación del sistema de aproximación se asocia con variaciones en parámetros de la afectividad íntimamente relacionados con el desarrollo de psicopatologías de la afectividad (como la diferenciación emocional y la reactividad emocional, por ejemplo)⁽³⁹⁾. Este tipo de información es central para la comprensión, evaluación y eventualmente el tratamiento del cuadro configurado por dichos patrones alterados de activación funcional frontal. Las investigaciones futuras deberán abordar dicha problemática.

Comentarios finales

La heterogeneidad del paciente con TDM plantea dudas sobre la adecuación de los diagnósticos tradicionales del trastorno. Con mucha seguridad nos encontramos ante una alteración de la respuesta afectiva de origen diverso. Una estrategia propuesta para afrontar dicha dificultad es desarrollar métodos y/o instrumentos basados en la psicofisiología del trastorno. En ese sentido, una de las líneas de exploración que en

este artículo se ha enfatizado es el de las asimetrías funcionales frontales. Esta aproximación, lejos de ser exhaustiva, pretende delimitar la posible existencia de un tipo específico de trastorno depresivo cuya característica principal es la hipoactivación de la corteza prefrontal derecha. Dicho patrón de asimetría frontal, desde el punto de vista funcional, acentúa la mantención de respuestas de evitación y los afectos negativos respectivos. Más aun, en la medida que involucra una baja responsividad del sistema motivacional de aproximación, el refuerzo positivo y las emociones asociadas son experimentadas con menor frecuencia por dichos sujetos.

La investigación futura del TDM debe considerar los argumentos planteados para diferen-

ciar, a través del desarrollo de nuevos instrumentos diagnósticos, formas específicas que el trastorno puede adquirir. Es por ello que nuestro grupo de investigación ha iniciado estudios en pacientes con TDM que presentan hipoactivación de la corteza prefrontal derecha con el objeto de conocer la relación entre la constelación sintomática, el patrón de actividad cerebral y el desempeño en pruebas neuropsicológicas. Complementariamente, el estudio de las asimetrías funcionales no sólo nos ha permitido iniciar una vía de exploración del TDM sino que también el desarrollo de un modelo general de la vulnerabilidad/resiliencia afectiva⁽⁴⁰⁾ y de la participación de la psicoterapia en la modulación de la actividad de la corteza prefrontal⁽⁴¹⁾.

Resumen

Introducción: Las asimetrías funcionales de la corteza prefrontal son un importante parámetro predictor del estilo afectivo. Consecuentemente, diversos trastornos del afecto se asocian a diferencias individuales en dicho índice. En ese contexto, el trastorno depresivo mayor puede ser caracterizado por patrones anormales de activación de la corteza prefrontal izquierda. **Material y métodos:** Apoyados en los datos experimentales relevantes se presentan los fundamentos de un modelo del trastorno depresivo mayor que enfatiza los aspectos funcionales de la corteza cerebral. **Conclusiones:** Tanto el diagnóstico, como el tratamiento de la depresión dependen de nociones adecuadas de su etiología. Dada la heterogeneidad del paciente depresivo, así como los múltiples factores psicofisiológicos asociados, se propone una estrategia de investigación que considera marcadores objetivos para guiar el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico.

Palabras claves: Trastorno Depresivo Mayor, Asimetrías Cerebrales Funcionales, Corteza Prefrontal

Referencias

1. Silva H. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. 2002; 40: 9-20.
2. Ministerio de Salud. Estudio de Carga de Enfermedad. Santiago. 1996
3. Ministerio de Salud, Unidad de Salud Mental. Diagnóstico y Tratamiento de la Depresión en el Nivel Primario de Atención. Serie MINSAL 03, Guías metodológicas SN Nº 3, 1998.
4. Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S, et al. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM-III-R/CIDI) (ECPP). Rev Méd Chile. 2002; 130: 527-536.
5. Miller W, Seligman ME. Learned helplessness,

- depression, and the perception of reinforcement. *Behav Res Ther.* 1976; 14: 7-17.
6. Cadoret RJ, O'Gorman TW, Heywood E, Troughton E. Genetic and environmental factors in major depression. *J Affect Disord.* 1985; 9: 155-164.
 7. Henriques J, Davidson RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition and Emotion.* 2000; 15: 711-724.
 8. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke J, Putnam K. Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol.* 2002; 53: 545-574.
 9. Silva J. Biología de la regulación emocional: su impacto en la psicología del afecto y la psicoterapia. *Terapia Psicológica.* 2003; 21: 163-172.
 10. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: perspectives from affective neuroscience. *Cognition and Emotion.* 1998; 12: 307-330.
 11. Davidson RJ. Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology.* 2003; 40: 655-665.
 12. Davidson RJ. Emotion and affective style: hemispheric substrates. *Psychol Sci.* 1992; 3: 39-43.
 13. Coan JA. The heritability of trait frontal EEG asymmetry and negative emotionality: sex differences and genetic nonadditivity. *Dissertation Abstracts International.* 2003; 64: 2382.
 14. Pascual R. La interrupción temprana del vínculo social altera la organización citoarquitectónica y expresión de neuropéptidos en la corteza prefrontal. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2002; 40: 9-20.
 15. Pascual R, Catalán M, Fuentealba M. Rasgos de ansiedad y alteraciones neuronales en la corteza prefrontal medial, ocasionadas por experiencias adversas tempranas. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2003; 41: 201-211.
 16. Fox NA, Davidson RJ. Patterns of brain electrical activity during facial signs of emotion in ten month old infants. *Dev Psychol.* 1988; 24: 230-236.
 17. Tomarken A, Keener A. Frontal brain asymmetry and depression: A self-regulatory perspective. *Cognition and Emotion.* 1998; 12: 387-420.
 18. Fuster JM. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neurophysiology of the frontal lobe. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
 19. Davidson RJ, Marshall J, Tomarken A, Henriques J. While a phobic waits: regional brain electrical and autonomic activity in social phobic during anticipation of public speaking. *Biol Psychiatry.* 2000; 47: 85-95.
 20. Silva J, Pizzagalli D, Larson C, Jackson D, Davidson RJ. Frontal brain asymmetry in restrained eaters. *J Abnorm Psychol.* 2002; 111: 676-681.
 21. Polivy J, Herman P. Distress and eating: why do dieters overeat? *Int J Eat Disord.* 1999; 26: 153-164.
 22. Jackson D, Burghy C, Hanna A, Larson C, Davidson RJ. Resting frontal and anterior temporal EEG asymmetry predicts ability to regulate negative emotion. *Psychophysiology.* 2000; 37: S50.
 23. Pizzagalli D, Nitschke J, Oakes T, Hendrick A, Horras K, Larson C, et al. Brain electrical tomography in depression: The importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features. *Biol Psychiatry.* 2002; 52: 73-85.
 24. Davidson RJ, Henriques J. Regional brain function in sadness and depression. In: Borod editor. *The Neuropsychology of Emotion.* New York: Oxford University Press; 2000. p. 269-297.
 25. Henriques J, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol.* 1990; 99: 22-31.
 26. Henriques J, Davidson R. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol.* 1991; 100: 535-545.
 27. Gotlib IH, Ranganath C, Rosenfeld P. Frontal EEF alpha asymmetry, depression and cognitive functioning. *Cognition of Emotion.* 1998; 12: 449-478.
 28. Bell IR, Schwartz GE, Hardin EE, Baldwin CM, Kline JP. Differential resting quantitative electroencephalographic alpha patterns in women with environmental chemical intolerance, depressives, and normal. *Biology and Psychiatry.* 1998; 43: 376-388.
 29. Pauli P, Wiedemann G, Nickola M. Pain sensitivity, cerebral laterality and negative affect. *Pain.* 1999; 80: 359 -364.
 30. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J. Is resting anterior EEG

- alpha asymmetry a trait marker for depression. Findings for healthy adults and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2000; 41: 31- 37.
31. Martinot J, Hardy P, Feline A, Huret J, Mazoyer B, Attar-Levy D, *et al.* Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 1313-1317.
 32. Bench C, Friston K, Brown R, Scott L, Frackowiak R, Dolan RJ. The anatomy of melancholia, focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992; 22: 607-615.
 33. Passero S, Nardini M, Battistini N. Regional cerebral blood flow changes following chronic administration of antidepressant drugs. *Biol Psychiatry*. 1995; 19: 627-636.
 34. Mena I, Prado Matte C, Correa M. Comparative Functional Study of Two Psychiatric Pathologies by means of BrainSPECT Tc 99 HMPAO: Major Depression and Borderline Personality Disorder. *Alasbimn Journal* 3, 2001. Disponible en URL: <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/11/mena.html>
 35. Dawson G, Panagiotides H, Klinger L, Speiker S. Infants of depressed and nondepressed mothers exhibit differences in frontal brain electrical activity during the expression of negative emotions. *Dev Psychol*. 1997; 33: 650-656.
 36. Dawson G, Grofer L, Panagiotides H, Speiker S. Infants of mothers with depressive symptoms: Electrophysiological and behavioral findings related to attachment status. *Dev Psychopathol*. 1992; 4: 67-80.
 37. Tomarken A, Dichter G, Garber J, Simien C. Resting frontal brain activity: linkages to maternal depression and socio-economic status among adolescents. *Biol Psychol*. 2004; 67: 77-102.
 38. Pizzagalli D, Sherwood R, Henriques J, Davidson RJ. Frontal Brain asymmetry and reward responsiveness: A Source localization study. *Psychol Sci (en prensa)*.
 39. Bradley S. Affect regulation and the development of psychopathology. New York: Guilford Press, 2000; 27-39.
 40. Silva J, Slachevsky A. Modulación de la actividad de la corteza prefrontal como mecanismo putativo del cambio en psicoterapia. *International Journal of Clinical and Health Psychology (en prensa)*.
 41. Silva J. Regulación emocional y psicopatología: El modelo de vulnerabilidad/resiliencia. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2005; 43: 201-209.

Correspondencia:

Jaime R. Silva.

Laboratorio de Neurociencia Afectiva y
PsicopatologíaFacultad de Psicología
Universidad Mayor
Tel (45) 203 336 Fax (45) 206 313
E-mail: jaimesilva@umayor.cl