

S. Vázquez Rivera¹
S. Gómez Magariños²
C. González-Blanch²

Efectos en el cerebro de los tratamientos psicológicos eficaces en los trastornos de ansiedad: una revisión sistemática

¹Hospital Clínico San Carlos
Madrid

²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander

Introducción: Las terapias psicológicas pueden modificar los pensamientos, emociones y conductas de las personas con trastornos mentales, pero los mecanismos cerebrales subyacentes están por esclarecer. Los avances en las técnicas de neuroimagen pueden ayudar a la comprensión de cómo las diferentes psicoterapias cambian el cerebro humano. El objetivo de esta revisión sistemática es investigar los efectos cerebrales de las terapias psicológicas en adultos con trastornos de ansiedad.

Método: Se realizó una búsqueda en varias bases de datos electrónicas (Medline, PsycINFO, EMBASE y EBSCO) hasta abril 2010. Se seleccionaron los resúmenes que parecían cumplir los criterios iniciales de inclusión (un tratamiento psicológico protocolizado en adultos con trastornos de ansiedad, al menos con un estudio de neuroimagen antes y otro después del tratamiento) y se accedió a los artículos originales. Se realizó también una búsqueda manual de las referencias de las publicaciones en inglés y español seleccionadas.

Resultados: Dieciocho estudios cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría trataban sobre la terapia cognitivo-conductual (TCC) en fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno por estrés posttraumático o trastorno de angustia. Las intervenciones psicológicas modificaron circuitos neuronales implicados en la fisiología de los trastornos de ansiedad, en especial la actividad frontoestriatal en el TOC y en áreas prefrontales en la aracnofobia. Sin embargo, los resultados son en gran parte inconsistentes entre sí y con los modelos neurobiológicos de la ansiedad, en particular lo que se refiere a los cambios a nivel límbico.

Conclusiones: A pesar de las diversas limitaciones metodológicas, los estudios iniciales de neuroimagen muestran que las intervenciones psicológicas pueden modificar la función cerebral asociada a los trastornos de ansiedad en aquellos pacientes que responden al tratamiento. Los me-

canismos neuromoduladores vinculados con cada trastorno específico están por aclarar. Futuros estudios deberán delimitar el proceso de "normalización" que ocurre en el cerebro durante un tratamiento psicológico, contribuyendo a enriquecer los modelos neurobiológicos actuales sobre la génesis, mantenimiento y tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Palabras clave:
Trastornos de ansiedad, tratamiento psicológico, neuromodulación, plasticidad neuronal

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(4):239-248

Effects on the brain of effective psychological treatments for anxiety disorders: a systematic review

Introduction: Psychological therapies can modify thoughts, feelings, and behaviors of people with mental disorders, but the underlying brain mechanisms remain to be clarified. Advances in neuroimaging techniques can aid to the understanding of how different psychotherapies change the human brain. This review was aimed at systematically investigating the brain effects of psychological therapies for adults with anxiety disorders.

Method: Several electronic databases (Medline, PsycINFO, EMBASE and EBSCO) up to April 2010 were searched. Abstracts which appeared to fulfill the initial selection criteria (a structured psychological treatment in adults with anxiety disorders with at least one neuroimaging study performed before and after the treatment) were selected and their original articles were then retrieved. References from the selected English and Spanish language publications were also hand searched.

Results: Eighteen studies met the criteria for inclusion in the review. The majority of these papers reported cognitive-behavioral therapy (CBT) in specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder (OCD), posttraumatic stress disorder or panic disorder. Psychological interventions changed neural circuits

Correspondencia:
Susana Vázquez Rivera
Instituto de Psiquiatría y Salud Mental.
Hospital Clínico San Carlos, 8ª planta
c/ Prof. Martín Lagos s/n
28040 Madrid
suvazri@hotmail.com

involved in the pathophysiology of anxiety disorders, especially activity in frontal-striatal circuits in OCD and prefrontal areas in arachnophobia. However, the results are largely inconsistent among themselves and with the neurobiological models of anxiety, in particular as regards the changes at the limbic level.

Conclusions: Despite the variety of methodological concerns, initial neuroimaging studies have showed that psychological interventions can change brain function related to anxiety disorders in the patients who respond to treatment. Neuromodulation mechanisms related to specific anxiety disorders remained to be elucidated. Future studies should delineate the process of “normalization” that occurs in the brain during a psychological treatment, helping to enrich the current neurobiological models of the origins, maintenance and treatment of anxiety disorders.

Key words:

Anxiety disorders, psychological treatment, neuromodulation, neural plasticity

INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo se tiene constancia de que las terapias psicológicas pueden cambiar nuestras creencias, pensamientos, estados afectivos y patrones de conducta, pero poco sabemos sobre los mecanismos cerebrales que subyacen a esos cambios. La creciente conciencia sobre la plasticidad cerebral está convirtiendo a los efectos neurobiológicos de las terapias psicológicas en uno de los temas de mayor interés en el campo de la salud mental y la investigación sobre psicoterapias¹. Los métodos de imaginería cerebral no invasivos pueden detectar cambios en los patrones de activación cerebral asociados a cambios en el aprendizaje o entrenamiento en personas sin enfermedades, por lo que no hay ninguna razón por lo que esto no pudiera hacerse igualmente en personas con trastornos mentales². La neurociencia ha desarrollado varios métodos que nos permiten analizar el funcionamiento cognitivo. Los avances en las técnicas de neuroimagen nos pueden ayudar a conocer el funcionamiento y la plasticidad del cerebro en las personas con trastornos mentales, y, por extensión, mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a la eficacia de los tratamientos, pudiendo potencialmente ayudarnos a elegir, a falta de otros marcadores biológicos, el tratamiento más adecuado a cada paciente.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de los estudios precursores sobre los efectos en el cerebro de los tratamientos psicológicos para los trastornos de ansiedad. Si bien existen estudios para otros trastornos mentales, como la depresión³⁻⁵ y la esquizofrenia⁶⁻⁸, hemos preferido restringir esta revisión a los trastornos de ansiedad para mantener cierta homogeneidad en las terapias y las hipótesis estructurales y funciones cerebrales implicadas. Del

mismo modo, hemos limitado la búsqueda a estudios referidos a población adulta, cuyos resultados razonablemente pueden no ser generalizables a la población infantil.

METODOLOGÍA

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó cualquier estudio con datos originales (exceptuando estudios de caso único) que cumpliera los siguientes criterios de inclusión: haber llevado a cabo una terapia psicológica protocolizada sobre personas adultas (mayores de 18 años) con trastornos de ansiedad, con al menos una prueba de imagen antes y otra después del tratamiento. La

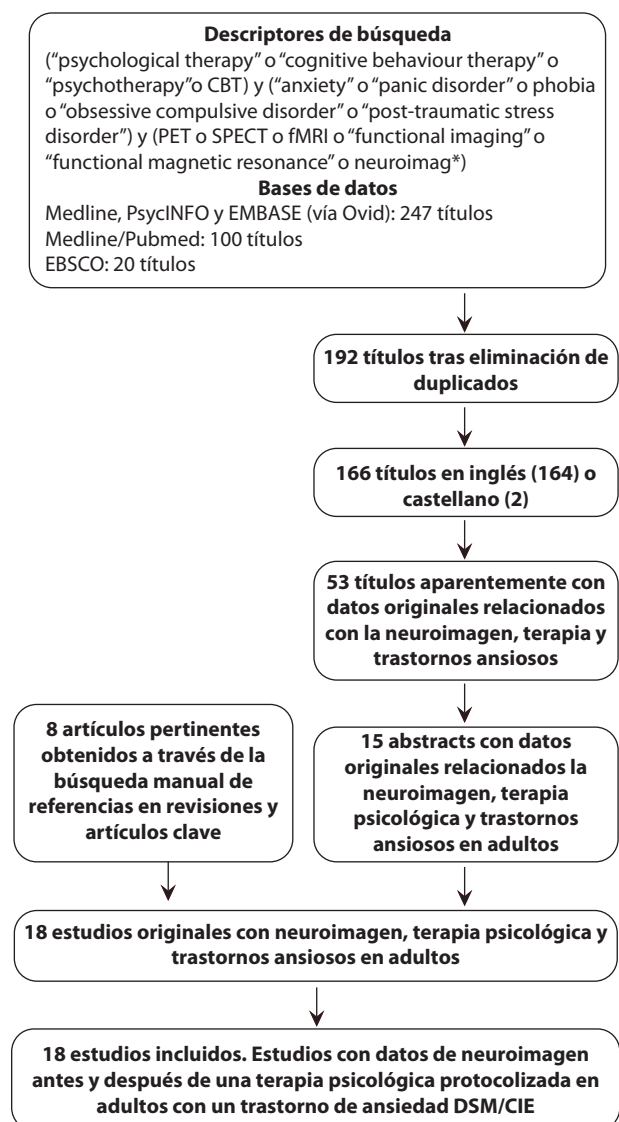


Figura 1

Estrategias de búsqueda y resultados

Tabla 1 Neuromodulación en aracnofobia y fobia social tras terapia psicológica

	Aracnofobia				Fobia social		
	Paquette et al (2003)	Straube et al (2006)	Schienze et al (2007)	Schienze et al (2009)	Johanson et al (2006)	Furmark et al (2002)	Goldin et al (2009)
Grupo control "sano" (n)	13	14	25	8			
Grupo lista de espera (n)		12	12			6	
Grupo medicación (n)						6	
Grupo terapia	12	13	14	10	6	6	14
Método asignación		A	A			A	
Técnica	fMRI	fMRI	fMRI	fMRI	PET	PET	fMRI
Procedimiento	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PC
Modalidad de terapia	TCC -G	TCC -G	TCC-G	TCC-G	TCg	TCC-G	Mindfulness
Número de sesiones	4	2	1	1	6	8	8
Componentes de la intervención	E y R	E y R	E y R	NE y R	E y R	E y R	NE y R
Neuromodulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

A: aleatorizado; fMRI: resonancia magnética funcional; PET: tomografía por emisión de positrones; PS: provocación de síntomas; PC: pruebas cognitivas; TCC-G: Terapia cognitivo-conductual-grupal; TCg: Terapia cognitiva; E = enumerados; NE = no adecuadamente enumerados; R: referenciados.

muestra de pacientes debía compartir el mismo diagnóstico principal según criterios DSM/CIE. Se excluyeron los estudios con tratamiento farmacológico concomitante. La búsqueda se redujo a artículos en inglés y español.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, PsycINFO y EMBASE vía Ovid simultáneamente, EBSCO y, finalmente, se repitió la búsqueda en Medline vía Pubmed que recoge los artículos más recientes todavía en proceso de indexación. La búsqueda fue desde el inicio de cada una de las bases hasta abril 2010. También se realizaron búsquedas manuales de referencias en artículos y revisiones relevantes. Los descriptores de las búsquedas fueron ("psychological therapy" o "cognitive behaviour therapy" o "psychotherapy" o CBT) y ("anxiety" o "panic disorder" o phobia o "obsessive compulsive disorder" o "post-traumatic stress disorder") y (PET o SPECT o fMRI o "functional imaging" o "functional magnetic resonance" o neuroimag*). Los resultados de estas búsquedas se ofrecen en la figura 1.

RESULTADOS

Fobia específica

Cinco estudios⁹⁻¹³ han investigado el efecto neurobiológico de la terapia psicológica en la aracnofobia. Cuatro

abordan los efectos inmediatamente posteriores al tratamiento y uno investiga la neuromodulación más a largo plazo¹². La terapia es breve en todos los casos, incluso de una única sesión (ver tabla 1).

Los dos primeros estudios obtienen resultados muy distintos sobre las áreas cerebrales primariamente implicadas, tanto en el trastorno activo como en su tratamiento exitoso. Paquette *et al*⁹ subrayan la participación del córtex prefrontal dorsolateral y la circunvolución parahipocámpica, cuya activación disminuye tras la TCC para asemejarse a la de los sujetos control (esto es, se normaliza). Straube *et al*¹⁰ señalan la hiperactivación en la ínsula y el córtex cingulado anterior (CCA) antes de la terapia y la reducción de activación al finalizarla, de modo más destacado en el CCA, sugiriendo también una normalización. Ninguno detectó una activación destacable en la amígdala en el grupo de pacientes, lo que constituye un resultado contraintuitivo atendiendo a los modelos neurobiológicos.

Schienze *et al*¹¹ son los primeros en señalar una mayor activación en la amígdala (también en la circunvolución fusiforme) de los pacientes antes de la terapia, comparados con controles, así como una activación disminuida en el córtex orbitofrontal medial (COF). No se encontró un efecto directo de la terapia sobre la activación amigdalina, pero sí indirecto, puesto que análisis complementarios revelaron que la mejoría clínica correlacionaba significativamente con la reducción de la activación en la ínsula y la amígdala. El efecto principal de la TCC, consistente en una única sesión grupal

Tabla 2 Neuromodulación en el TOC tras terapia psicológica

Trastorno obsesivo-compulsivo					
	Baxter et al (1992)	Schwartz et al (1996)	Nakao et al (2005)	Nabeyama et al (2008)	Fryer et al (2010)
Grupo control "sano"(n)	4		13	19	10
Grupo lista de espera (n)					
Grupo medicación (n)	9		4		
Grupo terapia	9	9	6	11	10
Método asignación	P	P	A		
Técnica	PET	PET	fMRI	fMRI	fMRI
Procedimiento	Reposo	Reposo	PS y PC	PC	PC
Modalidad de terapia	TC y TCC-G	TC y TCC-G	TC	TC	TCC
Número de sesiones	8-24	8-24	12	12	16 (de exposición)
Componentes de la intervención	NE	NE	NE y NR	E y R	E y R
Neuromodulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

TOC: Trastorno obsesivo-compulsivo; A: aleatorizado; P: preferencia del paciente; fMRI: resonancia magnética funcional; PET: tomografía por emisión de positrones; PS: provocación de síntomas; PC: pruebas cognitivas; TCC: Terapia cognitivo-conductual; TCC-G: Terapia cognitivo-conductual-grupal; TC: Terapia de conducta; E = enumerados; NE = no adecuadamente enumerados; R: referenciados; NR: no referenciados.

de cuatro horas, fue aumentar (normalizándola) la actividad en el COF. Además, el efecto neuromodulador de esta única sesión sobre el COF parece ser estable en el tiempo, dado que se mantuvo a los seis meses en la pequeña submuestra que participó en el seguimiento, la cual permanecía libre de síntomas clínicos¹².

En esta misma línea, Johanson *et al*¹³ señalan el papel del córtex prefrontal por su capacidad para autorregular las emociones. A la espera de replicación dada su escasa muestra y limitaciones metodológicas, sugieren que la terapia cognitiva exitosa puede tener efectos neuromoduladores inversos (aumentando o disminuyendo la actividad en esa zona cerebral, fundamentalmente en el hemisferio derecho) dependiendo de la capacidad de autorregulación emocional basal del paciente.

En resumen, la terapia fue capaz de reducir los síntomas psicopatológicos y, paralelamente, de modificar la actividad neuronal en todos los estudios revisados. Parece producirse una normalización tras la terapia, pero las imágenes cerebrales asociadas a la aracnofobia y su mejoría sólo coinciden parcialmente de un estudio a otro, poniendo de manifiesto que el neurofuncionamiento vinculado a esta fobia específica –y a su tratamiento exitoso– no está claro y requiere ulterior investigación. El córtex orbitofrontal medial destaca como una estructura diana que podría ser crucial en las tareas de aprendizaje inverso durante la terapia. Como dato sorprendente, señalar la dificultad para detectar activación en la amígdala de los pacientes, a diferencia de lo que suce-

de en los sujetos control y en contra de lo esperable por los modelos teóricos.

Fobia social

Dos estudios^{14, 15} han investigado los efectos cerebrales del tratamiento psicológico para la fobia social, el primero desde la orientación cognitivo-conductual y el otro, más reciente, utilizando el mindfulness (ver tabla 1).

Furmark *et al*¹⁴ estudian los cambios neurofuncionales en pacientes diagnosticados de fobia social sin comorbilidad tras un tratamiento con TCC. Aunque la muestra es escasa, el estudio ofrece la ventaja de poder comparar el efecto de dos tratamientos aleatorizados (TCC vs. citalopram), además de pacientes en lista de espera. Sus resultados indican que una terapia grupal relativamente breve fue tan eficaz como el citalopram para reducir significativamente la gravedad de los síntomas. La intervención psicológica tuvo un efecto significativo sobre el flujo sanguíneo cerebral (disminución de la activación amigdalino-hipocámpica y de regiones adyacentes, predominantemente en el hemisferio derecho). Posiblemente esta terapia muestra, además, un mecanismo de acción común con el del citalopram, dado que los cambios en la activación fueron prácticamente idénticos en ambos tratamientos. Desde el punto de vista pronóstico, el nivel de reducción de la activación en la amígdala y otras estructuras subcorticales predecía correctamente el grado de mejoría clínica al año de seguimiento.

Goldin *et al*⁵ utilizan una terapia de reducción del estrés basada en el mindfulness (mindfulness-based stress reduction; MBSR, siglas en inglés) e indican que este tipo de intervenciones pueden ser de cierta eficacia en fobia social. Estudian, en concreto, su utilidad para mejorar el procesamiento auto-referencial y la visión de uno mismo, que está distorsionado en estos pacientes atendiendo a los modelos cognitivos del trastorno. La intervención se acompañó de cambios neurofuncionales (por ejemplo, decrementos en la actividad de regiones dorsomediales y mediales del córtex prefrontal, así como en la circunvolución frontal inferior izquierda). En su conjunto, los autores interpretan estos cambios como un aumento en la actividad de la red cerebral implicada en la regulación atencional, así como una reducción en la vinculada con la visión de uno mismo conceptual-lingüística. Al tratarse de un estudio pionero no controlado, que utiliza una prueba cognitiva de dudosa validez ecológica (el paciente tiene que decidir si un adjetivo le describe o no, pero los adjetivos utilizados fueron seleccionados de una base de datos, no generados de forma personalizada para cada paciente), las conclusiones del mismo están seriamente limitadas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Los trabajos llevados a cabo en EEUU utilizan PET para evaluar la actividad cerebral^{16,17}, mientras que los grupos japoneses y alemán utilizan fMRI¹⁸⁻²⁰ (ver tabla 2).

El primer estudio¹⁶, de Baxter *et al* en 1992, investiga con PET los cambios en el metabolismo cerebral en reposo de pacientes con diagnóstico principal de TOC, antes y después de recibir terapia de conducta (TC), comparándolos con otros dos grupos: controles sanos y pacientes en tratamiento con fluoxetina. La TC consistía en exposición con prevención de respuesta individualizada para cada caso. Seis pacientes acudían también a TCC grupal para pacientes con TOC.

Siete pacientes del grupo de fluoxetina y seis del grupo que recibió TC respondieron exitosamente a sus tratamientos respectivos. Los pacientes "respondedores" disminuyeron significativamente la activación en el caudado derecho, a diferencia de los "no respondedores".

Este resultado es consistente con la idea de que el núcleo caudado está implicado en la expresión de los síntomas en el TOC pero, como bien advierten los autores, esto no equivale a decir que la disfunción del caudado sea "la causa" del TOC, dado que hay que tener presentes todos los circuitos neuronales implicados. Por otra parte, tampoco se consigue encontrar una explicación totalmente satisfactoria de por qué no se observaron cambios significativos en el caudado izquierdo, en contra de lo esperado. Posteriormente este grupo investigador publica un nuevo trabajo¹⁷ que se centra exclusivamente en el tratamiento psicológico. Utilizan la misma metodología previa con una muestra indepen-

diente. El análisis conjunto de los datos de ambos estudios corrobora los hallazgos del primer trabajo, ampliándose la neuromodulación también al caudado izquierdo.

El estudio de Nakao *et al*⁸ resulta innovador por ser el primero en investigar los aspectos neuropsicológicos conjuntamente con los neurobiológicos y clínico-sintomáticos. Utilizan un paradigma provocador de síntomas, a diferencia de los trabajos anteriores en los que el paciente estaba en "reposo cognitivo". Los estímulos provocadores de síntomas obsesivo-compulsivos durante la fMRI consistieron en que los pacientes autogenerasen palabras relacionadas con la duda patológica, contaminación, simetría, violencia, etcétera, que habían sido previamente identificadas de forma individualizada para cada uno. La función neuropsicológica se evaluó con un paradigma de Stroop clásico.

Diez pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a dos tratamientos: TC (n = 6) o fluvoxamina (n = 4) durante 12 semanas. La comparación pre-post indica una mejoría clínica significativa en todos a excepción de dos (ambos en tratamiento con fluvoxamina). Esta mejoría parecía asociarse a un cambio en el patrón de actividad cerebral, constatándose una disminución en la hiperactivación orbitofrontal (en la condición de palabras provocadoras de síntomas) y un aumento de actividad en áreas cerebrales anteriores y posteriores (concretamente, en el córtex prefrontal bilateral, cíngulo anterior bilateral y parietales, así como en el cerebelo, durante la tarea Stroop). Curiosamente, en contra de lo esperable, no se identificó activación del núcleo caudado durante la tarea provocadora de síntomas. Una limitación a destacar en este sentido es la dudosa validez ecológica de utilizar palabras autogeneradas como tarea provocadora de síntomas TOC (apenas parecían generar ansiedad durante la fMRI según manifestaban los pacientes), así como una muestra escasa que no permite analizar por separado el efecto de cada tratamiento. Finalmente, el rendimiento y la activación cerebral de los pacientes con TOC durante la ejecución de la tarea Stroop, antes de que reciban el tratamiento, no parece diferenciarse de la mostrada por la población general.

Tomando como base el trabajo anterior y utilizando un paradigma similar, Nabeyama *et al*⁹ retoman el estudio conjunto de la mejoría clínica y el rendimiento neuropsicológico con el test de Stroop. La muestra estuvo compuesta por pacientes y voluntarios sanos, emparejados por edad y género. Todos los pacientes mejoraron significativamente tras la terapia, y ésta se acompañó de cambios en la activación cerebral. Concretamente, constataron una reducción significativa de la activación en diversas zonas de ambos hemisferios (córtex orbitofrontal, derecho, circunvolución frontal medial izquierda, circunvolución fusiforme izquierda, circunvolución parahipocámpica bilateral, lóbulo parietal izquierdo), así como un incremento de la actividad en otras regiones (como el parietal derecho y cerebelo bilateral). Los autores

Tabla 3

Neuromodulación en el TPEP y en el trastorno de angustia tras terapia psicológica

	Trastorno por estrés postraumático				Trastorno de angustia	
	Farrow et al (2005)	Lindauer et al (2005)	Lindauer et al (2008)	Pagani et al (2007)	Prasko et al (2006)	Sakai et al (2006)
Grupo control "sano" (n)		14	15	27		
Grupo lista de espera (n)		9	10			
Grupo medicación (n)					6	
Grupo terapia	13	9	10	15	6	12
Método asignación		A	A		A	
Técnica	fMRI	MRI	SPECT	SPECT	PET	PET
Procedimiento	PC	Reposo	PS	PS	Reposo	Reposo
Modalidad de terapia	TCC	PEB	PEB	EMDR	TCC-G	TCC
Número de sesiones	4-10	16	16	5	20	10
Componentes de la intervención	Perdón, resto NE y NR	E y R	E y R	E y R	E y NR	E y R
Neuromodulación	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí

TEPT: Trastorno por estrés postraumático; A: aleatorizado; fMRI: resonancia magnética funcional; MRI: resonancia magnética estructural; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único; PS: provocación de síntomas; PC: pruebas cognitivas; TCC: Terapia cognitivo-conductual; TCC-G: Terapia cognitivo-conductual-grupal; PEB: Psicoterapia ecléctica breve; EMDR: Terapia de reprocesamiento y desensibilización de movimientos oculares; E = enumerados; NE = no adecuadamente enumerados; R: referenciados; NR: no referenciados.

sugieren que la activación en el cerebelo y otras zonas puede cambiar con la TC, lo que se puede emparejar con una mejora neuropsicológica. Un dato chocante en este sentido es que, antes de la terapia, apenas había diferencias entre controles y pacientes en su rendimiento en el test de Stroop, sin que tampoco esté controlado el posible efecto de la práctica o habituación a la tarea.

Recientemente Freyer *et al*²⁰ comparan el rendimiento cognitivo de controles y pacientes utilizando el paradigma de aprendizaje inverso (con una tarea que implica planificación y flexibilidad cognitiva, en algún aspecto similar al Test de Wisconsin pero con mayor complejidad y presión de tiempo). Los pacientes estaban hospitalizados y la TCC se llevaba a cabo íntegramente durante el ingreso (presentaban sintomatología TOC grave, si bien no se explicitan claramente los criterios diagnósticos utilizados). Los resultados de este estudio preliminar apuntan que la TCC produce una neuromodulación en el circuito frontoestriatal, pero en la dirección opuesta a la de los estudios previos llevados a cabo "en reposo", puesto que la activación del caudado *augmentó* mientras los pacientes ejecutaban la prueba cognitiva tras la terapia.

En definitiva, nuestra revisión de los estudios sobre TOC y neurofuncionamiento pone de manifiesto la utilidad de la terapia psicológica, tanto para mejorar los síntomas clínicos como para producir cambios a nivel cerebral. Los cambios de

activación señalados parecen congruentes, al menos parcialmente, con la teoría de la disfuncionalidad (vs. hiperactividad) en los circuitos fronto-subcorticales (que conectan el córtex orbitofrontal, caudado y tálamo, entre otros) como mediadora de los síntomas del TOC. Sin embargo, destaca la escasa coincidencia respecto a las áreas cerebrales concretas primariamente implicadas en el trastorno y su mejoría, lo que apunta no sólo la complejidad del cuadro sino sobre todo la necesidad de homogeneizar los procedimientos para su estudio. Por otra parte, el rendimiento neuropsicológico de los pacientes y su comparación con el de controles requiere mayor investigación, así como las diferencias entre activación cerebral disfuncional "en reposo" vs. durante la ejecución de tareas. Finalmente, casi todos los estudios refieren haber utilizado TC, pero no siempre está claro en qué consiste una terapia psicológica "exclusivamente" de conducta debido a los límites imprecisos con lo que podría considerarse una TCC.

Trastorno por estrés postraumático

Cuatro estudios²¹⁻²⁴ sobre el efecto neuromodulador de la terapia psicológica en el trastorno por estrés postraumático (en adelante, TPEP) cumplen los criterios de nuestra revisión (ver tabla 3).

El equipo holandés encabezado por Lindauer²¹ realiza el primer trabajo sobre neuromodulación en TPEP utilizando

una psicoterapia ecléctica "breve" (16 sesiones individuales de frecuencia semanal). La terapia incluye técnicas de exposición pero se centra fundamentalmente en la integración de las memorias del trauma en el sistema de memoria del paciente. Se interesan, específicamente, por los cambios producidos en el volumen del hipocampo (utilizando MRI), aunque también evalúan la amígdala y la circunvolución parahipocámpica. Los pacientes se comparaban con un grupo control que había experimentado sucesos traumáticos sin desarrollar TPEP. Los resultados confirman parcialmente las hipótesis: el volumen hipocámpico era menor que el de controles, pero no se modificó significativamente tras cuatro meses de terapia (que resultó exitosa a nivel clínico). Un estudio posterior de este grupo²² utiliza la misma terapia pero evalúa la neuromodulación de forma diferente, con un paradigma de provocación de síntomas y SPECT. Entre los cambios detectados, destaca el decremento de activación en la circunvolución frontal medial (córtex prefrontal dorsolateral) tras la terapia.

Farrow *et al*²³ estudian el cambio de activación cerebral mediante fMRI después de una TCC de siete sesiones como media (modificada de modo que incluye un componente social sobre "el perdón"). A diferencia de los estudios previos, que tratan sobre la neuromodulación vinculada con la mejoría sintomática, Farrow *et al* investigan los cambios asociados a lo que podríamos denominar una "variable intermedia": la cognición social. La hipótesis es que los síntomas de TPEP podrían estar afectando este tipo de cognición, dando lugar a una menor activación en las regiones cerebrales implicadas, y la TCC podría producir una normalización en las mismas.

El principal hallazgo del trabajo parece apoyar la normalización: la TCC redujo significativamente los síntomas de TPEP, y la mejoría se acompañó de una mayor activación en áreas cerebrales implicadas en la cognición social (tomando como referencia datos de su estudio previo con personas sanas; específicamente, en la circunvolución temporal medial izquierda y en la circunvolución del cíngulo posterior). Sin embargo, los cambios a nivel cerebral no se reflejaban en diferencias pre-post significativas en la cognición social evaluada mediante escalas clínicas. Se trata de un estudio preliminar, sin grupo control, que no permite discernir de modo definitivo si la intervención es la causa de los cambios objetivados.

Pagani *et al*²⁴ utilizan SPECT para investigar los cambios cerebrales asociados a la terapia de reprocesamiento y desensibilización de movimientos oculares (EMDR, siglas en inglés). Quince pacientes se comparan con un grupo control expuesto al mismo tipo de sucesos traumáticos pero sin diagnóstico de TPEP. Los autores indican que la terapia fue eficaz en once casos según criterios DSM-IV (sin llegar a concretar qué significa exactamente esto ni aportar medidas clínicas adicionales) y, en principio, también parece asociarse a una normalización, principalmente en áreas perilímbicas. La desaparición tras el tratamiento de las diferencias

entre controles y pacientes respondedores apoya esta conclusión, así como la aparición de diferencias significativas al compararlos con los no respondedores. Sin embargo, las medidas pre-post no ponen de manifiesto cambios intragrupo significativos a nivel de activación cerebral. La brevedad de la terapia y el escaso tiempo transcurrido hasta el segundo escáner son factores potencialmente explicativos de este resultado negativo, sugiriendo los autores que pueden estar impidiendo la detección de cambios individuales a nivel de activación cerebral.

En resumen, la revisión sobre TPEP pone de manifiesto una gran heterogeneidad metodológica (destacando la división del TPEP en distintos subtipos dependiendo del suceso traumático desencadenante), que impide una conclusión definitiva sobre dónde se producen los principales efectos neuromoduladores de las diversas terapias investigadas.

Trastorno de angustia

Dos trabajos^{25, 26} investigan los correlatos neurales de la terapia psicológica en el trastorno de angustia (ver tabla 3). En el estudio de Prasko *et al*²⁵, los pacientes fueron asignados de manera aleatorizada a dos tratamientos durante tres meses: TCC (n = 6) o fármacos antidepresivos (n = 6; citalopram, sertralina y venlafaxina). Se utilizó PET (paradigma de reposo) para estudiar la activación cerebral.

La comparación pre-post muestra una mejoría significativa en los dos grupos, pero el tratamiento psicológico parecía producir una mayor disminución de los síntomas. Ambos tratamientos produjeron cambios en la activación cerebral en diversas circunvoluciones frontales y temporales (en general, en áreas frontales y prefrontales, temporales, parietales y occipitales, aunque no siempre coincidentes). Los dos tipos de tratamiento parecen asociarse, además, a un efecto combinado de perfil predominantemente lateralizado (esto es, aumento de activación en el hemisferio izquierdo acompañado de disminución en el derecho, aunque no de forma exclusiva). La TCC parece ser la única que logró un aumento en la actividad de la ínsula izquierda. Sorprendentemente, no se detectaron cambios de activación en el área límbica (hipocampo, circunvolución parahipocámpica y amígdala), la cual se supone activada durante la crisis de angustia.

Sakai *et al*²⁶ utilizan PET y TCC en formato individual. Once de los doce pacientes mostraron una mejoría significativa tras la intervención (al menos un 50% de reducción de los síntomas). De modo similar al estudio previo, se constató un efecto combinado de mayor activación en algunas regiones (prefrontales mediales bilaterales) y un decremento en otras (hipocampo derecho, córtex cíngulo anterior ventral izquierdo, úvula y pirámides cerebelosas izquierdas y el puente) tras la terapia exitosa. También se encontraron algunas

correlaciones significativas entre cambios clínicos y cambios de activación cerebral tras la terapia.

Parece, por tanto, que la TCC consigue normalizar la (hiper)activación cerebral asociada al trastorno de angustia, aunque también están presentes algunas inconsistencias con la teoría neuroanatómica del trastorno (no se constata, por ejemplo, una disminución en la activación de la amígdala). La disminución de actividad en el hipocampo, además, no se correlaciona con la mejoría sintomática. Por otra parte, el mecanismo por el que la terapia incrementa la activación (en el córtex prefrontal medial) o la disminuye (en el córtex cingulado anterior) no está claro, si bien los autores ofrecen algunas interpretaciones tentativas que resultan sugerentes a la espera de estudios con muestras mayores, grupo control y utilizando un paradigma de provocación de síntomas (vs. en reposo).

LIMITACIONES

De los estudios revisados sobresalen algunas limitaciones metodológicas, entre las que podemos destacar las siguientes:

- I) Una primera limitación común a todos consiste en la utilización de un tamaño muestral relativamente pequeño, lo cual restringe la potencia estadística, aumentando el riesgo de falsos negativos y de la inconsistencia en los resultados, y limita la generalización de los hallazgos.
- II) No todos los estudios revisados incluyeron un grupo control sin trastorno mental para realizar comparaciones pre-tratamiento. Esta carencia hace que la interpretación de los hallazgos resulte difícil, al impedir llegar a una determinación inequívoca de la importancia psicológica de los patrones distintivos de la función cerebral observada en los pacientes en la línea basal.
- III) En dos de ellos^{16, 17} los participantes no habían sido aleatorizados a las condiciones del tratamiento, siendo por lo tanto incorporados a un determinado grupo de tratamiento en función de sus preferencias, siguiendo un procedimiento potencialmente sesgado.
- IV) Únicamente cinco estudios^{10,11,14,21,22} incluyeron un grupo control en lista de espera, por lo que se carece de información sobre si el tratamiento y un tiempo equivalente sin tratamiento difieren con respecto a los perfiles de neuroimagen.
- V) La mayoría recogen índices de autoinformes, pero no analizan el valor de estos índices como predictores de la actividad cerebral. La recopilación de estos datos permite analizar las diferencias individuales potenciales que pueden emerger no sólo entre grupos clínicos y no clínicos sino además dentro de

cada grupo en términos de respuesta para un determinado paradigma experimental.

- VI) Casi ningún estudio incluye durante la neuroimagen funcional una condición en estado de reposo y otra en estado de activación, como excepción cabe señalar el trabajo de Johanson *et al*¹³.
- VII) Los estudios se han centrado principalmente en la descripción de los correlatos neuronales de la TCC y la TC en comparación con un tratamiento farmacológico o con una condición sin tratamiento. Sería interesante la comparación entre distintas terapias psicológicas o de éstas con otras intervenciones psicológicas no estructuradas o de apoyo.
- VIII) El seguimiento a veces se limita a unas pocas semanas, con lo que poco podemos saber de la estabilidad de los cambios a lo largo del tiempo y de si un tratamiento más extenso puede resultar en otro tipo de patrón de activación cerebral.
- IX) Los trastornos ansiosos presentan una alta comorbilidad psíquica que complica la selección de las muestras y la interpretación de los datos.

Además de estas limitaciones metodológicas, la heterogeneidad misma de los estudios complica la comparación entre ellos. Existen diferencias específicas en el fundamento, la técnica, y la eficacia de las diversas modalidades psicoterapéuticas en uso hoy en día. Varias de estas modalidades, incluyendo TC y TCC, nos permiten realizar un ensayo clínico controlado basándose en un manual y dentro de un tiempo limitado. Sin embargo, incluso entre programas de tratamiento manualizados, la adherencia a un esquema de trabajo dado a menudo está lejos de ser absoluta²⁷. En varios de los estudios revisados, aunque la modalidad terapéutica se llame de una determinada forma, la descripción del tratamiento se puede confundir con otra. Igualmente debería considerarse la inconsistencia metodológica atribuible al uso de un único terapeuta o de múltiples terapeutas, de las diferencias en el número de sesiones, o los formatos en los que se ofrecen las terapias (por ejemplo, terapia individual vs. terapia grupal).

CONCLUSIONES

Los estudios revisados claramente demuestran que las terapias psicológicas, predominantemente la TCC, modifican la actividad neuronal asociada a los distintos trastornos de ansiedad. En algunos casos la modificación produce cambios que asemejan la respuesta inicial de las personas sin esos trastornos⁹⁻¹², en lo que bien puede interpretarse como una normalización de la actividad cerebral, en otros casos la interpretación no está tan clara. Del mismo modo, cierta especulación es necesaria para explicar las desviaciones observadas con respecto a los modelos biológicos de los trastornos, por ejemplo, la inexistencia de cambios en la amígdala tras la terapia en el trastorno de angustia²⁸ o a los efectos neurobiológicos observados tras la farmacoterapia.

Roffman *et al*⁹ destacan que a pesar de que la psicoterapia como la farmacoterapia alcanzan una eficacia similar, los cambios cerebrales que provocan en alguna medida coinciden, pero no son idénticos. Esto es igual de notable en los estudios con psicofármacos: incluso con la misma medicación (por ejemplo, paroxetina para la depresión mayor) se observan discrepancias en los patrones de activación cerebral^{3,5}. Esta evidencia sugiere la interacción de más factores que los que normalmente se consideran (y controlan) en los estudios experimentales.

Por otro lado, que los cambios en la activación cerebral a lo largo del tiempo correlacionen con la mejora de los síntomas no implica un mecanismo de acción del tratamiento. Se podría estar confundiendo los cambios que suceden durante el tratamiento con los cambios que son consecuencia del tratamiento. La moderna tecnología de imagen cerebral es todavía demasiado rudimentaria para dilucidar los mecanismos neurobiológicos implicados en los cambios cerebrales. Nuevos desarrollos tecnológicos, como espectroscopía de reflectancia en el infrarrojo cercano (NIRS, siglas en inglés) o la microscopía de excitación de dos fotones, pueden permitir mediciones menos invasivas y más continuas del proceso terapéutico.

Desde el punto de vista clínico, la neuroimagen funcional puede ayudarnos en la elección de los tratamientos adecuados por medio de un mejor conocimiento de los predictores de respuesta. No sólo en el sentido de que la actividad basal nos pueda ofrecer datos sobre los efectos esperados de los tratamientos, sino que el nivel de reducción de la activación en determinadas estructuras puede ayudarnos a predecir el grado de mejoría clínica a largo plazo. Un ejemplo prometedora de esto lo encontramos en el estudio de Furmark *et al*⁴.

En resumen, a la espera de que en un futuro cercano estudios con mayor rigor y sofisticación metodológica aporten datos más esclarecedores sobre los mecanismos de acción a nivel neuroanatómico, celular o molecular de las psicoterapias, la evidencia actual respalda consistentemente la existencia de cambios en los patrones de activación cerebral después de la implementación de terapias psicológicas eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Gabbard GO. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 117-22.
- Linden DE. How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 528-38.
- Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 631-40.
- Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:641-8.
- Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61: 34-41.
- Wexler BE, Anderson M, Fulbright RK, Gore JC. Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1694-7.
- Penades R, Boget T, Lomena F, Mateos JJ, Catalan R, Gasto C, et al. Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand* 2002;105: 202-8.
- Wykes T, Brammer M, Mellers J, Bray P, Reeder C, Williams C, et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002;181: 144-52.
- Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, et al. «Change the mind and you change the brain»: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003;18: 401-9.
- Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WH. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*. 2006;29: 125-35.
- Schienze A, Schafer A, Hermann A, Rohrmann S, Vaitl D. Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: an fMRI study on exposure therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257: 486-93.
- Schienze A, Schafer A, Stark R, Vaitl D. Long-term effects of cognitive behavior therapy on brain activation in spider phobia. *Psychiatry Res* 2009;172: 99-102.
- Johanson A, Risberg J, Tucker DM, Gustafson L. Changes in frontal lobe activity with cognitive therapy for spider phobia. *Appl Neuropsychol* 2006;13: 34-41.
- Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 425-33.
- Goldin P, Ramel W, Gross J. Mindfulness Meditation Training and self-referential processing in social anxiety disorder: Behavioral and neural effects. *J of Cogn Psychother* 2009;23: 242-57.
- Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Maziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 681-9.
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Jr., Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 109-13.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;57: 901-10.
- Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, et al. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res* 2008;163: 236-47.
- Freyer T, Kloppel S, Tuscher O, Kordon A, Zurowski B, Kuelz AK, et al. Frontostriatal activation in patients with obsessive-

- compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med* 2010;18: 1-10.
21. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olff M, Carlier IV, Majoie CB, et al. Effects of psychotherapy on hippocampal volume in outpatients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. *Psychol Med* 2005;35: 1421-31.
 22. Lindauer RJ, Booij J, Habraken JB, van Meijel EP, Uylings HB, Olff M, et al. Effects of psychotherapy on regional cerebral blood flow during trauma imagery in patients with post-traumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *Psychol Med* 2008;38: 543-54.
 23. Farrow TF, Hunter MD, Wilkinson ID, Gouneea C, Fawbert D, Smith R, et al. Quantifiable change in functional brain response to empathic and forgiveness judgments with resolution of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2005;140: 45-53.
 24. Pagani M, Hogberg G, Salmaso D, Nardo D, Sundin O, Jonsson C, et al. Effects of EMDR psychotherapy on 99mTc-HMPAO distribution in occupation-related post-traumatic stress disorder. *Nucl Med Commun* 2007;28: 757-65.
 25. Pras ko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Paskova B, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25(5): 340-8.
 26. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *Neuroimage* 2006;33: 218-26.
 27. Ablon JS, Jones EE. Validity of controlled clinical trials of psychotherapy: findings from the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 2002;159: 775-83.
 28. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157: 493-505.
 29. Roffman JL, Marci CD, Glick DM, Dougherty DD, Rauch SL. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol Med* 2005;35: 1385-98.