

Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen funcional

Agustín Ernesto Martínez-González, José Antonio Piqueras-Rodríguez

Introducción. A lo largo de las últimas décadas, los estudios psicológicos han demostrado la eficacia de la terapia cognitivo-conductual en la mayoría de los trastornos de ansiedad y depresión. Esto ha sido así hasta tal punto que en la actualidad se ha pasado a un nivel diferente y complementario en cuanto a la validación de este enfoque, es decir, se ha planteado comprobar la eficacia de dicha terapia utilizando técnicas de neuroimagen funcional.

Desarrollo. Los estudios neurológicos evalúan el funcionamiento cerebral, provocando la aparición de síntomas y observando la actividad cerebral. En este estudio de revisión mostramos las implicaciones de diferentes estructuras cerebrales (amígdala, córtex cingulado, tálamo, ínsula, etc.) con los síntomas característicos de muchos trastornos mentales estudiados (trastorno obsesivo-compulsivo, fobias específicas, etc.) y los cambios neurológicos tras aplicar una terapia de tipo cognitivo-conductual.

Conclusiones. En la actualidad, existe un número muy limitado de estudios, debido a la complejidad en la ejecución de este tipo de investigaciones. Sin embargo, los datos de los que se dispone indican cambios en la actividad metabólica tras la terapia cognitivo-conductual, junto con la disminución de síntomas. Futuros estudios deben controlar la influencia de variables, como la comorbilidad y la medicación, que impiden obtener conclusiones más definitivas.

Palabras clave. Depresión. Estrés postraumático. Fobia específica. Fobia social. Neuroimagen funcional. Pánico. Revisión. Terapia cognitivo-conductual. Trastorno obsesivo-compulsivo.

Clínica Neuropsicológica Mayor; Alcantarilla, Murcia (A.E. Martínez-González). Departamento de Psicología de la Salud; Universidad Miguel Hernández; Elche, Alicante, España (J.A. Piqueras-Rodríguez).

Correspondencia:

Dr. Agustín Ernesto Martínez González. Mayor, 113, 4.º C. E-30820 Alcantarilla (Murcia).

E-mail:

cpcmayor@yahoo.es

Aceptado tras revisión externa: 29.04.09.

Para citar este artículo:

Martínez-González AE, Piqueras Rodríguez JA. Eficacia de la terapia cognitivo-conductual en trastornos afectivos y de ansiedad mediante neuroimagen funcional. Rev Neurol 2010; 50: 167-78.

© 2010 Revista de Neurología

Introducción

La investigación científica en psicología clínica y psiquiatría ha utilizado habitualmente, como métodos de investigación para averiguar la eficacia de los diferentes tratamientos en los trastornos mentales, pruebas psicométricas (autoinformes y entrevista diagnóstica, fundamentalmente) en detrimento de las técnicas objetivas, tales como las pruebas psicofisiológicas o las de neuroimagen. Desde que en 1993 un comité creado al efecto de la División 12 de la Asociación Americana de Psicología (APA), sección de la APA dedicada a la Psicología Clínica, comenzara a establecer los criterios para evaluar la eficacia de los tratamientos psicológicos para los trastornos mentales, estos criterios han permitido hablar de una terapia eficaz para un trastorno específico en la medida en que su eficacia venga avalada empíricamente por el cumplimiento de una serie de condiciones:

- Que los resultados de al menos dos estudios experimentales intergrupos o de diez estudios experimentales de caso único demuestren que dicha terapia es superior a un tratamiento farmacológico-

co, a un placebo psicológico o a otro tratamiento psicológico alternativo, o bien que es equivalente a un tratamiento bien establecido.

- Que los experimentos se hayan realizado con un diseño adecuado, utilizando manuales de tratamiento y sobre muestras de pacientes cuyas características hayan sido claramente especificadas.
- Que al menos dos grupos de investigación hayan demostrado los efectos positivos del tratamiento de manera independiente.

Teniendo en cuenta estos criterios, el comité de la División 12 de la APA, en 1998, actualizó los criterios y creó una lista de tratamientos psicológicos cuya eficacia estaba avalada empíricamente para ciertos trastornos específicos. Esta lista incluía 67 tratamientos para 33 trastornos distintos, y el 85% de dichos tratamientos pertenecía a la perspectiva cognitivo-conductual. Así, por ejemplo, para los trastornos de ansiedad, todos los tratamientos listados eran cognitivo-conductuales, incluyendo las clásicas terapias de exposición o de desensibilización sistemática y los programas multicomponentes, denominados genéricamente terapias cognitivo-

conductuales y que suelen combinar técnicas de reestructuración cognitiva, de entrenamiento en relajación y otras estrategias de afrontamiento, y de exposición. Respecto a otros trastornos, como los depresivos, junto con terapias cognitivo-conductuales, también se incluyeron terapias procedentes de otras perspectivas psicológicas, como la interpersonal o la psicodinámica. A lo largo de estos últimos 15 años, la terapia cognitivo-conductual ha ido sumando evidencias científicas respecto a su eficacia en diversos trastornos mentales (por ejemplo, fobias específicas, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, disfunciones sexuales, depresión, problemas de conducta en la infancia y enuresis) tanto en niños como en adolescentes y adultos [1]. Igualmente, la psicofarmacología ha proporcionado datos de interés sobre los modelos teóricos y la eficacia de los psicofármacos en ciertos trastornos mentales. Así, los inhibidores de la recaptación de la serotonina son el tratamiento farmacológico de elección en trastornos relacionados con la ansiedad, y la fluoxetina es la más indicada para el TOC y otros trastornos de ansiedad [2]. Igualmente, los nuevos antidepresivos han confirmado su eficacia terapéutica tanto en trastornos depresivos como entre los trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, trastorno ansioso generalizado y fobia social) [3]. Sin embargo, existe una cierta controversia respecto a la eficacia de estos psicofármacos, ya que estudios metaanalíticos recientes han puesto en duda su eficacia en la depresión [4].

Desde el punto de vista de las neurociencias, la neuroimagen funcional ha sido la herramienta más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de los casos con daño cerebral. Tradicionalmente, se ha utilizado la imagen por resonancia magnética funcional, la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) para estudiar procesos cognitivos, obteniendo una línea base del metabolismo cerebral que nos ha permitido relacionar las áreas cerebrales dañadas y los déficit cognitivos subyacentes.

En esta última década, los científicos se han valido de dos tipos de herramientas para estudiar los déficit cognitivos en pacientes con trastornos afectivos y de ansiedad: los test neuropsicológicos [5-12] y la neuroimagen funcional. Esta última se viene utilizando cada vez con más frecuencia para hallar los correlatos neurológicos y funcionales de la sintomatología de diversos trastornos mentales, como el TOC, las fobias específicas, la fobia social y la depresión [8].

Así pues, los estudios en neuroimagen han intentado estudiar las áreas cerebrales y sus funciones, así como la relación con diversos trastornos muy rela-

cionados con la ansiedad. En este sentido, parece ser que existe una relación muy estrecha entre la ansiedad y la activación de ciertas áreas cerebrales, como la amígdala, que se activa ante estímulos que provocan miedo [9]. Así, la exposición a dichos estímulos puede ser tanto a personas (fobia social) como a animales (fobias específicas), y la exposición in vivo es el eje central de la terapia cognitivo-conductual en muchos de los trastornos de ansiedad.

Más recientemente, ha surgido un nuevo campo de estudio interdisciplinar, consistente en el estudio de la eficacia de las terapias, tanto farmacológicas como psicológicas, basándose en los cambios en la actividad cerebral. La utilización de la neuroimagen para demostrar la eficacia de los psicofármacos y, posteriormente, para la psicoterapia en los trastornos mentales supone un avance en la investigación. Estos métodos fundamentalmente han aportado tanto un desarrollo del conocimiento de los correlatos neuronales de la psicopatología como la utilización de la neuroimagen como técnica para provocar la aparición de síntomas y medir el funcionamiento cerebral. Así, la neuroimagen funcional es una herramienta útil para medir los efectos de la psicoterapia, mediante la exposición a ciertos estímulos, y para localizar los síntomas que se detectan en diversas áreas cerebrales, contribuyendo, pues, a la comprensión de los mecanismos neurales subyacentes.

Objetivos

En este estudio pretendemos realizar la primera revisión de habla castellana sobre los estudios de neuroimagen funcional que han utilizado la provocación de síntomas para recrear los síntomas psicopatológicos, y ofrecemos los resultados hallados por diversos estudios sobre la eficacia de la terapia cognitivo-conductual demostrada mediante pruebas de neuroimagen en diversos trastornos (TOC, fobias específicas, fobia social, estrés postraumático y depresión).

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante la base de datos SCOPUS (base de datos multidisciplinar para la investigación científica, con el 100% de la cobertura de Medline, entre otras). Los términos introducidos para la realización de la búsqueda fueron: [*neuroimag* and 'mental disorder' and psychotherapy*]. La búsqueda ofreció 48 salidas. Tras la lectura de los resúmenes, detectamos que los trastornos de ansiedad y afectivos en los cuales se había estudiado la eficacia del tratamiento psicológico mediante neuroimagen eran: TOC, fobias específicas, fobia social, trastorno de estrés postraumático,

trastorno de pánico y depresión. A continuación, realizamos búsquedas parciales por trastorno, incluyendo los siguientes términos: 'neuroimag* and obsessive-compulsive disorder and psychotherapy' (30); 'neuroimag* and phobia and psychotherapy' (15); 'neuroimag* and social phobia and psychotherapy' (25); 'neuroimag* and panic disorder and psychotherapy' (11) y 'neuroimaging and depressive disorder and psychotherapy' (40). La búsqueda ofreció 121 salidas. Tras revisar los resúmenes de cada uno de los artículos, se seleccionaron aquellos artículos que describían datos sobre la evaluación sintomática mediante provocación de síntomas y registro mediante neuroimagen, y los que incluían datos sobre la eficacia de terapia cognitivo-conductual mediante cualquier técnica de neuroimagen. Así, respecto a los estudios que evaluaban la eficacia de la psicoterapia mediante neuroimagen funcional, cuatro estudios fueron sobre el TOC, tres sobre fobias específicas, uno sobre fobia social, uno sobre estrés postraumático, uno sobre trastorno de pánico y tres sobre depresión. Los artículos se solicitaron a los autores o se descargaron de diferentes páginas que ofrecían la posibilidad de realizar descargas de texto completo. Se excluyeron los estudios con niños, con un tamaño muestral pequeño ($n < 6$) y aquéllos que incluían intervención psicológica en abuso de drogas, trastornos de la personalidad y esquizofrenia. Los sujetos cumplían los criterios diagnósticos para cada categoría según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto revisado* [10]. Solamente se consideraron los estudios que hallaban un nivel de significación $< 0,05$ para demostrar las diferencias importantes potenciales entre los sujetos con el trastorno y los controles sanos o con otros trastornos.

En el diseño de la revisión, seguimos la línea de otros autores que plantean que una tabulación descriptiva de los resultados de los estudios individualmente proporciona más perspectiva que un meta-análisis [6,11]. Para cada estudio, identificamos las áreas cerebrales mediante la estimulación o provocación de síntomas visualizados en la neuroimagen, y posteriormente se describen los efectos de la terapia cognitivo-conductual en dichas áreas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Estudios de neuroimagen cerebral

Dentro del estudio de neuroimagen de los trastornos mentales, el TOC es uno de los que más investigaciones ha suscitado. Las primeras investigaciones

de Rauch et al [12] consistieron en provocar síntomas en sujetos con TOC y observar el desarrollo durante la aplicación de una PET. Estos autores encontraron un aumento del flujo sanguíneo en el núcleo caudado derecho, el córtex cingulado anterior izquierdo y el córtex orbitofrontal bilateral cuando presentaban estímulos provocadores de síntomas comparados con los estímulos neutros. Así que estos primeros estudios hallaron una relación del núcleo caudado y la zona orbitofrontal con los síntomas de los sujetos con TOC. Sabemos que el núcleo caudado y otras partes de los ganglios basales son áreas involucradas en la ejecución de la conducta motora, coordinada por el córtex prefrontal dorsolateral y la premotora. Asimismo, según varios autores, este sistema podría estar implicado en la disfunción ejecutiva y la conducta compulsiva [13].

En esta misma línea, otros autores informaron de resultados similares, ya que encontraron una actividad de las regiones orbitofrontal-estriatal-talámica. Concretamente, observaron un aumento de la actividad en el hipocampo derecho y el giro cingulado posterior, que correlacionaba con la intensidad de los síntomas del TOC. Estos autores sugirieron que estos resultados podrían estar más relacionados con la ansiedad [14].

Posteriormente, Breiter et al [15] utilizaron la resonancia magnética funcional y volvieron a encontrar resultados análogos a los de otros estudios. Así, hallaron un incremento de los niveles de oxígeno en el caudado derecho, en el área orbitofrontal bilateral, en el córtex prefrontal y en los lóbulos temporales.

Después de estos estudios iniciales, la investigación en neurociencia ha aumentado considerablemente en el estudio del TOC, y aporta evidencias más concluyentes sobre la implicación del lóbulo frontal, los ganglios basales y los circuitos frontoestriatales en las diversas manifestaciones del TOC [16]. Los estudios de neuroimagen funcional más recientes han hallado tasas metabólicas elevadas de glucosa en el córtex orbitofrontal, los núcleos caudados y los tálamos [17]. En relación con estos hallazgos, parece ser que en la sintomatología del TOC hay una implicación clara del circuito orbitofrontal medial (núcleo *accumbens*, globo pálido y tálamo dorsomedial) y del circuito del cingulado anterior (caudado, sustancia negra y tálamo anterior ventral) [18,19].

Así, a lo largo de estos últimos 20 años, un número considerable de estudios encuentra unos niveles metabólicos elevados de glucosa y de flujo sanguíneo en el córtex orbitofrontal, el córtex del cingulado anterior, los ganglios basales y el tálamo [20-22].

Actualmente, los estudios en neuroimagen funcional han ido más lejos e investigan cada una de las

dimensiones sintomatológicas del TOC (ordenar, acumular, etc.), hallando localizaciones en diferentes regiones del cerebro y diferencias significativas frente a los controles [8]. Así, estudios recientes han identificado al menos cuatro dimensiones sintomatológicas localizadas en distintas zonas del cerebro: la acumulación estaría localizada en regiones del córtex orbitofrontal derecho y giro precentral izquierdo; la contaminación-limpieza, en regiones prefrontales bilaterales ventromediales y del núcleo caudado derecho; las obsesiones-comprobación, en regiones corticales dorsales, giro precentral-superior izquierdos, tálamo izquierdo, globo pálido y putamen; [8] y, por último, la dimensión simetría-ordenar, donde según algunos estudios han encontrado una disminución del flujo sanguíneo en el cuerpo estriado [23].

A pesar de la cantidad de estudios realizados en el TOC, los estudios metaanalíticos de neuroimagen funcional aportan resultados que respaldan parcialmente dichas aportaciones, ya que tan sólo aparecen diferencias entre los sujetos con TOC y los controles sanos en zonas del giro orbital y el córtex del núcleo caudado [24]. Por tanto, podemos concluir que, hasta la fecha, la mayoría de los estudios encuentran una implicación del caudado derecho y el área orbitofrontal bilateral en los sujetos con TOC.

Efectos de la terapia cognitivo-conductual mediante neuroimagen funcional

La terapia de exposición con prevención de respuesta está considerada como el tratamiento estándar de elección para el TOC [25]. La terapia cognitivo-conductual intensiva produce mejoras en el 60-80% de los pacientes con TOC en un período reducido de cuatro semanas, y la mejora de los síntomas oscila entre el 50-80% [25-27].

Igualmente, la terapia cognitivo-conductual ha mostrado la disminución de la actividad cerebral en ciertas áreas cerebrales [28,29], tales como la actividad talámica [28-30], la acción del caudado derecho [28,29] y del área orbitofrontal [28,31]. Baxter et al [28] aplicaron terapia cognitivo-conductual (exposición con prevención de respuesta) a sujetos con TOC, y encontraron una disminución y normalización de la actividad metabólica de la glucosa en el caudado derecho. Igualmente, Nakatani et al [29] hallaron una reducción significativa en el flujo sanguíneo en el caudado derecho y una disminución en el córtex frontal izquierdo y los tálamos.

Un estudio reciente, realizado por Saxena et al [30], estudió los efectos de la aplicación de la terapia cognitivo-conductual (exposición con prevención de

respuesta) de forma intensiva durante cuatro semanas en la actividad medida por PET con [18F]-flurodeoxiglucosa (FDG)-PET y resonancia magnética en 3D. Para ello se analizaron las regiones de interés elegidas *a priori* como asociadas a los síntomas del TOC y a la respuesta al tratamiento. Los resultados del estudio destacaron una disminución de los síntomas en diferentes pruebas psicométricas que miden obsesiones y compulsiones, depresión y ansiedad, y un aumento significativo en la escala de valoración global respecto a los controles sanos. Tras el tratamiento, los autores observaron cambios metabólicos en el cerebro en los pacientes con TOC respecto a los controles en cuatro regiones diferentes: cíngulo anterior dorsal izquierdo y derecho, y tálamo izquierdo y derecho. Estos cambios metabólicos consistían en una disminución significativa bilateral de los tálamos y un incremento significativo en el cíngulo anterior dorsal derecho en los pacientes con TOC respecto a los controles sanos. Los resultados de este estudio apoyaban parcialmente la hipótesis inicial, y concluyeron que tendría que analizarse el aumento de la actividad del cíngulo estudiando más detalladamente su estructura y funciones [30].

Discusión: terapia cognitivo-conductual y neuroimagen cerebral en el TOC

Los cambios de actividad neurológica encontrados tanto en los estudios farmacológicos como en los psicológicos han dado lugar a un modelo explicativo, el cual expone que los síntomas del TOC están mediatizados por la hiperactividad de los circuitos frontosubcorticales conectados con áreas orbitofrontales, caudado, globo pálido y núcleo dorsal medial del tálamo [22]. Esta hipótesis se apoya en los resultados de los estudios farmacológicos, que indican una disminución de los niveles metabólicos elevados de glucosa y de flujo sanguíneo en el córtex orbitofrontal, córtex del cíngulo anterior, ganglios basales y tálamo, tras aplicar inhibidores de la recaptación de la serotonina [22,28,32-36]. La respuesta del tratamiento farmacológico en los síntomas del TOC con los inhibidores de la recaptación de la serotonina depende de la baja regulación de los receptores $1d\beta$ del terminal de serotonina y el posterior incremento en liberación de serotonina en el córtex orbitofrontal, lo cual requiere de al menos ocho semanas de administración de dicho fármaco [37].

El hecho de que algunos estudios encuentren un incremento de la actividad del córtex cíngulo anterior dorsal después de la aplicación de la terapia cognitivo-conductual de forma intensa [30] no confirma la hipótesis farmacológica, que indica que la

farmacoterapia a veces produce una disminución de la actividad en estas áreas. Sin embargo, son pocos los estudios sobre los efectos de la farmacología en el TOC mediante neuroimagen, y la mayoría de las publicaciones no encuentran cambios en la actividad del cíngulo [30]. Sólo dos estudios que utilizan PET [28,33] y tres SPECT [32,38] encontraron una disminución significativa de la actividad mediante inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Por otra parte, existe una variedad de estudios que indican cambios funcionales asociados con una respuesta en el tratamiento en áreas orbitofrontales [33,35,36,39], caudado derecho [29,32,33,36,39] y tálamos [28,34,36,39].

A raíz de estos resultados, algunos autores han señalado que la actividad del córtex cíngulo anterior dorsal pueda corresponderse con el primer mecanismo de activación de la terapia cognitivo-conductual [30]. Así, algunos estudios recientes han observado una activación de dicha área con el tratamiento cognitivo-conductual durante la realización de ciertas tareas cognitivas [31,40]. Nakao et al [31] encontraron después del tratamiento con fluvoxamina o terapia cognitivo-conductual una actividad tanto en el cíngulo medial anterior como en el posterior durante la aplicación de la versión china del test de Stroop. Coincidiendo con este dato, un estudio que aplicó la terapia cognitivo-conductual para pacientes con depresión halló un incremento en la actividad metabólica del córtex cíngulo anterior dorsal.

Una posible explicación podría ser que el córtex del cíngulo es una estructura compleja dividida en distintas subregiones a nivel anatómico y funcional: el cíngulo perigenual y el cíngulo medial anterior. Este último forma parte del córtex límbico-motor encargado de la selección de respuesta [41], la atención selectiva a respuestas emocionales [42,43] y la regulación consciente emocional que regula la amígdala, encargada de la aparición de los síntomas de miedo y ansiedad [44], como es el caso del miedo a la contaminación [45].

El incremento de la actividad del cíngulo medial anterior después de la terapia cognitivo-conductual podría deberse a una mejora de la habilidad para reprimir y suprimir las respuestas emocionales negativas, quizás por la inhibición exagerada de la amígdala cuando responde a estímulos que previamente provocan miedo a la obsesión y una conducta compulsiva. Pero, realmente, es difícil sacar conclusiones, ya que entre otras funciones del cíngulo medial anterior está la resolución de conflictos, la detección de errores, el control ejecutivo, la acción-planificación y la motivación [42,46,47].

Respecto a la disminución de la actividad talámica tras la aplicación de terapia cognitivo-conductual en los pacientes con TOC, parece ser que hay consenso entre los estudios [28-30]. Estos resultados van en consonancia y apoyan los estudios que utilizan la farmacoterapia [22,28,34] o neurocirugía [39] para mitigar los síntomas del TOC. Sin embargo, como en la mayoría de estudios [28 29,33], la magnitud de los cambios metabólicos no correlaciona con el grado de respuesta de los síntomas del TOC en la terapia cognitivo-conductual intensiva [30], lo que sugiere que la disminución de la actividad talámica puede ser un marcador de respuesta al tratamiento sin estar específicamente relacionado con los síntomas del TOC [42].

Fobias específicas

Estudios de neuroimagen cerebral

Las fobias específicas son particularmente sencillas de investigar utilizando métodos de neuroimagen cerebral. Así, por ejemplo, la provocación de síntomas en la fobia a las arañas puede realizarse mediante imágenes [48] o secuencias de imágenes [49], que se contrastan con animales inofensivos o bien con objetos naturales.

En cuanto a la provocación de síntomas en personas con fobias específicas, los estudios en neuroimagen resaltan una activación cerebral de la ínsula cuando el miedo o la fobia tiene relación con la contaminación [50], al igual que la activación del área orbitofrontal y la ínsula ante estímulos fóbicos [51] y la amígdala izquierda [48], un área muy relacionada con la ansiedad y las respuestas de defensa [9].

Efectos de la terapia cognitivo-conductual mediante neuroimagen funcional

Inicialmente, Paquette et al [49] aplicaron la técnica de provocación de síntomas y valoraron el efecto de la terapia cognitivo-conductual. En este estudio encontraron un incremento de la actividad del córtex prefrontal dorsolateral derecho y del giro parahipocampal en las secuencias aversivas antes de la intervención psicológica. Tras la terapia, las diferencias desaparecieron después de cuatro sesiones de exposición intensivas en el grupo con fobia específica. Los pacientes tuvieron una actividad alta en las áreas asociadas a la visión para las secuencias aversivas, al igual que los pacientes sanos.

Straube et al [52] realizaron una investigación similar, añadiendo un grupo control de lista de es-

pera. Los autores hallaron que los pacientes tenían una alta actividad en el córtex cingulado anterior, tálamos y áreas bilaterales de la ínsula evaluados con la resonancia magnética funcional comparado con los controles sanos antes de aplicar la terapia cognitivo-conductual. Esta hiperactividad permaneció en el segundo grupo de lista de espera, mientras que desapareció en el grupo de tratamiento con terapia cognitivo-conductual. La reducción de la actividad de la ínsula y el córtex del cingulado anterior podría reflejar la atenuación de la respuesta afectiva a las arañas después del tratamiento.

Otro estudio [53] que utilizó la resonancia magnética funcional encontró una reducción significativa del nivel de oxigenación de la sangre del córtex prefrontal dorsolateral y el giro parahipocampal en el grupo de sujetos con fobias a las arañas. Sin embargo, el giro frontal inferior derecho estaba más activo después del tratamiento. Los autores explicaban este aumento de la actividad como el aumento de los procesos de regulación emocional durante la exposición a los estímulos temidos.

Sin embargo, en otros estudios recientes no se ha hallado el mismo patrón psicopatológico en la actividad cerebral [49,52]. Por ejemplo, en el estudio de Paquette et al [49] no se observó una hiperactividad en la amígdala antes del tratamiento. Igualmente, ninguno de los estudios informó de la reducción de la actividad de la amígdala después del tratamiento. Probablemente, ello se deba a que los estímulos procesados son afectivos y condicionados aversivamente. Según los modelos de psicopatología de la fobia simple, estos resultados podrían explicarse por el efecto de habituación.

Parece ser que la disminución de la actividad del cingulado anterior y el córtex insular derecho responde a la aplicación del tratamiento con terapia cognitivo-conductual y la consecuente disminución de emociones negativas. Ambas estructuras sabemos que están muy relacionadas con la aparición de reacciones emocionales negativas que se asocian con la actividad del sistema nervioso autónomo [54,55].

Fobia social

Estudios de neuroimagen cerebral

Existen muy pocos estudios sobre fobia social y neuroimagen funcional. Sin embargo, los pocos estudios que disponemos indican que los pacientes con fobia social presentan una hiperactividad de la amígdala cuando se les provocan los síntomas mediante la presentación de caras humanas [56,57].

Como hemos mencionado, la amígdala tiene una relación muy estrecha con la ansiedad, la activación de dicha área se produce como mecanismo de defensa y tiene una relación muy estrecha con el sistema nervioso autónomo [9,54,55].

Efectos de la terapia cognitivo-conductual mediante neuroimagen funcional

Hasta la fecha, tan sólo contamos con el estudio de Furmark et al [58], en el que se obtuvo un tratamiento exitoso con cualquiera de los dos tratamientos: terapia cognitivo-conductual y compuesto farmacológico citalopram. Estos autores hallaron una reducción de la activación de la amígdala y el hipocampo en tareas relacionadas con hablar en público. Así, se observó que tanto la farmacoterapia como la intervención psicológica modulaban ciertas áreas del cerebro, en este caso partes del sistema límbico. Estos resultados son similares a los hallados con el TOC, probablemente porque tanto la terapia cognitivo-conductual como la medicación reducen la actividad neural de los circuitos talamicofrontoestriatales.

Trastorno de estrés postraumático

Estudios de neuroimagen cerebral

El trastorno de estrés postraumático también es uno de los más estudiados, ya que la provocación de síntomas es relativamente sencilla, y se basa en presentaciones visuales relacionadas con el trauma, recuerdos, estímulos auditivos o guiones de imágenes, y en observar los correlatos neuronales [59]. También se ha inducido la aparición de imágenes traumáticas y la aparición de *flashbacks* relacionados con el trauma a través de la lectura de las experiencias traumáticas en los pacientes mientras se aplica la imagen funcional [60].

Varios estudios han encontrado un incremento de la actividad de la amígdala derecha con técnicas de provocación y modalidad de imágenes [60-62], mientras que el área prefrontal medial estaba menos activa en pacientes con estrés postraumático con respecto a los controles cuando tenían que recordar los eventos traumáticos [63,64]. Regiones del córtex temporal medial generalmente están asociadas a recobrar la memoria y a la asociación visual, áreas involucradas en las imágenes mentales. La activación variable (alta frente a baja) en dichas áreas puede deberse, posiblemente, a la heterogeneidad de los pacientes [65].

Efectos de la terapia cognitivo-conductual mediante neuroimagen funcional

Hasta la fecha, tan sólo contamos con el estudio de Felmingham et al [66]. Estos autores utilizaron la resonancia magnética funcional en cinco mujeres y tres hombres que habían desarrollado el trastorno de estrés postraumático por asalto o accidente de coche. Inicialmente, decidieron estudiar las expresiones faciales de miedo y determinar las regiones de interés. Tras aplicar terapia cognitivo-conductual, encontraron cambios en el cíngulo anterior y la amígdala, así como una reducción de los síntomas en una escala psicométrica heteroaplicada (*Clinician-Administered PTSD Scale*).

Trastorno de pánico

En el modelo de Gorman et al [67] se mantiene la hipótesis de que la farmacoterapia consigue estabilizar completamente los núcleos del tronco del cerebro y que la terapia cognitivo-conductual lo hace a través de la modificación de los procesos cognitivos en el córtex prefrontal y el hipocampo. Los estudios psicométricos posteriores han hallado que tanto la farmacoterapia como la terapia cognitivo-conductual disminuyen los síntomas en los pacientes con pánico [68,69].

Sin embargo, tan sólo encontramos un estudio sobre los efectos neurológicos de la terapia cognitivo-conductual en pacientes con pánico. Hasta la fecha, el estudio de Prasko et al es el único. Estos autores hallaron un descenso de la actividad metabólica en regiones frontales derechas y temporales en el grupo con tratamiento en terapia cognitivo-conductual y en el que recibía farmacoterapia, aunque también encontraron un incremento de la actividad metabólica en la región temporal frontal izquierda en ambos grupos [70].

Depresión mayor

Estudios de neuroimagen funcional

A diferencia de los trastornos de ansiedad, la provocación de síntomas en la depresión mayor es mucho más complicada. Se ha utilizado tanto el guión autobiográfico como el material visual para inducir la tristeza en pacientes con depresión y controles sanos. Estudios iniciales encontraron una actividad alta en pacientes con depresión mayor en el córtex cíngulo anterior y el córtex prefrontal medial izquierdo [71,72].

Otros estudios observaron una activación más alta y duradera de la amígdala izquierda cuando se incitaba la tristeza mediante estímulos en los pacientes depresivos respecto a los controles [73,74]. En concreto, algunos autores han hallado incluso una normalización de la hiperactividad de la amígdala después del tratamiento con antidepresivos [73].

Efectos de la terapia cognitivo-conductual mediante neuroimagen funcional

Los últimos estudios han informado de una hipoperfusión prefrontal anterior que se normalizaba después de la remisión de síntomas depresivos [75,76].

Brody et al [77] encontraron inicialmente un hipermetabolismo prefrontal bilateral que se normalizó y disminuyó tanto en el grupo que recibió psicoterapia como en el que tuvo tratamiento farmacológico (inhibidores de la recaptación de la serotonina). Además, la psicoterapia provocó una disminución metabólica en el cíngulo anterior ventral izquierdo, mientras que la farmacoterapia lo hacía en el cíngulo anterior medial izquierdo. Sin embargo, ambos grupos, tras el tratamiento, obtuvieron un incremento de la actividad metabólica en el lóbulo temporal izquierdo.

Otro estudio reciente realizado por Goldapple et al [78] halló un descenso del metabolismo en la zona prefrontal bilateral tras un exitoso tratamiento con la terapia cognitivo-conductual, mientras que con la farmacoterapia se observó un descenso de la actividad metabólica en el hipocampo derecho. En dicho estudio, el grupo que recibió tratamiento farmacológico mostró un incremento del metabolismo en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, mientras que el grupo que recibió terapia cognitivo-conductual encontró un aumento en el hipocampo bilateral y el córtex cíngulo dorsal. Estos resultados no contradicen directamente el estudio de Brody et al, ya que en dicho estudio el descenso metabólico en el córtex prefrontal del grupo tratado farmacológicamente era más ventral y lateral, lo que indicaba que los mecanismos de la psicoterapia y la farmacoterapia podrían ser más diversos en la depresión que en otros trastornos. Sin embargo, en otros estudios no se hallaron descensos tras el tratamiento con psicoterapia (terapia interpersonal), sino más bien incrementos en el ganglio basal derecho y el córtex cíngulo posterior [79].

Así pues, parece ser que los resultados en los estudios de neuroimagen funcional que miden el efecto de la terapia psicológica en la depresión son muy heterogéneos. En parte, dicha heterogeneidad puede deberse a la diversidad de síntomas de la depresión, que con frecuencia se asocian con la ansiedad.

Aun así, es importante considerar que tanto los estudios que utilizaban la PET como la SPECT informaban de una normalización en las regiones relacionadas con la sintomatología depresiva después del tratamiento psicológico [77,78]. Por otra parte, los cambios globales en el metabolismo del cerebro o en el flujo sanguíneo en el pre y postratamiento podrían influir en los resultados del análisis de las regiones de interés.

En futuros estudios, sería conveniente calcular el volumen de tejido que se debe estudiar. El descenso metabólico del flujo sanguíneo y de la glucosa en ciertas áreas medidas con la SPECT o la PET no tiene por qué ser el reflejo de una actividad neuronal reducida, ya que puede ser un efecto de localizaciones reducidas del volumen de la materia gris [65]. Esto explica que, en parte, algunos estudios encuentren una reducción del metabolismo en el córtex cingulado subgenual (área de Brodmann 25) [80]. Así, algunas localizaciones hipometabólicas pueden deberse al efecto de pérdida del volumen cortical en diversas áreas, aunque esta pérdida de volumen excluye al bucle talamicopalidoestriado-corticolímbico, raramente informado en los estudios con depresión [81]. Aunque algunos modelos teóricos sugieren un hipometabolismo global frontal, los estudios hablan de una relación muy compleja de naturaleza corticosubcortical.

Concluimos que los resultados de los tres estudios sobre tratamiento psicológico [77-79] sugieren que tanto la terapia cognitivo-conductual como la terapia interpersonal producen cambios en la actividad metabólica del cerebro en las personas con depresión. La base de ambas terapias está en la resolución de problemas, la autopercepción, el análisis objetivo y el autocontrol emocional, es decir, dichas terapias están fomentando las funciones ejecutivas, el uso de la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva, funciones cognitivas que están aproximadamente localizadas en zonas del córtex prefrontal dorsolateral y, particularmente, en el hemisferio izquierdo [82,83].

Conclusiones

El estudio de los efectos de la terapia cognitivo-conductual en la actividad neural está en sus inicios, por lo que es lógico que existan pocos estudios y menos conclusiones definitivas. Sin embargo, las investigaciones indican que existen ciertos correlatos neuronales asociados a la sintomatología de los trastornos mentales muy relacionados con la ansiedad (TOC, fobias simples, fobia social, trastorno de estrés pos-

traumático, ataques de pánico y depresión). Asimismo, al igual que el tratamiento farmacológico, la terapia cognitivo-conductual ha aportado evidencia empírica de que se puede incidir en la disminución de la actividad cerebral en ciertas áreas asociadas a la sintomatología de los trastornos.

En concreto, en el TOC, un número considerable de estudios encuentra unos niveles metabólicos elevados de glucosa y de flujo sanguíneo en el córtex orbitofrontal, córtex del cingulado anterior, ganglios basales y tálamo [20,22], en áreas encargadas de las funciones ejecutivas y motoras como el núcleo del caudado y otras partes de los ganglios basales muy relacionadas con la sintomatología compulsiva [13], y en el cingulado anterior, responsable de la aparición de reacciones emocionales negativas [54,55]. Así, hasta hace muy poco no se sabía el efecto de la terapia psicológica cognitivo-conductual en los cambios funcionales de dichas áreas [28-30].

Respecto a otros trastornos de ansiedad, como las fobias específicas, existe una relación muy estrecha con la ínsula, el área orbitofrontal [50,51] y la amígdala izquierda [48]. Como comentábamos anteriormente, la amígdala tiene una relación muy estrecha con la ansiedad [9] y, por lo tanto, con los trastornos de ansiedad, como las fobias específicas [48], la fobia social [56,57] y el estrés postraumático [60-62]. Del mismo modo, la terapia cognitivo-conductual produce cambios en diversas áreas, tanto en las fobias específicas [49,52,53] como en la ansiedad social [58] y el estrés postraumático [66].

En los trastornos de pánico las regiones más significativas son el córtex prefrontal y el hipocampo [67], y no se hace mención de la activación de la amígdala. Este hallazgo es contradictorio, ya que es un trastorno de ansiedad que suele tener asociado una intensidad de malestar elevada. Igualmente, se ha encontrado un descenso de la actividad metabólica en regiones frontales derechas y temporales con tratamiento en terapia cognitivo-conductual [70].

Respecto a la depresión, concluimos que existe una activación tanto del córtex cingulado anterior y del córtex prefrontal medial izquierdo [71,72], estructuras que también aparecen significativas en el TOC, al igual que la actividad de la amígdala izquierda [73,74], vinculada con la ansiedad y los temores [9]. Igualmente, tanto la terapia cognitivo-conductual como la terapia interpersonal, terapias basadas en promover las funciones ejecutivas, producen cambios en la actividad metabólica del cerebro [77-79].

Tras esta revisión exhaustiva, encontramos numerosas limitaciones en los estudios: destacamos que la mayoría de los sujetos con TOC está recibiendo tratamiento farmacológico, por lo que es

difícil comprobar el efecto real de la psicoterapia. Aunque el debate continúa abierto, algunos autores consideran esta hipótesis poco probable [42], ya que el 50% de los pacientes que recibe terapia farmacológica no tiene una adecuada respuesta al fármaco [84]. Otra posibilidad es que estos cambios estriatales se produzcan cuando la terapia es intensiva en sujetos con TOC, es decir, de tan sólo cuatro semanas [30], cuando el resto de estudios emplean 12 semanas [28] o 7-8 meses [29]. Nakatani et al llegaron a la conclusión de que se desconoce si el efecto de la terapia cognitivo-conductual en regiones cerebrales es muy prolongado semanalmente [29].

En líneas generales, aunque algunos hallazgos son esperanzadores sobre la eficacia de la terapia cognitivo-conductual, futuros estudios deben controlar ciertas variables:

- Comprobar que los pacientes estén libres de medicación durante varias semanas antes de iniciar el tratamiento psicológico.
- Medir la actividad cerebral durante las fases de terapia y después del tratamiento para analizar la evolución metabólica.
- Concretar las regiones cerebrales responsables de la terapia cognitivo-conductual.
- Aumentar el tamaño muestral.
- Controlar la comorbilidad de algunos pacientes que pueden presentar depresión añadida al diagnóstico principal.

Por otra parte, debemos considerar las limitaciones tecnológicas actuales, ya que son habituales los errores en la localización de regiones cerebrales cuando se utilizan métodos basados en localizar los vóxeles por regiones de interés, en el sentido de que es más fácil cometer errores en las pequeñas estructuras propensas a una alta variabilidad anatómica, como el caudado o el hipocampo [85,86]. Asimismo, consideramos que deberían seleccionarse aquellos protocolos de tratamiento psicológico que incluyen técnicas que presenten datos de su evidencia científica y eficacia clínica.

Futuros estudios tendrán que investigar todas estas cuestiones y profundizar en el efecto de la psicoterapia en los trastornos de ansiedad y estado de ánimo, con el fin de aclarar cómo se producen estos cambios en la actividad cerebral, así como en el sistema serotoninérgico [87], y los posibles efectos de la exposición mediante estímulos estresantes [88]. Una de las implicaciones prácticas más importantes de este nuevo campo de trabajo interdisciplinar es lograr avances respecto al ajuste de tratamientos a perfiles neurales diferenciales. Esto permitiría, por tanto, optimizar la eficiencia de los tratamientos.

Se trataría, en consecuencia, de avanzar en el conocimiento de los subtipos 'neurales' dentro de cada trastorno y la realización de tratamientos 'a la carta', maximizando su eficiencia. De igual forma, otra área potencial de estudio es la utilización de la evaluación neuropsicológica para medir los cambios neurocognitivos producidos por la terapia psicológica y farmacológica, cuestión esta poco estudiada y con claras implicaciones clínicas.

Bibliografía

1. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 17-31.
2. Dougherty DD, Rauch SL, Jenike MA. Pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder. In Nathan PE, Gorman JM, eds. *A guide to treatments that work*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2002. p. 387-410.
3. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3: 449-56.
4. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
5. Andrés-Perpiñá S, Lázaro-García L, Canalda-Salhi G, Boget-Llucà T. Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivo compulsivo. *Rev Neurol* 2002; 35: 959-63.
6. Martínez-González AE, Piqueras-Rodríguez JA. Actualización neuropsicológica del trastorno obsesivo compulsivo. *Rev Neurol* 2008; 46: 618-25.
7. Alcázar-Córcoles MA, Verdejo-García A, Bouso-Saiz JC. La neuropsicología forense ante el reto de la relación entre cognición y emoción en la psicopatía. *Rev Neurol* 2008; 47: 607-12.
8. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer M J, Speckens A, Phillips M. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 564-76.
9. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clin Neurosci Res* 2005; 4: 335-47.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. revised. Washington DC: APA; 2000.
11. Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004; 65: 185-236.
12. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labelled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
13. Friedlander L, Desrocher M. Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 32-49.
14. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Fackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 459-68.
15. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595-606.

16. Mataix-Cols D, Junqué C. Neuropsicología del trastorno obsesivo compulsivo. In Vallejo J, Berrios G, eds. *Estados obsesivos*. 3 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2006. p. 76-232.
17. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Pediatr Clin North Am* 2000; 23: 563-86.
18. Saxena S, O'Neill J, Rauch SL. The role of cingulate cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder. In Vogt BA, ed. *Cingulate neurobiology and disease*. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 2009. p. 588-606.
19. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *J Psychosom Res* 2002; 53: 647-54.
20. Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, et al. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2003; 122: 37-47.
21. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RS. Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* 1991; 114: 2191-202.
22. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, et al. Cerebral metabolism in major depression and obsessive compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 159-70.
23. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo P, Leahy L, et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr* 1998; 3: 37-43.
24. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132: 69-79.
25. Pareja MA. Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno obsesivo compulsivo. *Psicothema* 2001; 13: 419-27.
26. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151-61.
27. Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 171: 135-9.
28. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziota 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.
29. Nakatani E, Nakagawa A, Ohara Y, Goto S, Uozumi N, Iwakiri M, et al. Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2003; 124: 113-20.
30. Saxena S, Gorbis E, O'Neill J, Baker SK, Mandelkern MA, Maidment KM, et al. Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 197-205.
31. 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.
32. Diler RS, Kibar M, Ayse A. Pharmacotherapy and regional cerebral blood flow in children with obsessive-compulsive disorder. *Yonsei Med J* 2004; 45: 90-9.
33. Hansen ES, Hasselbach S, Law I, Bolwig TG. The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: a PET study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 5: 1-10.
34. Ho-Pian KL, Van Megan HJGM, Ramsy NF, Mandl R, Van Rijk PP, Wynne HJ, et al. Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2005; 138: 89-97.
35. Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS, et al. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 291-7.
36. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, et al. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 250-61.
37. El Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 117-27.
38. Hoehn-Saric R, Schlaepfer TE, Greenberg BD, McLeod DR, Pearlson GD, Wong SH. Cerebral blood flow in obsessive compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and nonresponders. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001; 108: 89-100.
39. Sachdev P, Trollor J, Walker A, Wen W, Fulham M, Smith JS, et al. Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive-compulsive disorder: a single-case study using positron emission tomography. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 684-90.
40. Viard A, Flament MF, Artiges E, Dehaene S, Naccache L, Cohen D, et al. Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychol Med* 2005; 35: 1007-17.
41. Vogt BA, Vogt L, Farber NB, Bush G. Architecture and neurocytology of monkey cingulate cortex. *Neurology* 2005; 485: 218-39.
42. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-22.
43. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4259-64.
44. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 155-84.
45. Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Dolan RJ, Cath DC, Boellaard R, et al. Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: a study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2004; 132: 225-37.
46. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 523-8.
47. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive, and cognition interface. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 417-24.
48. Dilger S, Straube T, Mentzel HJ, Fitzek C, Reichenbach JR, Hecht H, et al. Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003; 348: 29-32.
49. Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgoin 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.
50. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. Brain activation during disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 751-6.
51. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, et al. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 20-8.
52. Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WHR. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage* 2006; 29: 125-35.
53. Ochsner KN, Gross JG. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 242-9.
54. Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; 3: 207-33.
55. Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Decker LR, Noll DC, Nichols TE, et al. Activation of the medial prefrontal cortex and extended amygdala by individual ratings of emotional arousal: a fMRI study. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 211-5.

56. Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, et al. fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *NeuroReport* 1998; 9: 1223-6.
57. Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Eyler LT, Brown GG. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1027-34.
58. 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.
59. Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 709-29.
60. Rauch SL, Van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 380-7.
61. Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva Saavedra A, et al. Different fMRI activation patterns of traumatic memory in borderline personality disorder with and without additional posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 603-11.
62. Pissiota A, Frans O, Fernández M, Von Knorring L, Fischer H, Fredrikson M. Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 68-75.
63. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1787-95.
64. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 168-76.
65. Linden DEJ. How psychotherapy changes the brain –the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 528-38.
66. Felmingham K, Kemp A, Williams L, Das P, Hughes G, Peduto A, et al. Changes in anterior cingulate and amygdala after cognitive behavior therapy of posttraumatic stress disorder. *Psychol Sci* 2007; 18: 127-9.
67. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuro-anatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 148-61.
68. Gorman JM, Shear K, Cowley D, Cross CD, March J, Roth W, et al. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. In: American Psychiatric Association guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2002. p. 635-96.
69. Otto MW, Pollack MH, Maki KM. Empirically supported treatments for panic disorder: costs, benefits, and stepped care. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 556-63.
70. Prasko J, Horáček J, Záleský R, Kopeček M, Novák T, Pasková B, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioural therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 340-8.
71. Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, et al. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *NeuroReport* 1998; 9: 3253-8.
72. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675-82.
73. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651-8.
74. Siegle GJ, Steinhauser SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 693-707.
75. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-37.
76. Navarro V, Gasto C, Lomena F, Mateos JJ, Marcos T, Portella MJ. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* 2002; 16: 781-7.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Drevets WC, Price JL, Simpson Jr JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-7.
81. Sheline Y. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 338-52.
82. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 1-47.
83. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475-83.
84. Pigott TA, Seay SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 101-6.
85. Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005; 64: 1860-7.
86. Sun FT, Schriber RA, Greenia JM, He J, Gitcho A, Jagust WJ. Automated template-based PET region of interest analyses in the aging brain. *NeuroImage* 2007; 34: 608-17.
87. Baer L. Behavior therapy: endogenous serotonin therapy? *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl): S33-5.
88. García-Bueno B, Leza JC. Mecanismos inflamatorios/antiinflamatorios en el cerebro tras la exposición a estrés. *Rev Neurol* 2008; 46: 675-83.

The effectiveness of cognitive-behavioural therapy in affective and anxiety disorders using functional neuroimaging

Introduction. In the last decades psychological studies have demonstrated the effectiveness of the cognitive-behavioural therapy for most anxiety and depressive disorders. Recently, a different and complementary approach in terms of validation of cognitive-behavioural therapy has emerged: testing the efficacy of these therapies using functional neuroimaging techniques.

Development. Neurological studies evaluate the cerebral functioning causing the appearance of symptoms and monitoring the brain activity. In this revision study we show the implications of different brain structures (amygdala, cingulate cortex, thalamus, insula) with the characteristic symptoms of many mental disorders studied (obsessive-compulsive disorder, specific phobia, etc.) and the neurological changes after applying a cognitive-behavioural therapy.

Conclusions. At the present there is a very limited number of studies due to the complexity in implementing this type of researches. However, data suggest changes in metabolic activity after cognitive-behavioural therapy at the same time as the decrease of symptoms. Future studies should control the influence of variables such as comorbidity and medication, which prevent more definitive conclusions.

Key words. Cognitive-behavioural therapy. Depression. Functional neuroimaging. Obsessive-compulsive disorder. Panic disorder. Post-traumatic stress disorder. Review. Social phobia. Specific phobia.