

EL LÓBULO FRONTAL Y SU ROL EN LA DEPRESIÓN

The frontal lobe and its role in the depression

*Roberto Ventura, Stella Bocchino, Rodolfo Ferrando**

Resumen

Los autores realizaron una puesta al día del tema, exponen la clasificación de estos desórdenes según su geografía lesional y en virtud de la correlación anatomoclínica. Por último comentan los hallazgos en tres pacientes abordados desde la óptica de la neuropsiquiatría en el marco de la referida clasificación.

Palabras clave: Lóbulo frontal / depresión.

Abstract

The authors carry out an updating of the subject and present the classification of these disorders according to their lesion location and to the anatomoclinic correlation. Lastly they talk about the results in three patients treated from the Neuropsychiatric view within the framework of the above mentioned classification.

Key words: Frontal lobe / depression.

* Docente Adj. de Neuropsicología del Instituto de Neurología de la Facultad de Medicina, Montevideo.
Grupo de trabajo de la Sociedad de Neuropsiquiatría del Uruguay.
ceddic_caf@netgate.com.uy

INTRODUCCIÓN

Es conocido desde hace más de 100 años, el rol que juega el lóbulo frontal en la determinación de la conducta, el lenguaje, la inteligencia y el humor. La patología del mismo, por otra parte, no se ha podido agrupar en síndromes unitarios. Para el estudio de la correlación anátomo-clínica se ha subdividido clásicamente al sector prefrontal en: medial, órbita-frontal y dorso-lateral. Las lesiones en estas localizaciones originan una afectación diferente en cuanto al humor, el comportamiento y el pensamiento y con ello un desorden global de la persona.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es múltiple:

1. Realizar una puesta al día de los conocimientos en lo referente al sustrato biológico que sustenta la experiencia emocional y a los hallazgos referentes a las diferentes alteraciones encefálicas que por varios métodos diagnósticos se han encontrado en los pacientes que padecen depresión.
2. Actualizar la participación de la patología del lóbulo frontal en las alteraciones del estado de ánimo y a su vez mostrar cómo se clasifican los diferentes síndromes pre-frontales de acuerdo a su traducción clínica para comprender mejor en que contexto aparece la depresión en dichas agrupaciones sintomatológicas.
3. Finalmente, comunicar los hallazgos de nuestro grupo de trabajo con relación al abordaje en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro grupo procedió de la siguiente manera:

1. Durante más de un año se realizó una exhaustiva búsqueda y actualización bibliográfica, trabajando sobre los artículos más significativos.
2. Se estudiaron pacientes que cumplieran los criterios del DSM IV TR para Trastorno Depresivo Mayor (F 30.), a todos se les realizó una evaluación neuropsiquiátrica (psiquiátrica, neuropsicológica e imagenológica funcional). (ver anexo 1).
3. Se seleccionaron tres pacientes para ilustrar la presente comunicación.

Datos de Revisión

Resultan de gran interés los datos que surgen de las investigaciones actuales referente a dilucidar como se organiza la experiencia emocional en nuestro cerebro, donde toma gran interés la corteza cerebral y sus conexiones con las estructuras sub-corticales.

La organización funcional del cerebro humano está caracterizada por múltiples asimetrías hemisféricas. Existe la asimetría de estructura y asimetría de función, no existiendo dos cerebros que sean iguales, existiendo una variación individual considerable.

La asimetría puede reflejar el avance biológico de concentrar los componentes de control de una red dentro de un solo hemisferio, para minimizar las demoras de la conducción transcallosa (Mesulam, 2000). Lo más interesante fue descubrir que así como existe una asimetría interhemisférica para la cognición también la existe para la emoción (en el contexto de otras asimetrías ya sea macroscópicas, citoarquitecturales, bioquímicas, cognitivas y asimetrías también de género).

Al respecto fue interesante descubrir que existe un planteo a manera de hipótesis denominada "hipótesis de valencia", que postula:

“El hemisferio izquierdo es dominante para la emoción positiva”.

“El hemisferio derecho lo es para la emoción negativa”.

Estos postulados pueden explicar la predominancia de cuadros depresivos por lesiones hemisféricas izquierdas.

Otros datos interesantes en cuanto a la emoción, es que la misma se puede memorizar y también evocar bajo formas diferentes. Hacemos referencia mayormente a la emoción que acompaña a eventos o experiencias vivenciadas. Dichas experiencias están sustentadas en dos circuitos cerebrales de trayecto córtico-subcortical conocidos. Uno es el circuito de Papez que ayuda a memorizar las experiencias vivenciadas en episodios de nuestra vida. El mismo se denomina técnicamente circuito hipocampo-mamilo-tálamo-cingular, haciendo referencia a las estructuras que une dicha red a través del núcleo anterior del tálamo. Otro es el circuito de Mishkin que une a la amígdala con el núcleo dorso-mediano del tálamo y la corteza prefrontal. Este último es el responsable de memorizar directa-

mente las experiencias emocionales que acompañan a los episodios vivenciados. En cuanto a la evocación de dicha experiencia, la revisión mostró dos formas:

- 1) La denominada "memoria emocional" que hace referencia a una excitación emocional que corresponde a un evento recordado determinado y lo acompaña. Puede vivenciarse aun sin el recuerdo específico que lo originó (es una forma de memoria implícita).
- 2) La denominada "memoria de la emoción" que hace referencia al recuerdo de un evento emocional. Se recordaría el evento causante de dicha experiencia emocional con todo lo acompañado y desencadenado por dicho estado sin necesariamente vivenciarlo en el momento de su evocación. Se recuerda entonces la emoción pero ésta perdió la capacidad de excitarnos visceralmente (es una de las formas de la memoria explícita).

Recordando también las etapas del procesamiento de la información (memoria ultra-corta o sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo) que posibilitan la decodificación, almacenamiento y la posterior evocación de la experiencia, es que mencionamos a la memoria a corto plazo activa o también denominada memoria de trabajo u operativa (working memory). La misma tiene la capacidad de unificar y mantener en compás de espera a una tríada de información que podemos utilizar para la planificación de una respuesta determinada que bien podría ser una toma de decisiones. Nos referimos a la información que ingresa desde el medio ambiente a través de los sentidos, también a la información episódica evocada desde el almacén de la memoria a largo plazo y por último a la experiencia emocional en ese momento determinado. Este espacio de procesamiento está vinculado a la experiencia conciencia del individuo y está fuertemente vinculado al concepto de "foco atencional" en el proceso atencional.

Es así que se concibe un espacio a manera de memoria de trabajo emocional, donde confluye la experiencia emocional y los eventos de la memoria episódica. Es aquí que entramos a considerar una correlación anátomo-clínica de gran interés. La corteza órbita-frontal está posicionada a manera de interfase entre la amígdala y la memoria de trabajo (vinculada a un procesamiento en las cortezas asociativas).

La interrupción de la entrada de la información emocional a la memoria de trabajo como resultado del daño a la corteza órbita-frontal, tiene severas conse-

cuencias para el razonamiento y la toma de decisiones (concepto de “marcador somático” de Antonio Damasio).

Los lesionados en esta área tienden a no tomar conciencia (o a “no tomar en cuenta”) de las claves sociales y emocionales que podrían influir sobre su conducta. La misma parece no estar influenciada entonces por factores emocionales. Por consiguiente, los razonamientos y los procesos de toma de decisiones de estos pacientes están muy deteriorados.

En cuanto a los aportes de la neuropsicología al campo de las emociones, la revisión mostró tres grupos sintomatológicos, a saber:

- 1) Signos y síntomas psicológicos vegetativos
- 2) Déficits neurocognitivos
- 3) Anormalidades neurológicas

Nos centraremos a continuación en el reporte de la literatura internacional respecto de los déficits cognitivos.

Los déficits neurocognitivos

Es así que nos resultaron datos interesantes lo que sigue a continuación:

- a) En la depresión mayor los cambios cognitivos pueden ser tan severos y globales que pueden cumplir los criterios para el diagnóstico de una condición demencial (denominado por algunos autores como “síndrome demencial de depresión” y como “pseudos-demencia depresiva” por otros).
- b) Los dominios cognitivos afectados son la memoria, la atención y las funciones ejecutivas. Dicha performance deteriorada puede encontrarse tanto en los deprimidos unipolares como en los bipolares.
- c) La relación entre el humor y la cognición tiene componentes que son marcadores de rasgo y otros que son marcadores de estado. Los denominados marcadores de estado hacen referencia a los elementos que claramente mejoran acompañando a la mejoría sintomatológica (la mejoría del estado de humor depresivo). Marcadores de rasgo hacen referencia a los déficits que se encuentran aún en estado de eutimia, indicando una condición que bien puede ser considerada como permanente.

- d) El deterioro aumenta a medida que se acentúa la sintomatología.
- g) El número de síntomas depresivos se asocia con mayor riesgo de padecer una enfermedad de Alzheimer. Con cada síntoma adicional, la tasa anual de declinio cognitivo se incrementa en un 24%.

Referente a los dominios específicos, la revisión mostró que:

Referente a la atención y la working memory (explorado con el Trail Making Test parte A y el test de símbolos y dígitos):

- a) Tanto los depresivos como los maníacos en fase aguda están deteriorados.
- b) Los deprimidos unipolares aun en eutimia, rinden menos en el T.M.T. parte A y en el test de símbolos y dígitos.
- c) Los bipolares en eutimia rinden mal solo en T.M.T. parte A.
- d) El rendimiento en la atención se correlaciona con la severidad de los síntomas.

Referente a la función ejecutiva (T.M.T. parte B, Stroop Test y Wisconsin Card Sorting Test):

- a) Los bipolares en fase maníaca rinden mal en el W.C.S.T. y mejoran con el alivio de los síntomas.
- b) Los bipolares eutímicos se equivocaron más en el W.C.S.T. que los normales.
- c) Los bipolares ya maníacos o eutímicos rindieron mal en el Stroop Test.
- d) Los pacientes deprimidos rindieron mal en el T.M.T. parte B.

Referente a la memoria declarativa verbal (historia corta y lista de 15 palabras de Rey) y no verbal (pruebas visuo-espaciales):

- a) El deterioro de la memoria verbal se reportó tanto en los deprimidos como en los maníacos y también en fase de eutimia.
- b) Los deprimidos fallaron en la memoria no verbal. La fase eutímica mostró rendimientos normales.
- c) La memoria empeoró con la severidad del cuadro.
- d) La memoria implícita esta conservada.

Referente al correlato anátomo-clínico mostramos los siguientes esquemas.

Aclaremos la sigla CPF DL como corteza prefrontal dorso-lateal.

Depresión Unipolar

Dominio Cognitivo	Anormalidades estructurales	Anormalidades funcionales	Hallazgos postmortem
Atención			
Memoria de trabajo	CPF DL	CPF DL	CPF DL
Función Ejecutiva	CPF DL	Corteza Cingular	CPF DL
Memoria	Hipocampo CPF DL	CPF DL	

En cuanto a la relación entre el estado de ánimo y los dominios cognitivos específicos afectados, la revisión mostró lo que sigue:

Déficit cognitivo en la alteración del estado del humor

Dominio Cognitivo	Tarea Cognitiva	Eutimia	Estado Depresivo	Estado Maniaco	Déficit que aumenta con la severidad de los síntomas
Atención	TMT - A	SI	SI	NO	—
	Dígitos	SI	SI	?	—
	Símbolos				
Función Ejecutiva	WCST	SI	?	SI	SI
	Stroop test	SI	?	SI	—
	TMT - B	SI	SI	?	—
Memoria	Verbal	SI	SI	SI	SI
	No verbal	NO	SI	?	?
	Implícita	?	NO	?	?

LAS ANORMALIDADES NEUROLÓGICAS

A) Neuro-morfometría de las emociones:

- a) Existen anomalías anatómicas en las regiones límbicas asociadas con la emoción, la cognición y la regulación homeostática (gyrus cingulado anterior, cortezas órbito-frontal y entorrinal, ínsula anterior, estriado ventral y amígdala).
- b) Dichos hallazgos explicarían los síntomas autonómicos y emocionales de los desórdenes del humor.
- c) Otros reportes mostraron que existen alteraciones en las cortezas prefrontales, en los hipocampos así como en el núcleo caudado y putamen.
- d) Los hallazgos más consistentes son la reducción del volumen cerebral y del flujo sanguíneo cerebral en las cortezas órbito-frontal dorso-lateral y dorso-medial (tanto en los desórdenes unipolar como bipolar).
- e) También se reporta la reducción del volumen hipocámpico en ambos, pero la reducción del caudado y del putamen se observó solo en la depresión unipolar.
- f) Que existen reportes de una dilatación de los ventrículos laterales (con aumento del tamaño ventricular entre 11 y 29% de los unipolares y bipolares). La misma es más frecuente en los bipolares que en la depresión recurrente.
- g) Los depresivos recurrentes con síntomas psicóticos tiene mayor dilatación. Los esquizofrénicos tienen mayor dilatación que los deprimidos y éstos que la población normal.
- h) En cuanto al tamaño del tercer ventrículo se reportó que tanto en pacientes deprimidos de edad avanzada y en los que cursan los primeros episodios maníacos, el tamaño se correlaciona con síntomas psicóticos, edad avanzada, inicio tardío, sexo masculino, unipolaridad y test de supresión de dexametazona positivo.
- i) En cuanto a la sustancia blanca subcortical, existen hiperintensidades en 15- 44% de los bipolares y en 4-6% de los controles y 9% en los esquizofrénicos. Las mismas persisten en el tiempo. Existe un predominio frontal y parietal en los bipolares. Los mismos presentaban un incremento mayor del volumen de las hiperintensidades que los unipolares. Hay una mayor incidencia en el lóbulo frontal y se correlacionan positivamente con el tamaño ventricular. En los bipolares, las hiperintensidades no se

correlacionan con factores de riesgo vascular, exposición previa al litio, los neurolépticos o la terapia electroconvulsiva.

Parece que las mismas ya están presentes en pacientes bipolares jóvenes e incluso desde el primer episodio. A edades avanzadas son dependientes de la edad y están asociadas a factores de riesgo vascular.

- j) En cuanto a las estructuras del circuito fronto-límbico, en lo referente al lóbulo temporal, existe una disminución del volumen parahipocámpico. Existe en los unipolares un mayor tamaño del lóbulo derecho que el izquierdo. Los varones bipolares mostraban lo mismo pero no así las mujeres bipolares.-
- k) En lo referente a la amígdala e hipocampo, los bipolares muestran una disminución del volumen del hipocampo a derecha. Otros hallaron un decremento del 10% en el volumen de ambas estructuras en los deprimidos. Otros hallaron aumento del volumen amígdalar en bipolares. Otros observaron un incremento del volumen hipocámpico derecho en bipolares que se correlacionó con peor rendimiento en la memoria, abstracción, atención, inteligencia y funciones motoras.
- l) Referente a los núcleos grises de la base, se evidenció una reducción del volumen del núcleo caudado y putámen bilateralmente en deprimidos. Se evidenció un aumento del núcleo caudado en bipolares masculinos, al igual que en los esquizofrénicos de ambos sexos (¿efecto de la medicación?). El tálamo de los bipolares era mayor y el de los depresivos unipolares menores. El tálamo de los adolescentes esquizofrénicos y bipolares es menor que los el de los controles.
- m) Referente al lóbulo frontal, el mismo mostró una disminución del volumen prefrontal en 7% de los pacientes con depresión mayor recurrente. No se reportan cambios en bipolares. No se evidenciaron asimetrías en los pacientes bipolares pero el lóbulo frontal derecho se mostró más grande en los pacientes deprimidos prepuberales.
- n) Los hallazgos en la glándula pineal mostraron calcificaciones de gran tamaño en 25 % de bipolares institucionalizados.

B) Relación entre la neuromorfometría de las emociones y la cognición:

- a) La alteración en el cortex prefrontal dorso-lateral, el cuerpo estriado e hipocampo, darían cuenta de la alteración en la atención, la Working Memory, la memoria propiamente dicha y las funciones ejecutivas.

- b) Los patrones de deterioro cognitivo tanto en los unipolares como en los bipolares es similar y se diferencian únicamente en su intensidad. La afectación de la corteza prefrontal dorso-lateral aparece como crucial.
- c) Habría un sustrato común para la afectación de la cognición. Los unipolares siempre mostraron un hipocampo reducido en su volumen siendo variables los hallazgos en los bipolares.

C) Relación a los hallazgos de neuroimagen en la tomografía por emisión de fotón único muestran que:

- a) En la depresión mayor hay un hipoflujo frontal izquierdo.
- b) El enlentecimiento psicomotor se correlacionó con una disminución del flujo a nivel prefrontal ántero-lateral izquierda.
- c) El deterioro cognitivo se correlacionó con una disminución prefrontal medial izquierda.
- d) Los pacientes unipolares no medicados muestran un incremento relativo en el flujo sanguíneo cerebral frontal izquierdo comparado con los bipolares. No existieron diferencias entre los bipolares y el grupo control.

D) Relación entre la neuromorfometría de las emociones, el flujo sanguíneo cerebral y la cognición en reposo:

- a) Comparando a pacientes deprimidos deteriorados cognitivamente y a deprimidos no deteriorados, se encontró una disminución de la actividad en el gyrus prefrontal medial izquierdo (área 10 de Brodmann) y aumento en el vermis cerebeloso en los deteriorados.
- b) El declinio cognitivo global en los deprimidos se correlacionó con disminución del F.S.C. en el cortex prefrontal medial (memoria y atención). El cortex cingulado anterior solo correlacionó con la memoria.
- c) Otro reporte importante informa que los estudios de neuroimagen funcional sustentan la noción de que los deterioros cognitivos en la atención y working memory así como en las funciones ejecutivas en los desórdenes del humor, están asociados con disturbios en la cortezas prefrontal, cingulada anterior e hipocámpica.

E) Relación entre la neuromorfometría de las emociones, el flujo sanguíneo cerebral, la cognición, los métodos de activación y la afeción bipolar:

- a) Existen hallazgos similares a los unipolares en cuanto a la disfunción prefrontal.
- b) Cuando se intentó activar con la tarea de generación de lista de palabras, toma de decisiones y el Stroop Test, en la manía se evidenciaron anomalías en el cortex prefrontal ventral.
- c) El déficit de activación en el cortex prefrontal izquierdo se mostró como marcador de rasgo.

F) Referente a la neuroimagen funcional y métodos de activación en las siguientes situaciones:

- a) En la expresión facial de tristeza en forma progresiva, se evidenció un aumento de actividad funcional de amígdala izquierda y del polo temporal derecho.
- b) En la expresión facial de cólera progresiva, se evidenció un incremento de actividad en córtex prefrontal y córtex cingular anterior.
- c) En la expresión facial de miedo, se evidenció un incremento de actividad en amígdala izquierda, pulvinar izquierdo, ínsula anterior izquierda y circunvolución del cíngulo anterior bilateralmente.

G) En cuanto a los hallazgos con la tomografía por emisión de positrones:

- a) En la depresión se observa hipoactividad prefrontal, temporal, cingular anterior y en los ganglios basales.
El hallazgo más replicado tanto en la depresión unipolar como en la bipolar es el hipometabolismo prefrontal dorso-lateral y de predominio izquierdo que se correlaciona con la gravedad de los síntomas y que suele normalizarse con el tratamiento y la remisión de los síntomas.

H) Los hallazgos referentes a la resonancia nuclear magnética funcional mostraron que:

- a) La concentración de creatina en el lóbulo frontal izquierdo de los bipolares en fase depresiva era menor que el estado de eutimia.

- b) La concentración de creatina en el lóbulo frontal derecho fue mayor en los varones que en las mujeres.
- c) Los hallazgos concluyen en un decremento de la densidad neuronal o disfunción neuronal en la región prefrontal dorso-lateral.
- d) Los niños con trastorno bipolar muestran niveles elevados de glutamato/ glutamina en ambos lóbulos frontales y en los ganglios basales comparado con los controles. Estos hallazgos sugieren que la resonancia nuclear funcional podría detectar anomalías en niños con trastorno bipolar en forma precoz.

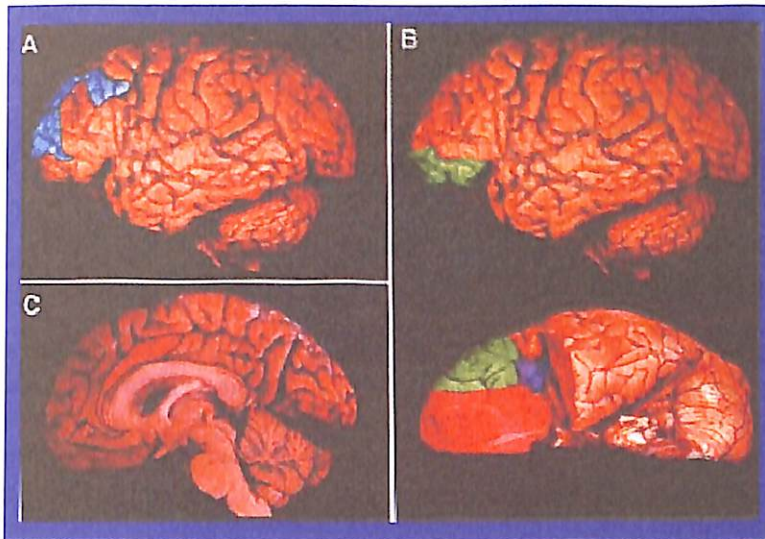
Referente a las formas en que se ha estudiado la correlación anátomo-clínica del humor depresivo haciendo referencia a patologías específicas, surgieron datos interesantes. Las líneas de investigación han sido tres:

- 1) Con lesiones discretas o localizadas (T.E.C., stroke, tumores, ablación quirúrgica y eplipsia focal).
- 2) Con cambios degenerativos o neuroquímicos definidos (Parkinson, Huntington, P.S.P., Fahr, Wilson, intox. Con CO)
- 3) Con patología cerebral generalizada (enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y enfermedades sistémicas)

Seguidamente haremos referencia los hallazgos en las primeras dos líneas de investigación.

LESIONES DISCRETAS O LOCALIZADAS

Referente a lesiones focales pudimos observar que se reporta un grupo sintomatológico que se repite según la lesión de las diferentes caras del sector prefrontal (dorso-lateral, órbito-frontal y medial-cingulado). De esta manera se puede arribar a una verdadera clasificación de los síndromes prefrontales de acuerdo a su traducción clínica.



Principales áreas corticales de inicio de los circuitos prefronto-subcorticales:

- Dorsolateral.
- Órbitofrontal.
- Cíngulo anterior.

Síndrome Prefrontal-Orbital (10-11-13 Y 47):

- 1) Trastornos atencionales (control de interferencias).
- 2) Síndrome de dependencia ambiental (imitación y utilización).
- 3) Hipermotilidad e impulsividad.
- 4) Euforia (con irritabilidad)-
- 5) Desinhibición de instintos y deterioro del juicio moral.
- 6) Sociopatía criminal.
- 7) Perseveraciones.

Síndrome Prefrontal Medial Cingulado (6-8-10-12-24 y 32).

- 1) Dificultades en la iniciación del movimiento del brazo, ojos y dificultades en el lenguaje (6-8).
- 2) Hipokinesia o akinesia (24-32). Mutrismo akinético.
- 3) Catalepsia.
- 4) Apatía.

Síndrome Prefrontal Dorsolateral (ÁREAS 8-9-10 Y 46):

- 1) Trastornos atencionales (intensiva y selectiva).
- 2) Posible negligencia visuo-espacial (alteraciones de la mirada).
- 3) Síndrome disejecutivo (atención, WM, planificación).
- 4) Alteraciones del lenguaje (afasia prefrontal y fluencia verbal).
- 5) Perseveraciones.
- 6) Apatía.
- 7) Depresión.

Es importante destacar que la afectación tan focalizada dentro del sector prefrontal del lóbulo frontal suele observarse en lesiones como las causadas por el stroke.

En lo referente a la depresión post-stroke, pudimos compilar una información sumamente interesante, como la que sigue a continuación.

DEPRESIÓN POST STROKE

Los hallazgos son como sigue:

- A) La depresión se correlaciona mayormente con lesiones hemisféricas izquierdas que con las derechas en una forma estadísticamente significativa.
- B) Las lesiones correspondían a una localización frontal, subcortical o fronto-subcortical (afectando las proyecciones fronto-estriatales).
- C) Existe una correlación inversa entre la distancia del borde anterior de la lesión y el polo frontal (tanto para las lesiones corticales como subcorticales).
- D) Hallazgos similares para la injuria cerebral post-TEC.
- E) La asociación entre la depresión mayor y el sitio de la lesión se restringe al estado agudo. La depresión de inicio tardío se correlacionó con factores sociales y con la historia psiquiátrica previa.
- F) La atrofia subcortical previa es un factor de riesgo para padecer depresión post-stroke.
- G) Existiría una afectación directa de las neuronas catecolaminérgicas o una disrupción de sus proyecciones corticales.

- H) Existiría una asimetría en la disposición de dichas vías (se evidencia en un descenso de serotonina, dopamina y norepinefrina y de la dosificación en L.C.R. De MHPG en la fase aguda de las lesiones a izquierda
- I) Los lesionados a izquierda deprimidos, presentaron un hipometabolismo fronto-orbitario, temporal y cingulado bilateralmente. Los maníacos (lesionados a derecha), mostraron un hipometabolismo ipsilateral temporal. Los eutímicos lesionados a izquierda no mostraron nada a nivel temporal y singular pero como todos, mostraron un hipometabolismo frontal inferior bilateral.
- J) El efecto metabólico remoto en el cortex órbito-frontal, es debido a la interrupción de las vías córtico-estrió-talámicas. Las anomalías a nivel temporal son estado específicas implicando la disrupción de las vías límbico-vasotemporales.
- K) Las anomalías basotemporales y fronto-orbitaria se observaron tanto en la enfermedad de Parkinson, la afectación de los ganglios basales y en la enfermedad de Huntington, siempre y cuando estuvieran deprimidos, de lo contrario no se observaba alteración alguna.
- L) El humor deprimido se correlacionó con cambios cerebrales estereotipados y fue estado específico pero no enfermedad específica.
- M) House, Dennis, Warlow, Hawton y Molineux (1990) encontraron una relación directa entre la proximidad lesional al polo frontal y la severidad de la depresión pero tanto a izquierda como a derecha.

CAMBIOS DEGENERATIVOS O NEUROQUÍMICOS DEFINIDOS. La depresión en la enfermedad de Parkinson

- A) Existe una asociación específica entre la neuropatología de la enfermedad de Parkinson, la Depresión Mayor y los Déficit Cognitivos Frontales.
- B) Existe un hipometabolismo bilateral en el núcleo caudado y en el cortex frontal inferior característico en los parkinsonianos deprimidos al compararlos con los no deprimidos.
- C) Existe una hipoperfusión en las regiones frontales dorso-laterales y antero-mediales así como en las cortezas cinguladas (similar a la depresión primaria)

- D) Se observó una disfunción en dos vías a saber:
 - 1) Córtrico-Estrio-Talámica
 - 2) Límbico Basotemporal
- E) Los pacientes akineto-rígidos tienen mayor proporción de depresión mayor.
- F) Existe una fuerte correlación entre la bradicinecia y una hipoperfusión del cortex fronto-medial. La bradicinecia fue el signo extrapiramidal de mayor correlación con la depresión.

La depresión primaria

- A) Existe un hipometabolismo prefrontal dorsolateral predominantemente izquierdo.
- B) Se observó un decremento del flujo en la zona fronto-orbitaria, temporal anterior y cingular.
- C) El tratamiento exitoso normalizó el hipometabolismo prefrontal dorsolateral así como disminuyó el metabolismo en el cortex órbito-frontal y aumentó el metabolismo en el núcleo caudado.
- E) Como marcador de estado se identificó un incremento del flujo en la pars orbitalis frontal inferior bilateralmente.
- F) La mejoría se asoció con un hipometabolismo en las áreas paralímbicas ventrales (ínsula anterior y polo temporal).
- G) Los deprimidos resistentes a la terapia mostraron un hipermetabolismo en la ínsula anterior y en el polo temporal. Los resistentes al tratamiento con fluoxetina mostraron un hipermetabolismo en dichas áreas ventrales (cortex órbito-frontal e ínsula anterior).

Por último revisamos la literatura en lo concerniente a las causas o mecanismos biológicos de la depresión y encontramos un posible mecanismo explicativo.

EL MECANISMO DE LA DEPRESIÓN (una visión unificada de la depresión secundaria)

- 1) Los cambios metabólicos orientan a la disfunción de dos circuitos:
 - a) Córtrico-estrio-talámico

- b) Límbico basotemporal (que une la corteza órbito-frontal y el cortex temporal anterior vía fascículo uncinado).
- 2) Existe una interacción anormal entre las áreas ventrales y dorsales.
- 3) Se observa una asimetría en la respuesta de sistema de aminas biógenas a la injuria (la depresión mayormente con lesiones a izquierda)
- 4) Esto conllevaría a una disfunción serotoninérgica lateralizada con una disfunción límbica y por consiguiente a un estado depresivo.

RESULTADOS

De la actualización surgieron ciertas conceptualizaciones:

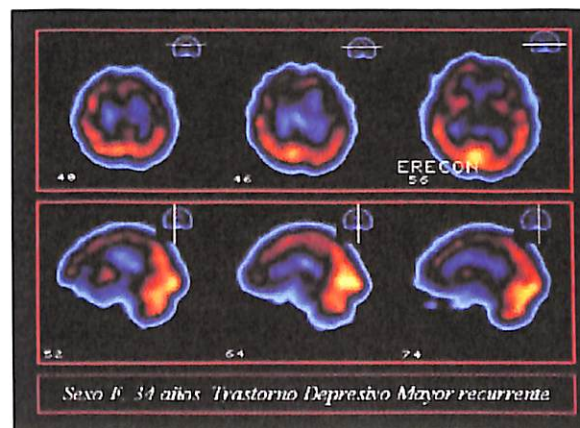
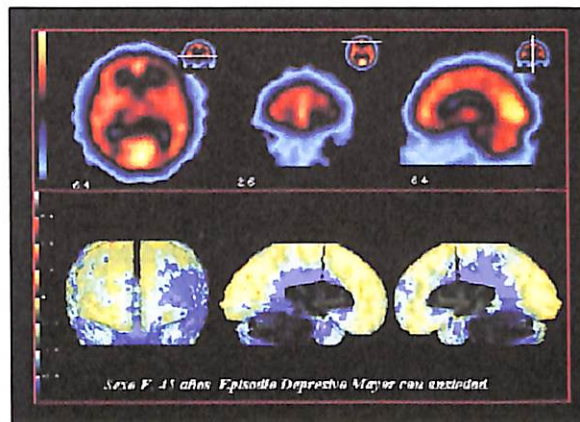
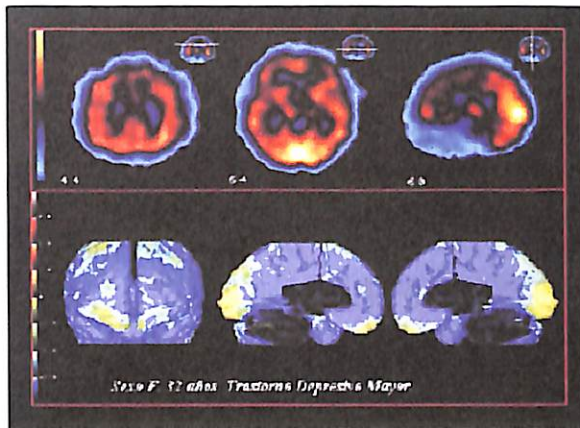
- a. Se estudió la Hipótesis de valencia y se observó que los cuadros depresivos unipolares y por lesiones focales muestran predominancia de disfunción frontal izquierda.
- b. Dentro del sector prefrontal, la mayor afectación es la dorsolateral.
- c. Las anomalías anatómicas en las regiones límbicas asociadas con la emoción, cognición y la regulación homeostática (cíngulo anterior, cortezas órbito-frontal y entorrinal, ínsula anterior, estriado ventral y amígdala) explicarían los síntomas autonómicos y emocionales de los trastornos del humor.
- d. También pueden encontrarse alteraciones en hipocampo, núcleo caudado y putamen.
- e. Los hallazgos estructurales más consistentes en los Trastornos Uni y Bipolares son la reducción del volumen prefrontal (7%), particularmente en la corteza mesial y orbitaria, del volumen hipocámpico en Trastornos Uni y Bipolar, y del estriado en la depresión unipolar. Ocasionalmente se observa dilatación de los ventrículos laterales (11 a 29% de los pacientes con Trastornos Uni y Bipolares). Los pacientes con Trastornos Depresivos Recurrentes con síntomas psicóticos son los que muestran la mayor dilatación.
- f. Se observaron hiperintensidades en sustancia blanca subcortical (en 15-44% de los pacientes con Trastorno Bipolar vs. 4-6% de los controles). Parece que las mismas ya están presentes en pacientes jóvenes e incluso desde el primer episodio. A edades avanzadas son dependientes de la edad y están asociadas a factores de riesgo vascular.

- g. Los estudios de neuroimagen funcional constatan alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en la corteza órbito-frontal, prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior, los ganglios basales y los lóbulos temporales. En general se han descrito disminuciones de la actividad en corteza prefrontal dorsal y aumentos en las regiones ventrales. Las áreas orbitarias y mediales y las estructuras límbicas están implicadas en la modulación del comportamiento emocional, sugiriendo su participación en la patogénesis de la depresión. Los trastornos en estas áreas pueden persistir luego del tratamiento, constituyendo un marcador de rasgo.
- h. Los deterioros cognitivos en la atención, working memory y funciones ejecutivas en los desórdenes del humor, están asociados con disturbios en la corteza prefrontal dorsolateral, del cíngulo anterior e hipocámpica. La hipoactividad de las áreas dorsales durante el cuadro depresivo refleja alteraciones e interacciones neuropsicológicas entre el procesamiento cognitivo y el emocional y tiende a revertir con la remisión sintomática, por lo que puede ser considerada como un marcador de estado.
- i. El abordaje neuropsicológico de los pacientes seleccionados replican en gran forma los hallazgos de la literatura internacional aunque en uno de los mismos (el que presentó un trastorno depresivo recurrente) mostró la menor alteración de los tres con un Stroop Test normal y un Trail Making Test parte B también normal.
Hacemos un llamado de atención en cuanto a que no siempre es replicable lo reportado sistemáticamente en la literatura internacional referente a los hallazgos neuropsicológicos en cuanto al rendimiento cognitivo. Nos ha sucedido también en abordajes de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno de la Tourette y pacientes esquizofrénicos.

CONCLUSIONES

El lóbulo frontal y sus conexiones prefronto-subcorticales participan en la organización del estado de ánimo del ser humano mostrando alteraciones de su funcionamiento en los pacientes deprimidos, con una dominancia hemisférica izquierda (hipótesis de valencia).

SPECT CEREBRAL DE TRES PACIENTES SELECCIONADOS



ANEXO 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR -DSM IV

- Estado de ánimo depresivo: sentimiento de “tristeza” o de vacío, llanto fácil.
- Pérdida de interés. Pérdida de la capacidad para el placer (anhedonia)
- Irritabilidad.
- È o Í de peso (sin hacer dieta).
- Insomnio o Hipersomnia.
- Inhibición psicomotriz .
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de culpa, ruina, inutilidad, incapacidad.
- Í de la capacidad para pensar o concentrarse.
- Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida con o sin plan específico.
- Los síntomas provocan malestar significativo o deterioro social, laboral, familiar.
- Los síntomas no son debidos a los efectos de una sustancia o enfermedad médica.
- Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo.

REFERENCIAS

- APA. (2002) *DSM IV TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson.
- Arango-López, C., Crespo-Fcorro y Arroyo, MB (2003) *Neuroimagen en Psiquiatría*. España: Ars Médica.
- Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. (2001) Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* Apr;6 (2):102-12
- Calev, Abraham.(2005) *Assessment of Neuropsychological Functions in Psychiatric Disorders*. Washington: American Psychiatric Press, Inc.
- Drevets WC. (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* Oct 15;48(8):813-2
- Flaschman, L.A (2004) Cognitive and Neurologic Impairment in *Psychiatric Disorders*. *Psychiatric Clinics of North America*. March, Volumen 27. Number 1.
- Fuster, M.J. (1997) *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Phisiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobes*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Heildeberg, Shalloway, S.P.; Malloy, P. F., and Duffy, J.D. (2001) *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.
- Lauterbach, E.C (2002) *Abordaje Psiquiátrico en las Enfermedades Neurológicas*. España: Ars Médica.
- Stuss Donald T. and Knight, R.T.(2005) *Principles of Frontal Lobe Function*. USA: Oxford University Press.
- Mesulam, M.M.: (2002) *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. USA: Oxford University Press,
- Risberg, J., and Grafman, J. (2006) *The Frontal Lobes: Development, Function and Pathology*. Cambridge University Press. Schneider, W. X.; Owen, A.M., and Duncan, J.: *Executive Control and the Frontal Lobe: Current Issues*. Berlín: Springer-Verlag.

Fecha de recepción: 25 octubre 2007

Fecha de aceptación: 7 noviembre 2007